

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, доцента, заместителя генерального директора по хирургии федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации Рябова Андрея Борисовича на диссертационную работу Гурмикова Беслана Нуралиевича «Внутрипеченочный холангиоцеллюлярный рак: принципы хирургического лечения и факторы прогноза выживаемости», представленную к защите в диссертационный совет 21.1.044.01 при федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.9 Хирургия (медицинские науки), 3.1.6 Онкология, лучевая терапия (медицинские науки)

Актуальность темы диссертации

Диссертация посвящена сложной и до настоящего времени недостаточно изученной проблеме хирургического лечения и прогнозирования внутрипеченочного холангиоцеллюлярного рака. Неoadъювантная химиотерапия и лучевая терапия не обладают доказанной эффективностью в отношении общей выживаемости у больных с данной патологией. Исходя из этого, единственным эффективным методом терапии, позволяющим добиться длительной ремиссии при данном заболевании, является хирургическое лечение. Однако продолжаются дискуссии в отношении выбора варианта и объема резекции печени. Это в первую очередь обусловлено сложностью достижения R0 резекции, особенно при больших размерах опухоли. Так, средний размер опухоли у подавляющего большинства впервые выявленных пациентов составляет более 6 см, что уменьшает вероятность выполнения радикальной операции.

Наряду с этим, ежегодно неуклонно растет количество выполняемых резекций печени и желчных протоков. В то же время целый ряд вопросов, касающихся резекционной хирургии, критериев радикальности операции, достоверных факторов

рецидива и персонализированного подхода при этом заболевании, остаются еще нерешенными.

Следует также отметить, что при прогнозировании течения послеоперационного периода при внутриспеченочном холангиоцеллюлярном раке недостаточно внимания уделяется применению молекулярно-биологических характеристик опухоли, а также изучению их корреляции с клиническими исходами. Разработанные ранее зарубежные прогностические шкалы недостаточно информативны и не включают такие показатели как молекулярно-генетические маркеры.

Анализ результатов комбинированного лечения внутриспеченочной холангиокарциномы, оценка прогнозирования исходов лечения в отдаленном периоде, а также большой опыт хирургического лечения данного заболевания в одном учреждении позволяет провести многосторонний анализ этой достаточно редкой патологии и внести вклад в понимание канцерогенеза заболевания.

Таким образом, проблема хирургического лечения и прогноза внутриспеченочного холангиоцеллюлярного рака является актуальной и важной в клиническом отношении.

Оценка структуры и содержания работы

Диссертация Гурмикова Б.Н. написана в классическом стиле, объемом 223 страницы машинописного текста. Состоит из введения, 6 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы и приложения. Работа иллюстрирована 23 таблицами и 57 рисунками. Список литературы включает 311 источников, из них 19 отечественных и 261 иностранных.

Актуальность исследования, цель и задачи обоснованы, полностью соответствуют существу данной диссертации.

Целью данного исследования является улучшение результатов лечения внутриспеченочного холангиоцеллюлярного рака за счет применения персонализированного подхода, основанного на прогнозировании течения болезни с учетом клинико-морфологических и молекулярно-генетических факторов.

Сформулированные задачи отражают пути достижения указанной цели исследования и подразумевают анализ ближайших и отдаленных результатов хирургического лечения внутриспеченочного холангиоцеллюлярного рака, а также

влияния на отдаленные исходы лечения клинико-морфологических факторов и различных молекулярно-генетических нарушений, выявленных после молекулярно-генетического исследования опухолевой ткани.

Научная новизна и практическая значимость работы отражены во введении.

Глава I содержит обзор литературы, который отражает современные тенденции в тактике ведения и хирургического лечения пациентов с внутриспеченочной холангиокарциномой. Глава в полном объеме освещает изучаемую проблему хирургического подхода и прогноза опухолей дистальных желчных протоков. На современном уровне отражены все аспекты резекций печени, желчных протоков, их прогноза, а также основные вопросы молекулярно-генетической диагностики внутриспеченочного холангиоцеллюлярного рака. Представлены различные взгляды на существующие проблемные вопросы в этой области. Стиль изложения удобен для восприятия материала. Принципиальных замечаний к главе нет.

