

## **ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА**

**доктора медицинских наук, профессора, заведующего отделом онкоморфологии Московского научного исследовательского онкологического института имени П.А. Герцена филиала федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России Волченко Надежды Николаевны на диссертацию Волкова Александра Юрьевича на тему: «Факторы прогноза и алгоритм хирургического лечения при забрюшинных липосарcomaх», 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.** Диссертационная работа Волкова А.Ю. является актуальной темой в практической онкологии, поскольку затрагивает спорные и нерешенные на сегодняшний день вопросы, касающиеся морфологической диагностики, стадирования, прогнозирования и адекватного лечения при забрюшинных липосарcomaх (ЗЛПС). Необходимо отметить, что липосаркома занимает центральное положение в проблеме лечения пациентов с забрюшинными неорганными опухолями, являясь самой частой ретроперитонеальной саркомой.

Для липосарком характерна выраженная клинико-морфологическая гетерогенность, напрямую ассоциированная с течением и прогнозом заболевания. Данная группа новообразований включает переменные по течению опухолевые процессы согласно классификации ВОЗ: от местно-агрессивных опухолей, к которым относят высокодифференцированные липосаркомы с низкой степенью злокачественности и отсутствием метастатического потенциала до злокачественных с более агрессивным течением и наличием метастатического патенциала таких как дедифференцированные, миксоидные и плеоморфные липосаркомы. Обращая внимание на морфологическое разнообразие ЗЛПС, необходимо отметить, что спектр описываемых в классификации ВОЗ вариантов гистологического строения различных компонентов липосаркомы на протяжении более чем 25-летнего периода претерпел некоторую эволюцию, не в последнюю очередь, связанную с активным использованием молекулярно-генетических методов исследования. При этом влияния доли нелипогенных компонентов в опухоли на прогноз остается малоизученным вопросом, представляющим научный интерес.

Единственным радикальным методом лечения больных с ЗЛПС является хирургический. Ввиду анатомических особенностей расположения ЗЛПС затруднено или невозможно выполнение широкого иссечения опухоли, и как следствие - частота локального рецидива наиболее высока. При этом до сих пор вопрос о необходимом объеме операции **при ЗЛПС разной степени злокачественности** окончательно не решен.

Также, с клинико-морфологической точки зрения остается нерешенным вопрос стадирования и прогнозирования заболевания по последней классификации TNM-8го издания, в которой впервые появился специальный раздел, посвященный забрюшинным саркомам. Прогностическая точность и клиническая значимость стратификации пациентов с ЗЛПС по TNM-8 неизвестна, в литературе не описана.

Учитывая вышеизложенное, тема диссертации актуальна и не вызывает возражений.

**Научная новизна исследования.** В диссертационной работе А.Ю. Волкова на большом клиническом материале при оценке прогностической значимости TNM-классификацией 8-го издания показано, что критерий «Т» является неработающим при описании ЗЛПС, поскольку в 93% случаев опухоль расценивается как Т4, а несоответствие значений категории Т реальным размерам ЗЛПС приводит к неадекватному стадированию опухоли. В работе выявлено и доказано влияние висцеральной инвазии на прогноз. Разработаны и обоснованы новые значения критерия Т, скорректирована методика стратификации пациентов по стадиям заболевания. Продемонстрировано адекватное функционирование модифицированной автором TNM-классификации.

В работе впервые в России доказана необходимость дифференцированного подхода в хирургии ЗЛПС в зависимости от степени злокачественности опухоли. Продемонстрирована ведущая роль активной хирургической тактики при рецидивах ЗЛПС.

Впервые в нашей стране применен полуколичественный метод оценки долей компонентов ЗЛПС при морфологическом исследовании операционного материала. При этом выявлены новые морфологические факторы, напрямую влияющие на течение и прогноз заболевания.

На основании полученных данных разработана методика стратификации больных на прогностические группы для отбора больных на комбинированное лечение и оптимизации динамического наблюдения.

**Теоретическая и практическая значимость полученных результатов.** Разработанные новые критерии стадирования, позволившие повысить прогностическую



точность TNM-классификации, будут способствовать более адекватной оценке распространенности опухолевого процесса.

В работе определены показания к комбинированным и органосохраняющим операциям при ЗЛПС с учетом степени злокачественности опухоли, что позволит более индивидуально применять оптимальный метод лечения.

Новые факторы прогноза позволят более полноценно учитывать морфологические особенности ЗЛПС, влияющие на течение заболевания при определении тактики лечения и наблюдения.

Разработанная методика стратификации больных на прогностические группы с учетом новых факторов прогноза 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 Т,

разработан проект модифицированной классификации TNM, демонстрирующий на графиках выживаемости достоверную прогностическую значимость, более адекватную картину распространенности заболевания и тем самым клиническую значимость.

В четвертой главе «Агрессивный подход в хирургии забрюшинных липосарком» посвящена изучению дискуссионного вопроса о необходимом 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» посвящена анализу 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 адъювантной химиотерапией.

В шестой главе «Морфологические факторы прогноза» посвящена анализу влияния доли нелипогенных компонентов в ЗЛПС на прогноз заболевания. В работе применен абсолютно новый метод, ранее не применяемый при морфологическом исследовании липосарком - метод 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.

Большое внимание в диссертационной работе уделено морфологическому строению опухолевого узла, его многокомпонентности, количественной оценке доли недифференцированного компонента, но это может быть адекватным только при правильной вырезке операционного материала патологоанатомом. И эта позиция, к сожалению, осталась неосвещенной в диссертации.

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 липосаркоммами.

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 отделом онкоморфологии Московского научного исследовательского онкологического института имени П.А. Герцена филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России,  
Доктор медицинских наук, профессор**

**Волченко Надежда Николаевна**

**Подпись Волченко Н.Н. заверяю:**

**Ученый секретарь Московского научного исследовательского онкологического института имени П.А. Герцена филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России**



**Жарова Елена Петровна**

**125284, г. Москва, 2-ой Боткинский проезд, д. 3**

**e-mail: [contact@nmicr.ru](mailto:contact@nmicr.ru)**

**телефон: +7 (495) 945-64-97**

«25» мар 2021 г.