

**«УТВЕРЖДАЮ»**

Директор

ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России,  
академик РАН, д.м.н., профессор

В.А. Солодкий



«13» 08 2023г.

## **ОТЗЫВ**

ведущей организации федерального государственного бюджетного учреждения «Российский научный центр рентгенорадиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической значимости диссертационной работы Гурмикова Беслана Нуралиевича «Внутрипеченочный холангиоцеллюлярный рак: принципы хирургического лечения и факторы прогноза выживаемости», представленной 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**

Внутрипеченочный холангиоцеллюлярный рак – злокачественная опухоль с неблагоприятным прогнозом. Ввиду неэффективности неoadьювантной химиотерапии, хирургическое лечение является единственным вариантом лечения позволяющим добиться длительной ремиссии. Хотя отдаленные результаты хирургического лечения, даже своевременно оперированных больных, остаются неудовлетворительными. Изучение базы SEER продемонстрировало тенденцию улучшения выживаемости после радикального хирургического лечения, тем не менее, 5-летняя выживаемость после резекции печени остается невысокой.

На протяжении последних десятилетий углубление знаний об анатомии печени, желчевыводящих путей и совершенствование хирургических технологий позволили расширить показания к обширным и комбинированным резекциям печени, что привело к увеличению количества радикальных операций. Несмотря на это, сохраняется на высоком уровне частота R1 резекции (30-40%) при данном заболевании. В связи с этим продолжается дискуссия в отношении выбора адекватного варианта резекции печени и желчных протоков для достижения статуса резекции R0.

Актуальным также является вопрос адъювантной терапии, который ограничен применением фторпиримидинов, а при R1 резекции, которая часто встречается при хирургическом лечении внутривнутрипеченочного холангиоцеллюлярного рака проведением режимов терапии, по сути, первой линии. Тем не менее, в клинике наблюдаются больные с коротким безрецидивным периодом при R0 резекциях и длительным анамнезом при R1 резекциях, что, по-видимому, определяется биологическими особенностями опухоли, и подчеркивает необходимость создания прогностических тест-систем и подходов в мониторинговании развития рецидива заболевания.

На сегодняшний день, несмотря на большое количество исследований по изучению данной проблемы, до сих пор не определены основные факторы, обуславливающие агрессивное течение данной патологии. Наиболее изученные клиничко-морфологические факторы, такие как размеры опухоли, степень дифференцировки опухоли, стадия опухолевого процесса, наличие метастазов в регионарных лимфатических узлах, микро- и макрососудистая инвазия в полной мере не позволяют прогнозировать течение опухолевого процесса достаточно эффективно. У части пациентов, даже после удаления опухоли в пределах здоровых тканей (R0), достаточно быстро возникает рецидив заболевания, а другие пациенты после резекции печени R1 и с метастазами в лимфатических узлах живут более 2–3 лет. В связи с этим, важным является изучение молекулярно-генетических факторов, лежащих в основе патогенеза (канцерогенеза) данного заболевания и их влияние на результаты хирургического лечения.

### **Новизна исследования и научных результатов**

Предлагаемые автором решения поставленных задач и достижения цели работы характеризуются научной новизной. Проведена оценка корреляции

отдаленных результатов комбинированного лечения – общей и безрецидивной выживаемости больных после хирургического лечения по поводу внутрипеченочной холангиокарциномы с результатами молекулярно-генетического профилирования опухолей. Изучено положение о том, что наличие определенных мутаций ассоциировано с исходом комбинированного лечения (отдаленные результаты) и прогнозом, 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. Оценена чувствительность белка TGF- $\beta$  (трансформирующий фактор роста), определяемого в плазме крови в качестве маркера рецидива (метастазирования) внутрипеченочного холангиоцеллюлярного рака после хирургического лечения. Создана прогностическая шкала, позволяющая с высокой точностью оценить общую выживаемость пациентов после проведенного хирургического лечения.

Получен 1 патент на изобретение.

### **Теоретическая и практическая значимость исследования**

Теоретическая значимость работы обоснована тем, что полученные результаты позволяют получить научную базу, что существенно расширяет представление о холангиоканцерогенезе. Полученные результаты подтверждают положения о том, что наличие определенных мутаций, выявленных в результате молекулярно-генетического исследования, ассоциировано с исходом хирургического лечения (отдаленные результаты) и прогнозом пациентов с данным заболеванием. Кроме того, анализ полученных результатов позволяет определить потенциальную эффективность экспериментальной терапии и подобрать наиболее подходящие клинические исследования. Подтверждена выраженная гетерогенность внутрипеченочного холангиоцеллюлярного рака по мутационному статусу. Мутации в генах *IDH1/2* в российской популяции были ассоциированы с более благоприятным прогнозом, в то же время пациенты с выявленными мутациями в гене *MET* входили в группу риска в плане раннего рецидива заболевания и неблагоприятного прогноза; мутации в гене *KRAS* не оказали негативного влияния на прогноз. Наличие мутации в

опухоли в гене *MET* требует более активного динамического наблюдения в послеоперационном периоде. Данной когорте пациентов следует проводить исследования по интенсификации адъювантного лечения. Мутация гена *KRAS* встречалась исключительно у лиц женского пола и не оказала значимого влияния на прогноз. Это аспект требует дальнейшего изучения.

