

УТВЕРЖДАЮ

Директор ФГБУ «Национальный медицинский
исследовательский центр хирургии

им. А.В. Вишневского» Минздрава России

академик РАН, профессор

А. Ш. Ревিশвили

2022 г.



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Диссертация «Внутрипеченочный холангиоцеллюлярный рак: принципы хирургического лечения и факторы прогноза выживаемости» выполнена в онкологическом отделении хирургических методов лечения федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации *Гурмиковым Бесланом Нуралиевичем.*

В период подготовки диссертации соискатель Гурмиков Беслан Нуралиевич работал в федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии» Министерства здравоохранения Российской Федерации в должности врача-хирурга, а в последующем заведующего онкологическим отделением хирургических методов лечения.

В 2007 г. окончил с отличием государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Кубанский государственный медицинский университет Федерального агентства по

здравоохранению и социальному развитию» по специальности «лечебное дело».

С 2018 г. и по настоящее время является врачом-хирургом, а с июля 2022 г. заведующим онкологическим отделением хирургических методов лечения ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России.

В 2013 году присуждена ученая степень кандидата медицинских наук по специальности «хирургия».

В 2018 году присвоено ученое звание доцента по специальности «хирургия».

Научные консультанты:

Чжао Алексей Владимирович, доктор медицинских наук, профессор, руководитель клиники хирургии Европейского медицинского центра, профессор кафедры неотложной и общей хирургии им. профессора А.С. Ермолова федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

Грицкевич Александр Анатольевич, доктор медицинских наук, заведующий урологическим отделением федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

По итогам выступления на апробации диссертации Гурмикову Б.Н. были заданы вопросы.

Вопрос к.м.н. Ионкина Д.А.: Из 79 пациентов 67 подверглись хирургическому вмешательству, т.е. резекции печени. Эти пациенты получали только хирургическое лечение или они получали также химиотерапию?

Ответ Гурмикова Б.Н.: Из 67 оперированных пациентов 55 получали адъювантную химиотерапию. Согласно клиническим рекомендациям все пациенты независимо от статуса R после операции должны получать химиотерапию. Только 12 из оперированных по разным причинам не получали

химиотерапию. Как правило, это отказ химиотерапии или состояние пациентов по ECOG не позволяло назначить химиотерапию.

Вопрос к.м.н. Ионкина Д.А.: В таком случае может стоит поменять формулировку: «результаты хирургического лечения» на «результаты комбинированной терапии»?

Ответ Гурмикова Б.Н.: Изменение формулировки является обоснованным.

Вопрос д.м.н. Базина И.С.: В ваших выводах говорится, что построена прогностическая шкала по оценке выживаемости. Почему вы ее не указали в своём докладе? На каких принципах она основана, если прогностическая шкала построена?

Ответ Гурмикова Б.Н.: Нами создана прогностическая шкала, позволяющая оценить выживаемость больных в послеоперационном периоде. Действительно из-за ограничений во времени шкалу я не указал в своём докладе. Принцип шкалы основан на балльной оценке фактора риска (рецидива), которые повлияли на выживаемость по данным многофакторного анализа, т.е. каждому фактору присваиваются определенные баллы. В дальнейшем производится расчёт предполагаемой выживаемости с помощью специальной математической формулы. Метод позволяет с высокой точностью определить предполагаемую выживаемость. По созданной прогностической шкале подана заявка на получение патента на изобретение. Положительное решение уже принято. Ваше замечание будет учтено в дальнейших докладах.

Вопрос д.м.н., профессора Вишневого В.А.: Какова была ваша тактика при билобарном поражении печени?

Ответ Гурмикова Б.Н.: Билобарным поражением считается не только наличие опухолевого «отсева» в контралатеральной доле, но и наличие опухоли на границе правой и левой доли. Например, опухоль 4А сегмента с распространением на 8 сегмент или опухоль на границе 4Б и 5 сегмента. В таких случаях, как правило, выполнялась расширенная гемигепатэктомия.

При этом при выборе объема резекции печени важную роль играла интраоперационное УЗИ. Главный принцип - стремление к R0 -резекции.

Вопрос д.м.н., профессора Вишневого В.А.: Вы прибегали к малоинвазивным операциям при лечении больных с внутripеченочным холангиоцеллюлярным раком?

Ответ Гурмикова Б.Н.: Все операции у наших пациентов были проведены традиционным «открытым» способом. Только двум пациентам с высоким операционно-анестезиологическим риском выполнена радиочастотная абляция, как терапия «отчаяния». При этом у одного из них с размером опухоли до 3 см продолжительность жизни составила 38 месяцев. Однако однозначно сказать об эффективности данного метода возможно только после накопления собственного клинического материала. С другой стороны, по данным литературы РЧА при ВПХЦР, когда опухоль размером не более 3 см является эффективным методом лечебного воздействия.

