

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук Ахаладзе Дмитрия Гурамовича на диссертационную работу Антоновой Елены Юрьевны на тему «Фиброламеллярный рак печени: клиническая картина, диагностика, лечение», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

Актуальность научного исследования

Диссертационная работа Антоновой Е.Ю. является актуальной темой в практической онкологии, поскольку затрагивает спорные и нерешенные на сегодняшний день вопросы, касающиеся морфологической диагностики, стадирования, прогнозирования, хирургического и лекарственного противоопухолевого лечения фиброламеллярной карциномы печени (ФЛК). Учитывая редкость встречаемости данного подтипа гепатоцеллюлярного рака (ГЦР) вопрос выбор эффективного лечения остается актуальным и не до конца изученным.

Единственным радикальным методом лечения больных с ФЛК является хирургический. Однако, частота рецидива или прогрессирование заболевания наиболее высока, чем при «классическом» варианте ГЦР. С клинкоморфологической точки зрения остается нерешенным вопрос стадирования и прогнозирования заболевания по классификации TNM-8го издания, не оценена возможность применения Барселонской системы стадирования рака печени (BCLC) при ФЛК, не изучены морфологические аспекты опухоли и их влияние на прогноз заболевания. Учитывая вышеизложенное, тема диссертации актуальна и не вызывает возражений.

Цель данной диссертационной работы - выделение ФЛК как отдельной нозологической единицы, оптимизация тактики лечения и морфологической

диагностики, направленных на улучшение результатов лечения, что представляет собой как научный, так и практический интерес. Поставленные задачи согласуются с названием диссертации и целью исследования.

Степень новизны результатов, полученных в диссертации, и научных положений, выносимых на защиту

Впервые на большом клиническом материале в российской популяции проанализированы результаты лечения больных ФЛК. Проведен комплексный анализ ряда клинических и морфологических характеристик у пациентов с ФЛК с использованием панели дифференциально-диагностических и прогностических маркеров. Произведена оценка частоты, сроков возникновения рецидива после хирургического лечения у пациентов с ФЛК в зависимости от патоморфологических характеристик опухоли.

Основываясь на сравнительной оценке отдаленных результатов хирургического лечения больных с ФЛК, обоснована необходимость обсуждения возможности активной хирургической тактики у пациентов при рецидивах либо единичном прогрессировании опухолевого процесса. Выявлена положительная зависимость показателя общей выживаемости от количества повторных вмешательств, выполненных по причине прогрессирования опухоли.

Впервые в России показано, что полуколичественная гистологическая оценка доли некроза и склерозирующего компонентов в опухолевом материале пациентов с ФЛК может служить дополнительным морфологическим фактором прогноза болезни. Нарастание доли склерозирующего компонента в ФЛК является неблагоприятным прогностическим фактором, о чем свидетельствует уменьшение общей и безрецидивной выживаемости. В исследовании доказано, что общая и безрецидивная выживаемость достоверно ниже при нарастании доли некроза в ФЛК.

Показано, что уровень иммуногистохимического маркера Ki-67 в ФЛК может коррелировать с прогнозом болезни: общая и безрецидивная выживаемость достоверно ниже при нарастании уровня экспрессии Ki-67 в ФЛК.

Сравнительный анализ эффективности лекарственного лечения метастатической ФЛК показал, что в первой и во второй линиях лечения применение ингибиторов тирозинкиназ могут увеличить общую выживаемость и выживаемость без прогрессии у пациентов с ФЛК по сравнению с химиотерапией на основе цитостатиков. Доказано, что количество линий лекарственного противоопухолевого лечения в анамнезе способно благоприятно влиять на прогноз заболевания.

Проведенное автором исследование основано на базе данных 53 пациентов с диагнозом фиброламеллярная карцинома печени, проходивших комплексное лечение с 2005 по 2020 годы в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Работа выполнена на современном научно-методическом уровне с использованием адекватных методов статистического анализа.

Диссертационная работа Антоновой Елены Юрьевны изложена на 144 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, клинической характеристики и методов обследования пациентов, анализа и обсуждения результатов собственного исследования, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы, включающего 123 источников, приложений. Работа иллюстрирована 20 таблицами, 38 рисунками. Структура научного труда отвечает требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, замечаний к ней нет.

«**Введение**» изложено в традиционном стиле и отражает актуальность темы исследования, сформулированы цель и задачи исследования, представлены научная новизна, теоретическая и практическая значимость

работы, а также положения, выносимые на защиту. Разделы написаны чётко, позволяют определить ценность проведенного исследования. Замечаний нет.

Глава I «Обзор литературы». 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 ФЛК. Проведенный анализ литературных источников подтверждает актуальность выбранного автором направления исследования.

В главе II «Анализ клинических наблюдений, материалы и методы исследования» приведена детальная характеристика клинического материала исследования с подробным описанием включенных в исследование больных ФЛК, используемых статистических методов обработки материала.

