

## ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

Доктора медицинских наук, профессора, заведующего научно-исследовательским отделом хирургии и хирургических технологий в онкологии Федерального государственного бюджетного учреждения "Российский научный центр рентгенорадиологии" Министерства здравоохранения Российской Федерации Чхиквадзе Владимира Давидовича на диссертационную работу Бугаёва Владислава Евгеньевича «Забрюшинные неорганные лейомиосаркомы: молекулярно-генетические характеристики и клиничко-морфологические факторы прогноза», представленной на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – Онкология.

### Актуальность выбранной темы.

Неорганные забрюшинные опухоли (НЗО) относятся к редко встречающимся новообразованиям, поэтому они не выделены в отдельную нозологическую единицу и регистрируются вместе со всеми опухолями мягких тканей. По данным различных авторов НЗО составляют от 0,03% до 0,3% от всех онкологических заболеваний. Они имеют разнообразное гистологическое строение в зависимости от происхождения из мезенхимальной, нейроэктодермальной или дизэмбриогенетической ткани. НЗО проявляют различную степень злокачественности и соответственно различную склонность к агрессивному росту и опухолевой инфильтрации жизненно важных структур забрюшинной области. Наиболее часто, до 40% НЗО составляют саркомы (липосаркома, лейомиосаркома, фибросаркома, рабдомиосаркома, синовиальная саркома, внескелетные хондросаркома, остеосаркома, саркома Юинга и др.)

Представленная диссертационная работа посвящена изучению молекулярно-генетических характеристик и клиничко-морфологических факторов прогноза одной из распространённых опухолей мягких тканей человека – лейомиосарком. Современной тенденцией в клиничко-онкологии является персонализация лечения на основе определения клиничко-морфологических факторов, влияющих на прогноз заболевания. Это позволяет выработать оптимальный, индивидуальный план лечения с использованием всех возможностей современной лекарственной противоопухолевой терапии. Радикальное удаление опухоли – основной метод лечения, позволяющий надеяться на длительный безрецидивный период или на полное излечение больного от злокачественного

новообразования. Литературные данные отдаленных результатов хирургического лечения забрюшинных лейомиосарком немногочисленны, а прогностическая значимость ряда клинико-морфологических факторов остаются недостаточно выясненными.

Учитывая вышеизложенное, диссертационная работа Бугаёва В.Е., посвящённая определению факторов прогноза у пациентов с забрюшинной лейомиосаркомой, является актуальным исследованием, результаты которой имеют важное научное и практическое значение.

**Новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформированных в диссертации.**

Работа представляет собой комплексное клиническое и генетическое исследование с использованием современных методик молекулярно-генетического анализа у достаточного числа больных с редкой патологией. Научная новизна, представленной работы, заключается также в том, что на основании анализа непосредственных и отдалённых результатов хирургического лечения, определены молекулярно-генетические характеристики и факторы прогноза забрюшинных лейомиосарком с учётом генотипических характеристик, впервые в отечественной науке определены особенности клинического течения заболевания.

**Оценка структуры и содержания диссертационной работы.**

Диссертация Бугаёва В.Е. построена по традиционному плану, изложена на 120 страницах машинописного текста, состоит из введения, 5 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, который содержит 152 источника (14 отечественных и 138 зарубежных авторов).

Во введении автор обосновывает актуальность диссертационной работы, представляет научную новизну и практическую значимость результатов исследования, определяет цель и задачи исследования.

Первая глава посвящена обзору литературы по изучаемой проблеме. Сведения, изложенные в данной главе, достаточно полно отражают современные состояние и особенности диагностики и лечения забрюшинных лейомиосарком, ранее проведенные работы по изучению морфологических характеристик опухоли и результатов хирургического лечения. Выделены прогностические факторы, которые являются предметом научной дискуссии. По литературным данным еще не определены биомаркеры, которые могут быть использованы с прогностической целью при лейомиосаркомах. Опухоль

определяется как высоко агрессивное злокачественное новообразование с преимущественно гематогенным метастазированием и неблагоприятным прогнозом. Отмечается низкая чувствительность к лекарственной противоопухолевой терапии. Вопрос о целесообразности применения предоперационной или послеоперационной лучевой терапии до настоящего времени не выяснен из-за малого числа наблюдений при рандомизированных исследованиях. Хирургическое лечение является основным методом лечения лейомиосарком и её рецидивов, но объем резекции обсуждается.

Во второй главе представлены методы исследования и клиническая характеристика обследованных больных. Методы исследования соответствуют поставленной цели и задачам представленного исследования. Всего в исследование были включены 64 больных с первично выявленной забрюшинной лейомиосаркомой, которым проводились ретроспективные и проспективные исследования. Клинический материал был набран за 16 лет (2003-2019гг). Среди них были 12 (18%) мужчин и 53 (82%) женщин. Пациентов со степенью злокачественности G1 было 6,3%, G2 – 40,6%, G3 – 53,1%. Хирургическое лечение были проведены в НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина в 42 наблюдениях в других клиниках – в 22.

В третьей главе проанализированы результаты хирургического лечения забрюшинных лейомиосарком. Данная глава полноценно иллюстрирована таблицами и рисунками. Показано, что значимым фактором прогноза является только радикальность выполненной операции. Проведен сравнительный анализ выживаемости после комбинированных и стандартных операций, а также проведено сравнение выживаемости больных в зависимости от размеров опухоли. Достаточно подробно описаны результаты хирургического лечения больных с рецидивными опухолями, представлены показательные клинические случаи с интраоперационным иллюстративным материалом. С учетом редкости данных опухолей, представленный систематический анализ особенно важен. Автором убедительно продемонстрирована возможность безопасного и радикального выполнения операций по поводу рецидивных опухолей, а также подтверждена целесообразность применения подобных хирургических операций.