Вопрос к.м.н. Горина Д.С.: Как я понимаю, молекулярно-генетическое исследование является одним из ключевых моментов вашей работы. Скажите, информация о наличии той или иной мутации в предоперационном периоде как-то влияет на хирургическую тактику?

Ответ Гурмикова Б.Н.: В своей работе прогностическую значимость тех или иных мутаций мы изучали ретроспективно, т.е. исследованию подверглись препараты, полученные после хирургического лечения, находящиеся в отделении патанатомии (блоки и стёкла). К сожалению, не существует ни одного исследования по оценке влияния мутационного статуса опухоли при ХЦР, изученного в предоперационном периоде на хирургическую тактику. Этот аспект требует дальнейшего изучения.

Выступил рецензент, заведующий отделением абдоминальной хирургии ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А.В.Вишневого» Минздрава России, доктор медицинских наук Марков Павел Викторович.

Заключение: Диссертационная работа Гурмикова Беслана Нуралиевича «Внутripеченочный холангиоцеллюлярный рак: принципы хирургического

лечения и факторы прогноза выживаемости» рекомендована к публичной защите по специальностям 3.1.9 – хирургия и 3.1.6 – онкология, лучевая терапия.

Выступил *рецензент*, заведующий отделением реконструктивной хирургии пищевода и желудка ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А.В.Вишневского» Минздрава России, доктор медицинских наук *Ручкин Дмитрий Валерьевич*.

Заключение: Диссертационная работа Гурмикова Беслана Нуралиевича «Внутрипеченочный холангиоцеллюлярный рак: принципы хирургического лечения и факторы прогноза выживаемости» может быть представлена к официальной защите по специальностям 3.1.9 – хирургия и 3.1.6 – онкология, лучевая терапия.

Выступил *рецензент* (заочно), руководитель химиотерапевтической службы ГБУЗ «ММКЦ Коммунарка» ДЗ г. Москвы, доктор медицинских наук *Федянин Михаил Юрьевич*.

Заключение: Диссертационная работа Гурмикова Беслана Нуралиевича «Внутрипеченочный холангиоцеллюлярный рак: принципы хирургического лечения и факторы прогноза выживаемости» может быть представлена к официальной защите по специальностям 3.1.9 – хирургия и 3.1.6 – онкология, лучевая терапия.

В дискуссии приняли участие: д.м.н. профессор Алексеев А.А., д.м.н., профессор Вишневский В.А., д.м.н., профессор Старков Ю.Г., д.м.н., профессор Федоров А.В., д.м.н. Базин И.С., д.м.н., профессор Чжао А.В., д.м.н. Грицкевич А.А.

Личное участие соискателя в получении результатов, изложенных в диссертации. Автор лично провел обзор литературных источников по тематике исследования, выполнил анализ и обработку полученных данных. Автор участвовал в формулировании дизайна исследования, концепции, цели и задач. Формирование базы данных пациентов, включенных в исследование, производилось лично автором на основе комплексного анализа медицинской документации всех пациентов, проходивших обследование и лечение по поводу

внутрипеченочного холангиоцеллюлярного рака в ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России с 2019 по 2021 гг. Автор диссертации принимал непосредственное участие в выполнении хирургических вмешательств, а также ведении пациентов в послеоперационном периоде. Автор лично провел обследование пациентов в отдаленном периоде и анализ полученных результатов. Автор принимал участие в обсуждения результатов исследования в научных публикациях, докладах и внедрении их в практическую деятельность.

Степень достоверности результатов проведенных исследований. Приведенные в работе данные обработаны, подвергнуты статистическому анализу и научно обоснованы.

Научная новизна и теоретическая значимость работы. Проведена оценка корреляции отдаленных результатов комбинированного лечения – общей и безрецидивной выживаемости пациентов после проведенного хирургического лечения по поводу внутрипеченочного холангиоцеллюлярного рака с результатами молекулярно-генетического профилирования опухолей. Изучено положение о том, что наличие определенных мутаций, выявленных в результате генетического исследования, ассоциировано с исходом комбинированного лечения (отдаленные результаты) и прогнозом у пациентов 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. Оценена чувствительность белка TGF- β (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.

