ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, доцента, заведующего отделением абдоминальной онкологии №1 федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации Колесникова Евгения Николаевича на диссертационную работу Турупаева Кирилла Андреевича на тему «Хирургическое лечение больных десмоидным фиброматозом забрюшинной и абдоминальной локализации», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

Актуальность темы исследования

Десмоидный фиброматоз, согласно критериям ВОЗ относится к пограничным мезенхимальным опухолям с неопределенным или низким потенциалом злокачественности. В отличие от других злокачественных опухолей, десмоидные опухоли не обладают метастатическим потенциалом, однако, подобно злокачественным опухолям, характеризуются местно-деструирующим, инвазивным характером роста и высоким потенциалом рецидивирования. Поэтому в ряде стран (США, Западная Европа) вследствие сходства в клиническом течении, морфологическом строении и принципах лечения десмоидные опухоли рассматриваются в группе сарком мягких тканей. Десмоидный фиброматоз - это относительно редкая патология, тем не менее, заболеваемость в России может составлять до 400 пациентов в год. Десмоидные опухоли могут локализоваться в различных местах и развиваться из мышечно-апоневротических структур практически любой анатомической области тела. При этом, несмотря на идентичность их морфологического строения, в современных исследованиях отмечается прогностическая значимость локализации поражения для выбора тактики лечения и объема хирургического вмешательства. По данным международных исследований отмечается зависимость прогноза заболевания не только от локализации, но и от пола, возраста, гормонального статуса, молекулярно-генетических характеристик опухоли, перенесенного объема хирургического вмешательства и т.д.

Существующие клинические рекомендации не в полной мере отражают критерии выбора методов лечения и их последовательности, определения той или иной схемы лекарственной терапии. Отсутствие консенсуса по прогностическим факторам и тактике лечения больных десмоидными опухолями подчеркивает важность накопления значимого клинического материала для проведения

всестороннего анализа, поиска возможных предикторов прогноза заболевания с целью персонализации тактики лечения.

Современные достижения лекарственной терапии значительно улучшили результаты лечения десмоидного фиброматоза в настоящее время, однако не смогли полностью заменить традиционный хирургический метод, особенно в группах пациентов с симптомным течением заболевания или в случаях прогрессирования на фоне выжидательной тактики. При этом хирургическое удаление опухолей внутрибрюшной и забрюшинной локализации относится к одному из сложнейших разделов абдоминальной онкохирургии. Основные технические сложности обусловлены большими размерами опухоли, сложным определением истинных границ опухолевого роста, частой необходимостью выполнения мультивисцеральных резекций, сосудистых реконструкций, а также необходимостью повторных хирургических вмешательств при рецидиве.

Таким образом, решение различных задач, направленных на улучшение результатов лечения больных десмоидным фиброматозом за счет дифференцированного подхода с учетом вновь разработанных прогностических критериев определяет своевременность и актуальность работы Турупаева Кирилла Андреевича «Хирургическое лечение больных десмоидным фиброматозом забрюшинной и абдоминальной локализации».

Научная новизна

Работа представляет собой комплексное клиническое и молекулярно-генетическое исследование, в котором использованы современные методики анализа и изучено достаточное количество больных с относительно редкой патологией. Впервые в отечественной науке проведен анализ большого клинического материала, изучены клинико-демографические характеристики, особенности клинического течения и молекулярно-генетические характеристики забрюшинных десмоидных опухолей, а также непосредственные и отдалённые результаты хирургического лечения. На основании полученных данных определены факторы неблагоприятного прогноза.

Обоснованность и достоверность полученных результатов, обоснованность выводов и практических рекомендаций

Диссертационная работа Турупаева Кирилла Андреевича была основана на анализе клинического материала 121 пациента с десмоидными опухолями абдоминальной и забрюшинной локализации. Для достижения цели исследования и решения поставленных в нём задач, объем клинического материала был обоснован и являлся вполне достаточным. Сбор, систематизация и анализ полученной информации соответствовали современным требованиям,

предъявляемым к подобного рода изысканиям. Математическая обработка данных осуществлялась с использованием современных программных пакетов IBM SPSS Statistics (выпуск 26.0) (IBM, Чикаго, США) и StatTech v. 3.1.1 (разработчик – ООО "Статтех", Россия).

Высокий научно-профессиональный уровень проведения исследования и изложения полученных данных дает основание считать результаты, представленные исследователем, достоверными. Выполненная работа дает ответы на многие важные практические вопросы современного лечения десмоидных опухолей абдоминальной и забрюшинной локализации.

Научные положения, результаты и выводы диссертационного исследования соответствуют п.4 паспорта специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия (медицинские науки). Выводы и практические рекомендации логичны и полностью обоснованы полученными результатами.

Структура и содержание диссертации

Диссертационная работа изложена в традиционном виде на 145 страницах машинописного текста и состоит из введения, четырех глав (литературный обзор, описание материалов и методов исследования, описание результатов исследования, обсуждение полученных результатов), заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы. Список литературы включает 271 источник, из которых 22 представлены отечественными и 249 зарубежными авторами. Диссертация содержит 25 иллюстраций и 23 таблицы.

Во введении показана актуальность темы исследования, степень разработанности проблемы, отображен личный вклад автора, корректно сформулированы цель и задачи работы, определены научная новизна, практическая значимость и положения, выносимые на защиту. Согласно поставленной цели и задачам, диссертационное исследование было направлено на улучшение результатов лечения больных десмоидным фиброматозом забрюшинной и абдоминальной локализации.

