

## ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора, заведующего отделением абдоминальной хирургии федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России Кригера Андрея Германовича на диссертацию Волкова Александра Юрьевича на тему: «Факторы прогноза и алгоритм хирургического лечения при забрюшинных липосаркомах», представленную к защите в диссертационный совет Д001.017.01 на базе федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – Онкология.

Актуальность темы диссертационного исследования и ее связь с практическими проблемами здравоохранения. Представленная диссертационная работа посвящена актуальной теме в онкологии, поскольку липосаркома является часто встречающейся забрюшинной саркомой.

Согласно классификации ВОЗ липосаркомы подразделяются на гистологические подтипы, каждый из которых имеет морфологические особенности, разный злокачественный потенциал и прогноз. Ввиду гистологического разнообразия липосарком, изучение влияния доли нелипогенных компонентов в опухоли на прогноз представляет особый интерес, основанный на единой для большинства злокачественных опухолей концепции о прямой связи между снижением клеточной дифференцировки и увеличением потенциала злокачественности.

Единственным потенциально радикальным методом лечения больных с забрюшинными липосаркомами (ЗЛПС) является хирургический. При этом у 40-50% больных в течение 5 лет после радикального хирургического лечения возникает локальный рецидив. На сегодняшний день вопрос о необходимом объеме операции при ЗЛПС разной степени злокачественности окончательно не решен. Нет однозначного обоснованного алгоритма хирургического лечения — выполнить комбинированную операцию или при технических возможностях органосохраняющую. Сегодня выбор зависит от субъективного мнения хирурга или от его профессиональных возможностей. При этом также стоит отметить, поскольку на сегодняшний день, отсутствуют убедительные данные о доказанной эффективности дополнительных методов лечения (неoadьювантная\адьювантная химиотерапия, лучевая терапия) больных ЗЛПС, роль

активной хирургической тактики в стратегии ведения данной категории пациентов при рецидивах представляет научный интерес.

В клинической практике не разработана эффективная методика стратификации больных ЗЛПС на прогностические группы для определения тактики ведения пациента. А прогностическая точность и клиническая значимость актуальной классификации TNM-8 при ЗЛПС не оценена и в литературе не описана.

Таким образом, диссертационное исследование А.Ю. Волкова, направленное на совершенствование диагностических и лечебных подходов к оказанию помощи больным ЗЛПС, является актуальным для практического здравоохранения, поскольку посвящено решению насущных проблем хирургии и онкологии.

**Научная новизна исследования.** В диссертационной работе А.Ю. Волкова на большом клиническом материале оценена прогностическая значимость TNM-классификации 8-го издания при ЗЛПС. Разработаны новые критерии для улучшения прогностической точности классификации, которые позволили более равномерно распределять больных по стадиям заболевания и достичь достоверности межгрупповых различий в показателях выживаемости.

Впервые в России разработан алгоритм хирургического лечения больных с ЗЛПС в зависимости от степени злокачественности опухоли. При этом отдельное внимание уделено целесообразности нефросохраняющих операций и нефрэктомии при ЗЛПС разной степени злокачественности. Показана необходимость комбинированных операций при ЗЛПС high grade (G2-3) даже при отсутствии истинного врастания опухоли в прилежащие органы. Напротив, комбинированное вмешательство при ЗЛПС low grade (G1) не приводит к улучшению отдаленных результатов при отсутствии гистологически подтвержденной висцеральной инвазии.

Основываясь на сравнительной оценке отдаленных результатов хирургического лечения больных с ЗЛПС в двух временных периодах (до 2004 года и после), обоснована необходимость активной хирургической тактики. Установлена зависимость показателя общей выживаемости от количества повторных вмешательств, выполненных по поводу рецидива опухоли.