В главе II подробно изложена клиническая характеристика пациентов и методов исследования. В основу работы положен опыт хирургического лечения 79 пациентов с внутриспеченочным холангиоцеллюлярным раком, пролеченных в НМИЦ хирургии им. А.В.Вишневого, 41 пациенту из них выполнено молекулярно-генетическое исследование. В главе подробно описаны технические аспекты выполненных оперативных вмешательств. Приведенные таблицы наглядно отражают структуру исследуемого материала, после которых следует четкое и лаконичное их описание.

Приведенные материалы наглядно отражают структуру исследуемого материала, после которых следует четкое и лаконичное их описание. Для статистического анализа использованы современные способы обработки полученных результатов.

Глава III посвящена результатам инструментальных, морфологических и молекулярно-генетических методов исследований опухоли. Описан спектр полученных генетических мутаций, распространенных при внутриспеченочной холангиокарциноме, оценена взаимосвязь клинико-морфологических показателей (таких как пол, размер опухоли, степень дифференцировки опухоли, наличие метастазов) и молекулярно-генетических маркеров. Несмотря на небольшой объем

выборки весьма актуальным является раздел, посвященный молекулярно-генетическому исследованию опухолевой ткани с определением мутационного статуса ВПХЦР в российской популяции, а также определению содержания TGF beta1 в сыворотке больных с рецидивом заболевания. В отечественных публикациях практически не встречаются работы, посвященные этим вопросам.

В целом в главе полноценно отражены полученные результаты выполненных исследований и принципиальных замечаний к главе нет.

В **главе IV** проанализированы результаты 67 резекций печени различного объема от бисегментэктомий до расширенных гемигепатэктомий с резекцией внепеченочных желчных протоков. В главе подробно описаны технические аспекты выполненных оперативных вмешательств и возникшие при этом послеоперационные осложнения. В зависимости от объема резекции печени и степени влияния объема удаляемой паренхимы печени на непосредственные результаты хирургического лечения больные были разделены на 2 группы. Одну группу составили больные, которым выполнены большие и «предельно» большие резекции печени, вторую – так называемые паренхимосберегающие резекции печени, т.е. резекции не более 2 сегментов печени. В дальнейшем проведен их сравнительный анализ по частоте возникших осложнений, летальности, объему интраоперационной кровопотери, а также отдаленному исходу операции. При этом сделан вывод, что расширение объема хирургического вмешательства при ВПХЦР не увеличивает общую и безрецидивную выживаемость пациентов после хирургического лечения, с другой стороны, при оценке непосредственных результатов хирургического лечения послеоперационные осложнения чаще встречались при резекции трех и более сегментов печени ($p < 0,05$).

Интерес представляют результаты собственных клинических случаев выполнения ALPPS, локальных методов лечения внутripеченочного холангиоцеллюлярного рака. В главе встречаются единичные опечатки, принципиальных замечаний к ней нет.

В **главе V** приведены результаты хирургического лечения пациентов в отдаленном периоде в связи с различными клинiко-морфологическими и

молекулярно-генетическими факторами. Определены наиболее значимые прогностические критерии, связанные с общей и безрецидивной выживаемостью.

Автор достаточно полно и углубленно анализирует клинические и молекулярно-генетические критерии, влияющие на прогноз заболевания. Многофакторная статистическая обработка материала позволяет установить статистически значимые факторы риска неблагоприятного исхода. Кроме того, впервые проведен многофакторный анализ корреляций молекулярно-генетических факторов и отдаленных результатов, который позволил определить основные закономерности в патогенезе заболевания.

Построена прогностическая шкала, позволяющая объективно оценить вероятный исход хирургического вмешательства. Приведены клинические примеры, демонстрирующие применение прогностической шкалы.