В обширном обзоре литературы проведен глубокий анализ современных представлений по исследуемой проблеме. Приведены актуальные сведения о природе заболевания, подробно описана роль молекулярно-генетических трансформаций в его патогенезе, отражены варианты морфологического строения десмоидного фиброматоза и аспекты топографо-анатомической классификации, показаны особенности клинического течения различных десмоидных опухолей, детально отражены особенности их диагностики и рассмотрены варианты лечения.

В главе «Материалы и методы» приводится дизайн, а также описание методик исследования. Представлены данные 262 пациентов с десмоидными опухолями, пролеченных в одном лечебном учреждении (ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России) за период с 1999 по 2022. При этом, с учётом поставленной цели и задач исследования, дальнейший анализ производился среди 121 пациента с абдоминальной и забрюшинной локализацией десмоидного фиброматоза. По клиническим материалам лечения этих больных проведено углублённое морфологическое и молекулярно-генетическое исследование. Статистическая обработка полученных данных была проведена на современном уровне, что не вызывает сомнений в их достоверности.

Третья глава диссертации отражает подробные данные, полученные у 121 пациента с абдоминальным и забрюшинным десмоидным фиброматозом (включая 18% пациентов с рецидивными опухолями), описание симптомов, клинических и инструментальных признаков наличия данного заболевания, морфологических и иммуногистохимических характеристик опухоли, вида проведенного лечения и его непосредственных результатов, а также выживаемости больных с оценкой влияния ранее выделенных и проанализированных факторов на прогноз. Отмечено, что десмоидный фиброматоз чаще развивается у молодых женщин, имеет клинические проявления у большинства больных, в 14% наблюдений локализуется мультифокально, имеет инфильтративный или смешанный тип роста у подавляющего количества пациентов (в 82% случаев). Десмоидный фиброматоз передней брюшной стенки встречается чаще, чем опухоли забрюшинного пространства.

Автором проведен сравнительный анализ полученных данных у пациентов с десмоидным фиброматозом забрюшинной и абдоминальной локализации. В 96,7% наблюдений десмоидные опухоли были операбельными, однако для полного удаления всего опухолевого массива часто требовалась резекция смежных органов. При этом резекции R0 удалось выполнить у 83% больных, клетки опухоли по краю резекции выявлены у 17% пациентов, включая 10,7% больных с макроскопически определяемой резидуальной опухолью. По данным автора хирургическое лечение десмоидного фиброматоза ассоциировано с приемлемой частотой осложнений и обеспечивает высокие показатели общей и безрецидивной выживаемости. Факторами риска безрецидивной выживаемости оперированных больных являются забрюшинная локализация, мультицентрический рост опухоли и категория границ резекции R2. В главе приведены результаты генетических исследований 31 образца десмоидных опухолей, которые свидетельствовали о высокой частоте соматических мутаций (90%), из которых наиболее распространенными (67,7%) были патогенные

мутации в гене CTNNB1 (локус rs121913412). Отмечено, что отсутствие мутаций является фактором неблагоприятного прогноза для рецидивов десмоидного фиброматоза. Согласно полученным данным, определяемая экспрессия β - катенина при иммуногистохимическом исследовании не коррелировала с мутационным статусом и прогнозом заболевания.

На мой взгляд, целесообразно раздел, посвящённый отдалённым результатам лечения десмоидных опухолей можно было представить в виде отдельной главы.

Четвёртая глава представляет собой обсуждение полученных результатов и их сравнение с данными других авторов.

Заключение диссертации резюмирует содержание работы.

Выводы по результатам проведенного исследования принципиально соответствуют поставленным задачам. Практические рекомендации имеют большое значение для специалистов в области онкологии.

Принципиальных замечаний к представленной работе нет. Имеющиеся стилистические погрешности, как и отдельные опечатки не снижают общей положительной оценки проведенного исследования.

Научно-практическая значимость и внедрение результатов исследования

Результаты, полученные в ходе выполнения диссертационного исследования, широко внедрены и используются в повседневной клинической практике отделения абдоминальной онкологии №1 НИИ клинической онкологии им. академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им Н.Н. Блохина» Минздрава России, для оптимизации, персонализации и определения тактики хирургического лечения и его объемов у больных десмоидными опухолями абдоминальной и забрюшинной локализации. Учёт полученных результатов исследования в практической работе позволяет улучшить качество жизни и результаты лечения больных десмоидными опухолями абдоминальной и забрюшинной локализации, рационально использовать медицинские и материальные ресурсы, что подтверждается «Актом внедрения» от «22» января 2024 года.

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Турупаева Кирилла Андреевича «Хирургическое лечение больных десмоидным фиброматозом забрюшинной и абдоминальной локализации» является самостоятельной научно-квалификационной работой, которая решает важную задачу клинической онкологии – определение прогностических критериев течения десмоидного

фиброматоза, что способствует оптимизации лечения больных данным заболеванием.

Диссертационная работа соответствует всем требованиям пп. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013 г. (в редакции Постановлений Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 г. № 335, от 20 марта 2021 года №426, от 11 сентября 2021 г. №1539, от 26 октября 2023 г. №1786, от 25 января 2024 г. №62), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

Официальный оппонент
доктор медицинских наук (14.01.12 – Онкология), доцент,
заведующий отделением абдоминальной онкологии №1
ФГБУ «НМИЦ онкологии»
Минздрава России Колесников Евгений Николаевич

Подпись д.м.н., доцента Колесникова Е.Н. «заверяю»

Учёный секретарь
ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России,
доктор биологических наук, профессор Дженкова Елена Алексеевна

«29» апреля 2025г.

Контактная информация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России). 344037, г. Ростов-на-Дону, 14-я линия, дом 63, тел. 8-800-250-37-40,
Mail: onko-sekretar@mail.ru, https://rnioi.ru/