Впервые в нашей стране показано, что полуколичественная гистологическая оценка доли склерозирующего и миксоидного компонентов в высодифференцированных липосаркомах (ВДЛПС) и недифференцированного компонента в недифференцированных липосаркомах (ДЛПС) может служить дополнительным морфологическим фактором прогноза у больных ЗЛПС. Продемонстрировано более агрессивное течение ДЛПС с укорочением общей (ОВ) и безрецидивной (БРВ) выживаемости при нарастании доли

дифференцированного компонента в опухоли. При этом выявлена прямая зависимость частоты висцеральной инвазии от доли дифференцированного компонента в опухоли. Нарастание доли склерозирующего компонента в ВДЛПС является неблагоприятным прогностическим фактором, о чем свидетельствует увеличение частоты врастания опухоли в прилежащие органы и уменьшение ОВ и БРВ. Также, показано, что ОВ и БРВ у пациентов с ВДЛПС без миксоидного матрикса достоверно выше, чем у больных ВДЛПС с наличием миксоидного матрикса в опухоли.

На основании полученных данных разработана методика стратификации больных на прогностические группы при самых часто встречаемых гистологических типах ЗЛПС (высоко-/дифференцированные липосаркомы).

**Теоретическая и практическая значимость полученных результатов.** По итогам работы определены показания к комбинированным и органосохраняющим операциям при ЗЛПС с учетом степени злокачественности опухоли, что позволит более индивидуально применять оптимальный метод лечения.

Предложенные новые критерии стадирования, позволившие повысить прогностическую точность TNM-классификации, будут способствовать более адекватной оценке распространенности опухолевого процесса и выбору метода лечения.

Новые морфологические факторы прогноза позволяют учитывать биологические свойства опухоли и особенности развития заболевания при определении тактики лечения.

Разработанная методика стратификации больных на прогностические группы с учетом новых факторов прогноза при ВДЛПС и ДДЛПС могут быть применены для отбора больных на комбинированное лечение и для оптимизации динамического наблюдения после проведенного лечения.

**Степень завершенности исследования и качество оформления работы.** Диссертационная работа А.Ю. Волкова изложена на 139 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, характеристики клинического материала и методов исследования, семи глав, в которых представлены результаты собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 11 отечественных и 127 зарубежных источников. Диссертация иллюстрирована 6 таблицами и 73 рисунками.

Введение изложено в традиционном стиле и отражает актуальность темы исследования, его цель и задачи, научную новизну, теоретическую и практическую значимость, а также основные положения, выносимые на защиту.

Литературный обзор хорошо структурирован, носит аналитический характер. Соискателем полно и глубоко освещены наиболее важные проблемные вопросы, а также

современные тенденции в диагностике и лечении больных ЗЛПС. Проведенный анализ литературных источников подтверждает актуальность выбранного автором направления исследования.

Во второй главе «Анализ клинических наблюдений, материал и методы исследования» приведена детальная характеристика клинического материала исследования с подробным описанием включенных в исследование больных ЗЛПС.

Третья глава посвящена изучению прогностической точности и клинической значимости TNM-классификации восьмого издания при ЗЛПС. В главе продемонстрировано отсутствие адекватной оценки распространенности опухолевого процесса и прогноза заболевания при стадировании по актуальной версии TNM. С учетом результатов проведенных исследований предложены новые значения категории T, разработан проект модифицированной классификации TNM, демонстрирующей на графиках выживаемости достоверную прогностическую значимость, более адекватную картину распространенности заболевания и тем самым клиническую значимость.

Четвертая глава «Агрессивный подход в хирургии забрюшинных липосарком» посвящена изучению дискуссионного вопроса об объеме хирургического вмешательства при ЗЛПС. В данном разделе проведены исследования, оценивающие отдаленные результаты хирургического лечения больных ЗЛПС при разной степени злокачественности. На графиках продемонстрировано влияние комбинированных и органосохраняющих операций на выживаемость больных отдельно при ЗЛПС low и high grade. При этом отдельное внимание уделено вопросу целесообразности выполнения нефрэктомии при вовлечении в опухолевый конгломерат почки в зависимости от степени злокачественности ЗЛПС. Также, в разделе продемонстрирована роль активной хирургической тактики при рецидивах ЗЛПС и представлен сравнительный анализ отдаленных результатов хирургического лечения в двух временных периодах.