Четвертая глава диссертационной работы представляет особую ценность диссертационной работы, так как описывает результаты анализа частоты экспрессии PD-L1 в опухолевой ткани и её прогностической значимости, частоту выявления опухолей с микросателлитной

нестабильностью, а также результаты исследования мутационного профиля, сравнение частоты встречаемости определенных мутаций в исследуемой группе с литературными данными. Было выявлено, что больных с опухолью 2 степени злокачественности наличие экспрессии PD-L1 связано с достоверным снижением медианы общей выживаемости (30 месяцев и 105 месяцев соответственно,  $p=0.043$ ). Местный рецидив при забрюшинных лейомиосаркомах развивался чаще (у 39%), чем отдаленные метастазы (у 20%). У 8% больных местные рецидивы сочетались с отдаленными метастазами. Примечательно, что радикальные операции (R0) в том числе с резекцией смежных органов наиболее оптимальный метод лечения. Общая выживаемость была достоверно ниже при наличии соматических мутаций в гене PIK3CA ( $p<0,05$ ) и гене PDGFRA ( $p=0,005$ ). Мутация A1035V в гене PIK3CA была также ассоциирована с достоверно низкой безрецидивной выживаемостью ( $p=0,019$ )

Выводы сформулированы четко, полностью соответствуют поставленным задачам и отражают результаты исследования. Практические рекомендации соответствуют сформулированным выводам и могут быть использованы в практическом здравоохранении. Автореферат и публикации по теме диссертации достаточно полно отражают содержание диссертации. Результаты работы внедрены в клиническую практику НИИ клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

В целом, работа написана грамотным научным языком, полноценно иллюстрирована рисунками и таблицами. Материал изложен в форме, принятой для диссертаций медицинского профиля.

### **Научная и практическая значимость полученных результатов**

Положения, сформулированные в диссертации, относительно профиля мутаций в забрюшинных лейомиосаркомах, определения частоты выявления PD-L1-положительных опухолей и прогностической значимости PD-L1-статуса расширяют возможности лекарственного лечения данного заболевания, и открывают перспективы для дальнейшего определения эффективности применения иммунотерапевтических препаратов и улучшения результатов лечения больных с местно-распространенной и метастатической формой забрюшинных лейомиосарком. Изучение непосредственных и отдалённых результатов хирургического лечения оправдывает целесообразность выполнения комбинированных операций с резекцией смежных органов или магистральных сосудов и указывает на

критическую важность выполнения операции в радикальном объёме при проведении радикального хирургического вмешательства, а также определение экспрессии PD-L1 в опухолевой ткани, как с прогностической целью, так и с целью определения показаний к проведению иммунотерапии в случае прогрессирования заболевания.

Важным результатом работы является определение прогностической значимости экспрессии PD-L1 в опухолевой ткани. Автором исследования показано, что медиана общей выживаемости среди больных лейомиосаркомой 2 степени злокачественности с положительной экспрессией PD-L1 была достоверно ниже и составила 30 месяцев по сравнению со 105 месяцами среди больных, у которых экспрессия PD-L1 отсутствовала.

**Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, их достоверность и новизна.**

Работа выполнена на высоком научно-методическом уровне с использованием современных статистических методик, адекватных поставленным задачам, и, в целом, построена с учётом принципов доказательной медицины.

Достаточное количество включенных в исследование пациентов позволило получить достоверные результаты и сформировать научно обоснованные выводы и практические рекомендации. Фактические материалы, приведённые в диссертации, полностью соответствуют исследовательской базе данных. Выводы диссертации отражают основные положения, защищаемые автором, и обладают важным научным и практическим значением.

### **Заключение**

Таким образом, диссертационная работа Бугаёва Владислава Евгеньевича «Забрюшинные неорганные лейомиосаркомы: молекулярно-генетические характеристики и клинко-морфологические факторы прогноза» является законченной научно-исследовательской работой, выполненной на высоком методическом уровне, в которой на основании проведенного автором анализа сформулированы научные положения, совокупность которых может быть квалифицирована как значимый вклад в клиническую онкологию.

По своей актуальности, научной новизне и практической значимости результатов диссертация Бугаёва Владислава Евгеньевича соответствует требования п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013г. (в редакции постановлений Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016г. №335, от 2 августа 2016г. №748, от 29 мая 2017г. №650, от 28 августа 2017г. №1024 и от 01 октября 2018г. №1168), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а её автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – Онкология.

Заведующий научно-исследовательским отделом хирургии и хирургических технологий в онкологии ФГБУ "Российский научный центр рентгенорадиологии" Министерства здравоохранения Российской Федерации доктор медицинских наук, профессор



Чхиквадзе Владимир Давидович

25.09.2020г

Подпись Чхиквадзе В.Д. заверяю:

Учёный секретарь ФГБУ "Российский научный центр рентгенорадиологии" Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктор медицинских наук, профессор



Цаллагова Земфира Сергеевна

117997, г. Москва, ул. Профсоюзная, д. 86  
e-mail: mailbox@rncrr.ru  
телефон: +7 (499) 120-65-10