

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

члена-корреспондента РАН, профессора, доктора медицинских наук Восканяна Сергея Эдуардовича 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 ФГБУ «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

Внутрипеченочный холангиоцеллюлярный рак - злокачественное новообразование, характеризующееся агрессивным течением, является второй по распространенности первичной опухолью печени. На долю внутрипеченочной холангиокарциномы приходится около 10-20% от всех случаев холангиоцеллюлярного рака и отмечается тенденция к росту заболеваемости во всем мире. В отличие от других форм, внутрипеченочный холангиоцеллюлярный рак отличается бессимптомным течением, что обуславливает позднее обращение пациентов. В большинстве случаев (около 80%), на момент выявления, опухоль является нерезектабельной в связи с местным распространением и наличием отдаленных метастазов. Кроме того, неудовлетворительными являются отдаленные результаты хирургического лечения. По данным разных авторов общая 3-х летняя выживаемость не превышает 40-60%. Ввиду высокой частоты рецидива заболевания после хирургического лечения важное значение имеет прогнозирование течения заболевания в периоперационном периоде, что позволяет персонализировать тактику

ведения больного. С другой стороны изучение молекулярно-генетического профиля опухоли и его влияния на безрецидивную и общую выживаемость после хирургического лечения и, как следствие, на прогноз, дает возможность уточнить особенности патогенеза и определить ключевые мишени для таргетной терапии, улучшить результаты хирургического лечения.

Исследований, оценивающих прогноз влияния клиничко-молекулярных факторов на отдаленные результаты хирургического лечения холангиоцеллюлярного рака, в настоящее время в российской литературе не встречалось.

Прогнозирование результатов хирургического лечения внутрипеченочного холангиоцеллюлярного рака на основании молекулярно-генетического профиля опухоли дает возможность стратифицировать риски в отдаленном послеоперационном периоде, что делает работу автора актуальной и полезной в клинической практике.

Достоверность и обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Достоверность проведенного исследования определяется формированием достаточного количества клинических наблюдений – 79 пациентов с внутрипеченочным холангиоцеллюлярным раком, подвергнутых различным способам лечения (хирургическое, лекарственное, локорегионарное, комбинированное), находившихся на лечении в НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского с 2011 года по 2021 гг. Исследование было распределено на 3 этапа в зависимости от поставленных задач.

Проведенное обследование включало в себя следующие методы: клинические, инструментальные, лабораторные, морфологические и статистические методы исследования. Полученный объем клинического

материала позволил соискателю аргументировано сформулировать основные положения и выводы, представленные в диссертации.

На основании вышеизложенного можно сделать вывод, что исследование проведено в полном объеме с анализом достаточного количества материала, сформулированные основные положения диссертации не вызывают сомнений и возражений, что обусловило достоверность и обоснованность приводимых в диссертации научных положений, выводов и рекомендаций.

Новизна исследования

Исследование является первой обобщающей работой по целенаправленному изучению внутрипеченочного холангиоцеллюлярного рака после хирургического лечения и молекулярно-генетического профилирования опухоли:

Впервые в России проведена оценка корреляции отдаленных результатов комбинированного лечения – общей и безрецидивной выживаемости пациентов после проведенного хирургического лечения внутрипеченочного холангиоцеллюлярного рака с результатами молекулярно-генетического профилирования опухолей.

Впервые в российской популяции изучено положение о том, что наличие определенных мутаций, выявленных в результате генетического исследования, ассоциировано с исходом комбинированного лечения (отдаленные результаты) и прогнозом у пациентов с внутрипеченочным холангиоцеллюлярным раком, т.е. определены генетические маркеры (мутации) благоприятного и неблагоприятного прогноза.

Систематизация и анализ полученных данных в результате молекулярно-генетического профилирования опухоли расширили понимание патогенеза внутрипеченочного холангиоцеллюлярного рака в российской популяции.