В пятой главе «Комбинированное лечение ЗЛПС» проведен анализ влияния на безрецидивную выживаемость послеоперационной химиотерапии. На графиках выживаемости продемонстрировано сравнение групп пациентов при разной степени злокачественности ЗЛПС, прошедших только хирургическое лечение и операцию с адьювантной химиотерапией.

Шестая глава посвящена анализу влияния доли нелипогенных компонентов в ЗЛПС на прогноз заболевания. В работе применен абсолютно новый метод, ранее не применяемый при морфологическом исследовании липосарком —полуколичественной гистологической оценки доли каждого компонента в опухоли. При высокодифференцированных липосаркомах продемонстрировано более агрессивное

течение заболевания при нарастании доли склерозирующего компонента в опухоли, а также при наличии миксоидного матрикса. При дедифференцированной липосаркоме показано более агрессивное течение заболевания при нарастании доли дедифференцированного компонента в опухоли.

Седьмая глава «Прогностические группы при забрюшинных высоко-/дедифференцированных липосаркомах» объединяет полученные данные работы. В главе проведены многофакторные анализы для оценки независимых факторов, влияющих на прогноз заболевания при самых часто встречающихся забрюшинно гистологических типах липосаркомы. Разработанная методика стратификации больных ЗЛПС на прогностические группы с учетом новых факторов прогноза и применения модифицированной классификации TNM демонстрирует адекватное распределение и достоверность межгрупповых различий показателя выживаемости.

В заключении в краткой форме обобщены и изложены результаты диссертационного исследования, а также обозначены основные пути улучшения диагностики, стадирования, оценки прогноза и результатов хирургического лечения больных ЗЛПС.

Выводы и практические рекомендации логически вытекают из результатов, полученных в ходе диссертационного исследования, сформулированы корректно, соответствуют цели и поставленным задачам проведенной научной работы.

В рамках выполненной работы опубликовано 6 печатных работ в журналах, рекомендованных ВАК РФ для публикации основных результатов диссертационных исследований. Результаты диссертационного исследования внедрены в клиническую практику НИИ клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

**Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы.** Результаты диссертационного исследования могут быть использованы в практической деятельности медицинских учреждений, специализирующихся на оказании помощи больным хирургического и онкологического профиля, так в учебной и научной работе кафедр, занимающихся исследованиями и подготовкой специалистов в области хирургии и онкологии.

Автореферат диссертации полностью отражает содержание работы и оформлен в соответствии с требованиями ГОСТ Р 7.0.11-2011.

Диссертация написана хорошим научным языком и имеет структурную и логическую последовательность в изложении материала. Принципиальных замечаний к работе нет. Имеются единичные стилистические ошибки, не снижающие значимость диссертационного исследования.

Диссертационное исследование соответствует паспорту научной специальности 14.01.12 – Онкология (медицинские науки).

**Заключение.** Диссертация Волкова Александра Юрьевича на тему: «Факторы прогноза и алгоритм хирургического лечения при забрюшинных липосаркомах», представленная к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – Онкология является законченной научной квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной для современной медицины проблемы – совершенствования диагностики, стадирования, прогнозирования и улучшения результатов хирургического лечения больных забрюшинными липосаркомами.

Диссертационная работа А.Ю. Волкова соответствует критериям, предъявляемым ВАК Российской Федерации к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук согласно п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 г. (в редакции Постановлений Правительства Российской Федерации № 335 от 21.04.2016 г.; № 748 от 02.08.2016 г.; №1168 от 01.10.2018), а сам автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология.

**Заведующий отделением абдоминальной хирургии  
ФГБУ «Национальный медицинский  
исследовательский центр хирургии  
им. А.В. Вишневского» Минздрава России  
доктор медицинских наук по специальностям  
14.01.17 – «хирургия»,  
профессор**

  
Кригер Андрей Германович

Адрес: 117997, г. Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27  
Телефон: +7(499) 236-43-67; E-mail: kriger@ixv.ru

Подпись профессора Кригера Андрея Германовича  
«заверяю»

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

  
Степанова Юлия Александровна

117997, г. Москва, ул. Большая Серпуховская, д.27, тел +7(499) 236-60-94

«24»

2021 г.