В главе III, «Фиброламельлярная карцинома – как отдельная нозологическая единица» подробно представлены результаты лечения пациентов с ФЛК различных стадий. В проведенном исследовании показано, что общая выживаемость достоверно выше в группе пациентов, перенесших радикальную хирургическую операцию в анамнезе, чем в группе, где проводили только лекарственную терапию. При проведении многофакторного регрессионного анализа Кокса для оценки независимых факторов, влияющих на общую выживаемость при ФЛК, выявлено, что радикальное оперативное лечение в анамнезе, ряд клинических факторов прогноза таких как размер первичной опухоли и стадия заболевания являются независимыми факторами прогноза, влияющими на общую выживаемость. Автор доказывает, что данный вид опухоли обладает своими особенностями течения болезни, прогнозом и ответом на лечение, требующими детального изучения.

В главе IV «Анализ хирургического лечения фиброламельлярной карциномы печени» подробно изучены и представлены результаты лечения пациентов с ФЛК, получивших хирургическое лечение. Хирургическое лечение ФЛК является основным и наиболее эффективным видом лечения независимо от стадии заболевания. У пациентов при рецидивах либо

единичном прогрессирующем опухолевом процессе выполнение повторных оперативных вмешательств благоприятно влияло на прогноз. Обнаружены закономерности и корреляции морфологических характеристик опухоли и результатов хирургического и лекарственного противоопухолевого лечения. В работе применен абсолютно новый метод, ранее не применяемый при морфологическом исследовании ФЛК - метод полуколичественной гистологической оценки доли склерозирующего компонента и некроза в опухоли. Общая выживаемость и безрецидивная выживаемость статистически значимо хуже при наличии микрососудистой инвазии. При этом, увеличение доли склерозирующего компонента в фиброламеллярной карциномы достоверно коррелирует с увеличением частоты микрососудистой инвазии. Для прогнозирования заболевания, при проведении иммуногистохимического исследования, целесообразно определение уровня экспрессии Ki-67 в опухолевом материале. Доказано, что морфологические факторы прогноза позволяют учитывать биологические свойства опухоли и особенности развития заболевания при определении тактики лечения.

Глава V «Результаты лекарственного лечения фиброламеллярной карциномы печени. Факторы прогноза» посвящена анализу влияния на выживаемость послеоперационной лекарственного противоопухолевого лечения. Соискателем доказано, что при прогрессирующем опухолевом процессе после радикального оперативного вмешательства, а также при изначально неоперабельном опухолевом процессе, целесообразнее назначение мультикиназных ингибиторов тирозинкиназ в 1 и 2 линиях лекарственного противоопухолевого лечения.

Завершает работу глава **«Заключение»**, которая является кратким изложением основных положений диссертационной работы. Выводы и практические рекомендации логически вытекают из результатов, полученных в ходе диссертационного исследования, сформулированы корректно, соответствуют цели и поставленным задачам проведенной научной работы.

Диссертационная работа оформлена надлежащим образом,

представлен большой клинический и иллюстрационный материал в виде таблиц, рисунков. Для решения поставленных в работе задач использованы современные методы статистической обработки данных. Цифровой материал подвергнут тщательному анализу, с учетом принципов доказательной медицины, что позволяет считать полученные результаты достоверными.

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 значимости диссертационного исследования.

В рамках выполненной работы опубликовано 4 статьи, в том числе 3 статьи в журналах, которые внесены в перечень рецензируемых изданий, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для опубликования основных результатов исследований.

Заключение

Диссертационная работа Антоновой Елены Юрьевны на тему «Фиброламеллярный рак печени: клиническая картина, диагностика, лечение», является законченной, самостоятельно выполненной научно-квалификационной работой, содержащей новое решение актуальных проблем клинической онкологии.

По своей актуальности, новизне, научно-практической значимости диссертация Антоновой Елены Юрьевны полностью соответствует всем требованиям «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 02 августа 2016 г. № 748, от 29 мая 2017 г. № 650, от 28 августа 2017 г. № 1024 и от 01 октября 2018 г. № 1168), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор

заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

Даю согласие на сбор, обработку, хранение и передачу моих персональных данных в диссертационный совет 21.1.032.01, созданный на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Заведующий отделом торакоабдоминальной хирургии

ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России,

Доктор медицинских наук

Ахаладзе Дмитрий Гурамович

25.10.23г.

Подпись доктора медицинских наук Ахаладзе Д.Г. «Заверяю»

Ученый секретарь

ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России,

Доктор медицинских наук, профессор

Спиридонова Елена Александровна



Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства Здравоохранения Российской Федерации.

117197, г. Москва, ул. Саморы Машела, д. 1.

Телефон: +7 (905) 587-89-92.

Эл. почта: d.g.akhaladze@gmail.com

<http://fnkc.ru/>