Впервые в России выполнена оценка чувствительности белка TGF- β (трансформирующий фактор роста), определяемого в плазме крови в качестве маркера рецидива (метастазирования) внутрипеченочного холангиоцеллюлярного рака после хирургического лечения.

Впервые создана прогностическая шкала, позволяющая с высокой точностью оценить общую выживаемость пациентов после проведенного хирургического лечения.

Обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций

Полученные результаты исследования позволили автору убедительно обосновать основные научные положения и выводы, изложенные в диссертации. Основные данные представлены в виде достаточно информативных таблиц и наглядных иллюстраций. Сформулированные выводы обоснованы и логично вытекают из результатов работы, полностью соответствуют анализу фактического материала, подтверждены статистическими методами. Практические рекомендации конкретны, изложены кратко и содержательно. Работа написана доступным, понятным языком, легко читается.

Научная теоретическая и практическая значимость результатов исследования

Полученные диссертантом данные актуальны и имеют научное и практическое значение.

Показано, что в основе методов решения поставленных задач лежит молекулярно-генетическое исследование опухоли после хирургического лечения с целью выявления определенных генетических нарушений, а полученные результаты позволяют получить научную базу, существенно расширяющую представления о холангиоцеллюлярном раке.

В результате исследования были подтверждены данные о выраженной гетерогенности внутрипеченочного холангиоцеллюлярного

рака по мутационному типу, а также о том, что наличие определенных мутаций, выявленных в результате молекулярно-генетического исследования, ассоциировано с отдаленными результатами хирургического лечения и прогнозом пациентов с внутripеченочным холангиоцеллюлярным раком.

Выявление специфических мутаций для внутripеченочного холангиоцеллюлярного рака имеет важное значение в практическом здравоохранении – позволяет выявить потенциальные мишени для таргетной терапии при прогрессировании заболевания, проводить контроль эффективности хирургического лечения и прогнозировать риск рецидива опухоли.

Разработана математическая модель (прогностическая шкала) прогнозирования риска рецидива и прогрессирования внутripеченочного холангиоцеллюлярного рака после хирургического лечения.

Оценка содержания диссертации

Диссертация построена по классическому типу, изложена на 223 страницах машинописного текста, включает 6 глав (обзор литературы, материалы и методы, полученные результаты, хирургическое лечение внутripеченочного холангиоцеллюлярного рака с непосредственными результатами, отдаленные результаты хирургического лечения внутripеченочного холангиоцеллюлярного рака с обсуждениями полученных результатов), заключение, выводы, практические рекомендации, список литературы, приложения. Работа содержит 23 таблицы, иллюстрирована 57 рисунками.

Во **введении** автором обозначены актуальность существующей проблемы, цель и задачи исследования, положения, выносимые на защиту, научная новизна и практическая значимость диссертационной работы, данные по апробации и внедрению в практическую деятельность.

Цель работы и задачи сформулированы четко и корректно, отражая научную новизну и практическую значимость.

В главе 1 «Обзор литературы» отражены основные вопросы патогенеза, хирургического лечения опухолей дистальных желчных протоков, прогнозирования исходов лечения. На современном уровне отражены аспекты резекций печени и желчных протоков, отводится место прогнозу заболевания. Представлены различные взгляды на современные подходы прогнозирования результатов комбинированного лечения внутрипеченочной холангиокарциномы. Глава написана хорошим литературным языком.

На основании данных анализа литературы автор подчеркивает актуальность проблемы выбора объема хирургического лечения при внутрипеченочной холангиокарциноме, а также отсутствие общепринятой системы прогнозирования при данной патологии до начала комбинированного лечения. Принципиальных замечаний к главе нет, кроме незначительных опечаток.

Во второй главе «Материал и методы» освещены клинические наблюдения и методы исследования.

Группы обследованных пациентов представлены подробно, дана их подробная характеристика. Полно описаны методы, использованные в работе, лабораторно-инструментальное обследование, лечение, молекулярно-генетическая диагностика.