Практическая значимость работы. Наличие мутации в опухоли в генах *MET* требует более агрессивного хирургического подхода и активного динамического наблюдения. Данной когорте пациентов следует проводить исследования по интенсификации адъювантного лечения. Состояние гена *KRAS* не оказывает значимого влияния на прогноз. Мутация в гене *KRAS* не ассоциирована с негативным влиянием на общую и безрецидивную выживаемость больных после проведенного хирургического лечения. Учитывая высокий потенциал злокачественности ВПХЦР 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. Разработан комплексный подход в прогнозировании выживаемости больных с внутripеченочным холангиоцеллюлярным раком в послеоперационном периоде, основанный на определении различных клинико-морфологических и молекулярно-генетических факторов, с последующей балльной оценкой полученных показателей, по сумме которых делают вывод о благоприятном или неблагоприятном прогнозе. Это обеспечивает высокоинформативное прогнозирование в отношении общей выживаемости данной категории пациентов, что позволит, в свою очередь, оптимизировать терапию. Определены принципы хирургического лечения данной категории больных. Выявлено, что выполнение «больших» анатомических резекций печени не всегда оправдано при внутripеченочном холангиоцеллюлярном раке. В то же время ультразвук направленная сегмент-ориентированная резекция печени является адекватной хирургической опцией при условии соблюдения главного принципа - R0-резекции.

Ценность научных работ соискателя, полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем:

По теме диссертационной работы опубликовано 17 научных работ, из них 14 в изданиях из перечня ВАК и SCOPUS (зарубежные издания), 1 монография, получен 1 патент на изобретение (№2773252).

1. Гурмиков Б.Н., Коваленко Ю.А., Вишневский В.А., Чжао А.В. Внутривнутрипеченочный холангиоцеллюлярный рак: диагностика и лечение. *Анналы хирургической гепатологии*, 2018; 23(4): 108-117.
2. Гурмиков Б.Н., Коваленко Ю.А., Вишневский В.А., Чжао А.В. Молекулярно-генетические аспекты внутривнутрипеченочного холангиоцеллюлярного рака: обзор литературы. *Успехи молекулярной онкологии*, 2019; 6(1): 37-43.
3. Гурмиков Б.Н., Вишневский В.А., Коваленко Ю.А., Чжао А.В. Отдаленные результаты хирургического лечения внутривнутрипеченочного холангиоцеллюлярного рака. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*, 2020;5:5-11.
4. Гурмиков Б.Н., Калинин Д.В., Никитин И.Г., Жинжило Т.А., Шипилова А.Н., Чжао А.В. Частота и влияние мутации гена KRAS на выживаемость больных после хирургического лечения внутривнутрипеченочного холангиоцеллюлярного рака. *Кубанский научный медицинский вестник*, 2020; 27(2): 59-69.
5. Гурмиков Б.Н., Никитин И.Г., Жинжило Т.А., Калинин Д.В., Чжао А.В. Анализ мутации генов IDH1/2 и оценка их влияния на отдаленные исходы после хирургического лечения у пациентов с внутривнутрипеченочным холангиоцеллюлярным раком. *Высокотехнологическая медицина*, 2020;7(1): 32-40.
6. Чжао А.В., Гурмиков Б.Н., Вишневский В.А., Олифир А.А., Гаврилов Я.Я., Маринова Л.А., Усмонов У.Д. Двухэтапная резекция печени при внутривнутрипеченочном холангиоцеллюлярном раке. *Анналы хирургической гепатологии*, 2020; 25(1): 106-112.
7. Гурмиков Б.Н., Жаворонкова О.И., Степанова Ю.А., Вишневский В.А., Чжао А.В. Радиочастотная абляция при внутривнутрипеченочном

- холангиоцеллюлярном раке (клиническое наблюдение). *Анналы хирургической гепатологии*, 2020; 25(3): 142-148.
8. Гурмиков Б.Н., Коваленко Ю.А., Пайчадзе А.А., Маринова Л.А., Грицкевич А.А., Чжао А.В. Отдаленные результаты хирургического лечения внутриспеченочного холангиоцеллюлярного рака в зависимости от мутационного статуса опухоли. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена*, 2021; 10(6): 6-13.
 9. Печетов А.А., Чжао А.В., Рагимов Ш.В., Волчанский Д.А., Маков М.А., Гурмиков Б.Н. Торакоскопическая метастазэктомия - метод выбора в этапном лечении диссеминированного холангиоцеллюлярного рака. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена*, 2021; 10(2): 39-43.
 10. Грицкевич А.А., Гурмиков Б.Н., Байтман Т.П., Шипилова А.Н., Пайчадзе А.А., Чжао А.В. Холангиоканцерогенез и таргетная терапия холангиокарциномы. *Медицинский совет*, 2021; 20: 101-109.
 11. Bunyatov T., Zhao A., Kovalenko J., Gurmikov B., Vishnevsky V. Personalised approach in combined treatment of cholangiocarcinoma: A case report of healing from cholangiocellular carcinoma at stage IV. *Journal of Gastrointestinal Oncology*, 2019; 10(4): 815-820.
 12. Kovalenko Y.A., Zharikov Y.O., Konchina N.A., Gurmikov B.N., Marinova L.A., Zhao A.V. Perihilar cholangiocarcinoma: A different concept for radical resection. *Surgical Oncology*, 2020; 33: 270-275.
 13. Kovalenko Y.A., Zharikov Y.O., Kiseleva Y.V., Goncharov A.B., Shevchenko T.V., Gurmikov B.N., Kalinin D.V., Zhao A.V. Rare primary mature teratoma of the liver: A case report. *World Journal of Hepatology*. 2021; 13(12): 2192-2200.