Учитывая высокий потенциал злокачественности внутripеченочного холангиоцеллюлярного рака и высокий риск рецидива после хирургического вмешательства, учет мутационного статуса опухоли позволяет предположить возможную модернизацию существующей тактики ведения пациентов с данным заболеванием в послеоперационном периоде после дополнительных проспективных исследований. Эти результаты способствуют улучшению исходов лечения данного онкологического заболевания. Разработана математическая модель (прогностическая шкала) прогнозирования риска рецидива и прогрессирования внутripеченочного холангиоцеллюлярного рака после хирургического лечения.

#### **Достоверность полученных результатов**

Научные положения, выводы и практические рекомендации диссертации основаны на анализе результатов комбинированного лечения 79 больных внутripеченочным холангиоцеллюлярным раком. Во всех наблюдениях диагноз был верифицирован данными инструментальных, морфологических, молекулярно-генетических исследований и интраоперационных данных. Оценка мутационного статуса проводилось у 41 пациента с внутripеченочной холангиокарциномой после хирургического лечения. Достоверность проведенного исследования определяется достаточным объемом, использованием соответствующих методов статистической обработки.

Предлагаемый в работе способ составления прогноза в периоперационном периоде в зависимости от клинико-морфологических и молекулярно-генетических факторов позволяет с высокой степенью вероятности прогнозировать выживаемость пациентов, что дает возможность проводить диагностические и лечебные мероприятия в индивидуальном порядке.

### **Полнота изложения материала в работах, опубликованных соискателем**

По теме диссертационной работы опубликовано 19 научных работ, из них 14 в изданиях из перечня ВАК и SCOPUS, 1 патент на изобретение, 1 монография. Основные положения диссертационной работы доложены и обсуждены на российских и международных конгрессах.

### **Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертационной работы**

Диссертационная работа Гурмикова Б.Н. написана по классическому типу, изложена на 223 страницах машинописного текста, включает 6 глав, заключение, выводы, практические рекомендации, список литературы, приложения. Работа содержит 23 таблицы, иллюстрирована 57 рисунками.

Материал грамотно систематизирован, результаты собственных исследований изложены доступным языком, хорошо иллюстрированы. Выводы и практические рекомендации закономерно вытекают из поставленных цели и задач, а также содержания диссертационной работы, являются обоснованными и достоверными. Принципиальных замечаний по содержанию и оформлению диссертационной работы нет.

Автореферат соответствует требованиям ВАК РФ и отражает основные положения диссертации.

### **Рекомендации по использованию результатов и выводов работы**

Основные результаты и практические рекомендации диссертационной работы внедрены в практику онкологического отделения хирургических методов лечения ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России, а также включены в программу обучения ординаторов и аспирантов ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России и кафедры неотложной и общей хирургии им. А.С. Ермолова ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России.

Практические рекомендации, разработанные на основании полученных результатов, целесообразно применять в работе специализированных лечебных учреждений, занимающихся хирургической гепатологией.

Полученная математическая модель прогнозирования, учитывающая клинико-демографические и молекулярно-генетические факторы прогноза, может применяться в дальнейшем для создания более совершенных технологий и предикторов для оценки выживаемости пациента. Базовые исследования в отношении TGF- $\beta$ 1, как нового маркера рецидива заболевания, могут применяться для дальнейшего изучения в этом направлении. Результаты диссертационной работы могут применяться в дальнейшем при изучении патогенеза билиарного рака.

### **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).

Отзыв обсужден и одобрен на заседании межотделенческой конференции ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России; протокол № 10 от 20 марта 2023 года.

Главный научный сотрудник отдела  
Хирургии, урологии, гинекологии и инвазивных  
технологий в онкологии ФГБУ «РНЦРР»  
Минздрава России, д.м.н., профессор

Подпись д.м.н., проф. Г.Г. Ахаладзе

Ученый секретарь  
ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России  
д.м.н., профессор

«заверяю»



Ахаладзе Г.Г.

Цаллагова З.С.

«23» 03 2023

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научный центр рентгенорадиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России)

Адрес организации: 117997, г. Москва, ул. Профсоюзная, 86. Тел. +7 (495) 334-79-24; +7 (495) 502-63-81. E-mail: [mailbox@rncrr.ru](mailto:mailbox@rncrr.ru). Web-сайт: [www.rncrr.ru](http://www.rncrr.ru)