Работа основана на опыте хирургического лечения 79 пациентов в НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского Минздрава России. В работе представлены результаты определения молекулярно-генетических маркеров внутрипеченочной холангиокарциномы для пациентов российской популяции. В главе описаны особенности периоперационного ведения, технические особенности хирургических вмешательств.

В третьей главе «Результаты инструментальных, морфологических и молекулярно-генетических методов исследования

опухоли» представлен тщательный анализ спектра генетических мутаций, характерных для внутривнутрипеченочного холангиоцеллюлярного рака.

Получены данные о том, что наиболее распространенными при этом типе холангиокарциномы являются мутации генов *KRAS*, *IDH1/2*, *MET*, *BRAF*.

Полученные результаты дают более глубокое понимание природы внутривнутрипеченочной холангиокарциномы. Данные о том, что варианты, отличные от *KRAS* G12 достоверно ассоциированы с лучшей общей выживаемостью, дают новый виток в понимании патогенеза опухоли. Большинство случаев, представленных в диссертационной работе, имело благоприятную форму мутации *KRAS*, что коррелирует с лучшим прогнозом выживаемости, полученным для этой когорты пациентов.

Интересны результаты, свидетельствующие о том, что при анализе мутационного статуса мутация гена *KRAS* G12, описанной в зарубежных работах как неблагоприятная, встречалась только у трети пациентов с мутацией гена *KRAS* среди обследованных.

В этой главе проведен тщательный анализ влияния типа мутации на выживаемость в отдаленном периоде и на рецидив заболевания. Наиболее благоприятным маркером прогноза выявлена мутация гена *IDH1/2*, наименее благоприятный прогноз у пациентов с мутацией гена *MET*.

В четвертой главе «Хирургическое лечение внутривнутрипеченочного холангиоцеллюлярного рака. Непосредственные результаты» широко освещены хирургические аспекты лечения внутривнутрипеченочной холангиокарциномы, проанализированы осложнения и эффективность «малых» и «больших» резекций, приведены возможности выполнения ALPPS и локорегиональных методов с применением РЧА, ТАХЭ.

Анализ ближайших результатов хирургического лечения свидетельствует в пользу проведения паренхимосберегающих вмешательств по сравнению с расширенной гемигепатэктомии, и это

позволяет достичь сопоставимых результатов выживаемости снизив частоту послеоперационных осложнений.

В пятой главе «Отдаленные результаты хирургического лечения внутрипеченочного холангиоцеллюлярного рака» автор приводит данные отдаленных результатов хирургического лечения внутрипеченочной холангиокарциномы и факторов влияющих на выживаемость, представлены результаты многофакторного регрессионного анализа показателей, влияющих на исход хирургического лечения.

При анализе выживаемости пациентов после выполненного хирургического лечения выделен комплекс значимых прогностических показателей, включающих демографические, клинико-морфологические и молекулярно-генетические параметры опухоли с учетом особенностей российской популяции.

На основе этого разработан способ прогнозирования выживаемости больных с внутрипеченочной холангиокарциномой в послеоперационном периоде, включающий следующие факторы: возраст пациента, наличие инвазии опухоли в капсулу печени, наличие метастазов в регионарные лимфатические узлы, радикальность операции (статус R), наличие периневральной инвазии, а также наличие мутаций генов *IDH1/2*, *KRAS* и *MET*.

В шестой главе «Обсуждение результатов влияния клинико-морфологических и молекулярно-генетических факторов на прогноз» приводится обсуждение и итог анализа полученных результатов, прогностических факторов, выявленных с целью оптимизации хирургического лечения, сопоставление полученных результатов с различными зарубежными исследованиями, выявление сходных с другими и уникальных для российской популяции характеристик патогенеза заболевания.