В последней, **VI главе** представлены наиболее важные и актуальные результаты исследования. В этой главе автор подводит итог и обсуждение полученного материала, приводит сравнительный анализ данных своей работы и мировой научной литературы. В этом разделе описаны актуальные современные достижения и недостатки исследуемой проблемы, вновь анализируются вопросы, связанные со способами резекции печени в современной резекционной хирургии. Приводятся объяснения полученным результатам с позиции анализа полученного клинического материала и биологических особенностей опухоли. Современной представляется концепция хирургического лечения, основанная на индивидуальном подходе. В заключении резюмируются все основные моменты диссертационной работы. Заключение написано в хорошем стиле.

Выводы сформулированы соответственно задачам исследования, изложены четко, отражают наиболее важные результаты. Практические рекомендации отражают актуальность полученных результатов и возможность их применения в клинической практике. Их достоверность и целесообразность не вызывает сомнений. Принципиальных замечаний по диссертации нет.

Автореферат выполнен по традиционной схеме, полностью отражает основные положения диссертации.

Научная новизна

В диссертационной работе изучено влияние клинико-морфологических и генетических факторов на отдаленные результаты хирургического лечения. Представлены результаты сравнительного анализа отдаленных результатов различных вариантов резекции печени. Разработаны прогностические шкалы, позволяющие прогнозировать исход хирургического лечения (получен патент на изобретение). Созданная прогностическая шкала на основании клинико-морфологических и молекулярно-генетических факторов позволяет выделить группы пациентов с более неблагоприятным прогнозом после хирургического лечения, что позволит персонализировать тактику ведения каждого пациента в послеоперационном периоде.

Заключение

Диссертационная работа Гурмикова Беслана Нуралиевича «Внутрипеченочный холангиоцеллюлярный рак: принципы хирургического лечения и факторы прогноза выживаемости», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.9 Хирургия (медицинские науки), 3.1.6 Онкология, лучевая терапия (медицинские науки) представляет собой завершённую научно-квалификационную работу, является актуальной по своей новизне и практической значимости. Исследование основано на достаточном клиническом материале и соответствует представленным специальностям. Диссертационная работа имеет важное теоретическое и практическое значение для решения актуальной проблемы хирургической гепатологии – принципов хирургического лечения и прогнозирования выживаемости внутрипеченочного холангиоцеллюлярного рака. Принципиальных замечаний к работе нет.

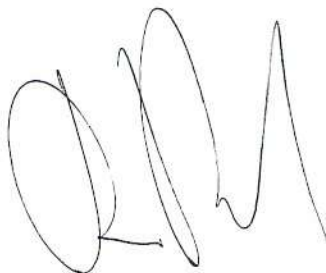
По своей актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов и обоснованности выводов представленная диссертационная работа полностью соответствует требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ № 842 от 24 сентября 2013г. (в редакции Постановления правительства РФ от 20 марта 2021г. № 426 «О внесении изменений в некоторые акты Правительства Российской Федерации и признании утратившим

силу постановления Правительства Российской Федерации от 26 мая 2020г. № 751»), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.9 Хирургия (медицинские науки), 3.1.6 Онкология, лучевая терапия (медицинские науки).

Автор диссертационной работы Гурмиков Беслан Нуралиевич заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.9 Хирургия (медицинские науки), 3.1.6 Онкология, лучевая терапия (медицинские науки).

Официальный оппонент

доктор медицинских наук, доцент,
заместитель генерального директора
по хирургии
ФГБУ «НМИЦ радиологии»
Минздрава России



Рябов А.Б.

Подпись д.м.н., доцента А.Б. Рябова «заверяю»:

Ученый секретарь
ФГБУ «НМИЦ
радиологии» Минздрава России



Жарова Е.П.

« 20 » 03 2023 г.

Данные об авторе отзыва:

Рябов Андрей Борисович, доктор медицинских наук, профессор, заместитель генерального директора по хирургии Московского научного исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена - филиала Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 125284, г. Москва, ул. 2-й Боткинский пр., д.3, т.:+7 (495) 4150-11-22, mnioi.nauka@mail.ru