Получен патент на изобретение:

«Способ определения выживаемости больных с внутриспеченочным холангиоцеллюлярным раком в послеоперационном периоде». Коваленко Ю.А., Гурмиков Б.Н., Олифир А.А., Чжао А.В. Патент на изобретение №2773552 (Заявка № 2021133474, приоритет изобретения 17 ноября 2021 г.)

Апробация результатов исследования проведена в рамках следующих конгрессов и конференций:

- I Всероссийская мультимедийная конференция «Медицина высоких технологий», 17 ноября 2020 г., Москва, Россия;
- II Всероссийская мультимедийная конференция «Медицина высоких технологий», 9 июня 2021 г., Москва, Россия;
- Заседание Московского эндоскопического общества №167 21 апреля 2021 г., Москва, Россия;
- XXVIII Международный Конгресс Ассоциации гепатобилиарных хирургов «Актуальные проблемы гепатобилиарной хирургии», 23-24 сентября 2021 г., Ростов-на-Дону, Россия;
- 5th International Congress of Living Donor liver Transplantation Group and 21st Postgraduate Course of the BHBPS. 15-16 October 2021, Brussels, Belgium;
- Международная конференция «Актуальные вопросы гастроэнтерологии. Канцерпревенция», 21-22 мая 2021 г., Нур-Султан, Казахстан;
- VII Конгресс хирургов Казахстана с Международным участием «Хирургия: вчера, сегодня, завтра», 30 сентября – 1 октября 2021, Алматы, Казахстан;
- Межрегиональная научно-практическая конференция «Комбинированное лечение солидных опухолей. Холангиоцеллюлярная карцинома и не только», 13 мая 2022 г., Нижний Новгород, Россия;
- Международная научно-практическая конференция «Регенеративная медицина: интеграция хирургии и морфологии», 27 мая 2022 г., Воронеж, Россия.

Внедрение результатов исследования. Результаты диссертационной работы Гурмикова Б.Н. применяются в клинической практике онкологического отделения хирургических методов лечения, а также внедрены в учебный

процесс образовательного центра ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России.

Апробация диссертационной работы успешно прошла на заседании проблемной комиссии по «хирургии» ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России 30 марта 2022 г.

Специальности, которой соответствует диссертация: 3.1.9 «хирургия», 3.1.6 «онкология, лучевая терапия».

По итогам обсуждения принято следующее заключение:

Диссертационная работа Гурмикова Беслана Нуралиевича «Внутрипеченочный холангиоцеллюлярный рак: принципы хирургического лечения и факторы прогноза выживаемости» по своей актуальности, научной и практической значимости соответствует требованиям пункта 9 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утверждённого Постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 г. (с изменениями и дополнениями от 01 октября 2018 г. №1168), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук, и может быть рекомендована к публичной защите по специальностям 3.1.9 – хирургия и 3.1.6 – онкология, лучевая терапия на заседании Диссертационного совета при ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России.

Заключение принято на заседании проблемной комиссии по специальности 3.1.9 – «хирургия» с приглашением докторов медицинских наук по специальности 3.1.6 - «онкология, лучевая терапия».

Присутствовало на заседании 25 человек.

Доктора медицинских наук по специальности «хирургия» (9): д.м.н., профессор Алексеев А.А., д.м.н., профессор Федоров А.В.; д.м.н., профессор Вишневский В.А.; д.м.н., профессор Старков Ю.Г.; д.м.н. Марков П.В.; д.м.н. Ручкин Д.В.; д.м.н. Козлов И.А.; д.м.н. Икрамов Р.З.; д.м.н. Коваленко Ю.С.;

а также доктора медицинских наук по другим специальностям: д.м.н. Базин Игорь Сергеевич («онкология»); д.м.н., Зеленова О.В. («онкология»);

д.м.н., профессор Степанова Ю.А. («лучевая диагностика»); д.м.н. Лебедева А.Н. («эндокринология»); д.б.н. Демидова В.С. («биохимия»).

Результаты голосования:

«за» - 25 человек,

«против» - 0 человек,

«воздержалось» - 0 человек

Протокол № 6 от «30» 03 2022 г.

**Ученый секретарь ФГБУ «Национальный
медицинский исследовательский центр
хирургии имени А.В. Вишневского»
Минздрава России,
доктор медицинских наук**



Степанова Юлия Александровна

Адрес: 117997, г. Москва, ул. Большая Серпуховская, д.27

Телефон: +7 (499) 236-60-94

Сайт: www.vishnevskogo.ru