В **заклучении** содержатся основные положения диссертации с обсуждением полученных результатов, здесь автор кратко излагает цель работы, которая посвящена выбору оптимальной лечебной стратегии больных внутрпеченочной холангиокарциномой, которая основана на персонализированном подходе с учетом клинико-морфологических и молекулярно-генетических факторов опухоли каждого пациента.

Выводы и практические рекомендации отражают поставленные цель и задачи, достоверность и обоснованность не вызывает сомнений. Принципиальных замечаний по диссертации нет. Все выводы имеют четкое обоснование, отражают основные положения диссертации. Практические рекомендации краткие и лаконичные, отражают основные положения диссертации, оказывают существенный вклад в практическую деятельность центров, занимающихся лечением внутрпеченочной холангиокарциномы.

Список литературы состоит из 311 источников – 19 отечественных и 292 иностранных авторов.

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

Степень достоверности и обоснованности исследования

Результаты диссертационной работы Гурмикова Б.Н. обоснованы и достоверны, что подтверждается достаточным количеством наблюдений, дизайном исследования, применением современных методик. Результаты полученного исследования обработаны с помощью современных методов статистического анализа.

Диссертация хорошо оформлена, написана грамотным литературным языком. По теме диссертации опубликовано 19 печатных работ, из них 15 публикаций из перечня ВАК и SCOPUS, 1 монография, получен 1 патент

РФ на изобретение. Опубликованные по теме диссертации научные труды дают исчерпывающее представление о проделанной работе.

Замечания

Принципиальных замечаний по диссертационной работе нет. В тексте имеются отдельные стилистические неточности, опечатки, несогласованные и сложные по восприятию предложения, отмечается некоторая перегруженность списка литературы. Указанные недочеты не носят принципиального характера, не отражаются на общей положительной оценке работы и никак не уменьшают научной и практической значимости проведенного исследования.

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) является самостоятельной, законченной научно-квалификационной работой, имеющей существенное научно-практическое значение, в которой на основании выполненных автором исследований решена важная научно-практическая проблема – улучшение отдаленных результатов хирургического лечения больных внутрипеченочной холангиокарциномой.

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, ее автор 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:

Заместитель главного врача по хирургической помощи –
руководитель Центра хирургии и трансплантологии
ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России,
заведующий кафедрой хирургии с курсами онкохирургии,
эндоскопии, хирургической патологии,
клинической трансплантологии и органного донорства
МБУ ИНО ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России,
член-корреспондент РАН, профессор, д.м.н.

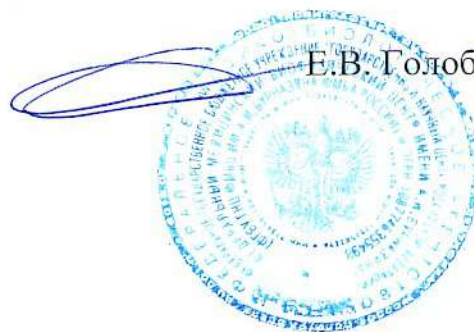
С.Э. Восканян

Подпись члена-корреспондента РАН, профессора, д.м.н. С.Э. Восканяна
заверяю

Заведующий Научно-организационным отделом –
Ученый секретарь ФГБУ ГНЦ ФМБЦ
им. А.И. Бурназяна ФМБА России,
д.м.н

Е.В. Голобородько

«23» 03 2023 г.



Восканян Сергей Эдуардович, член-корреспондент РАН, профессор, доктор медицинских наук, Заместитель главного врача по хирургической помощи – руководитель Центра хирургии и трансплантологии ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, заведующий кафедрой хирургии с курсами онкохирургии, эндоскопии, хирургической патологии, клинической трансплантологии и органного донорства МБУ ИНО ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, 123098, г. Москва, ул. Маршала Новикова, 23, e-mail: fmbc-fmba@bk.ru . Сайт: <http://fmbafimbc.ru/>, тел. +7 (499) 190-85-55