

## **ОТЗЫВ**

**официального оппонента кандидата медицинских наук Петкау Владислава Владимировича на диссертационную работу Антоновой Елены Юрьевны на тему «Фибролаамеллярный 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. посвящена одной из сложных задач современной онкологии - лечению пациентов с фибролаамеллярной карциномой печени (ФЛК).

Фибролаамеллярная карцинома представляет собой отдельный вид гепатоцеллюлярного рака (ГЦР), который обычно поражает более молодое население со средним возрастом 21 год и составляет около 0.85-16% от всех случаев ГЦР по данным мировой литературы.

В настоящее время существует множество вопросов относительно лечения пациентов с данной редкой опухолью - фибролаамеллярной карциномой печени и актуальной является разработка и внедрение в практику эффективных подходов к лечению этой категории пациентов, основанных на определении значимых факторов прогноза выживаемости, результаты которых позволят разработать алгоритм эффективного лечения, что и обосновывает необходимость данного исследования.

Целью данной диссертационной работы является - выделение ФЛК как отдельной нозологической единицы, оптимизация тактики лечения и морфологической диагностики, направленных на улучшение результатов лечения. Цель является актуальной и представляет 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**

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

Научная ценность не вызывает сомнений, поскольку по итогам настоящей диссертационной работы, которая выполнена на достаточном клиническом материале, учитывая редкость изучаемой патологии, определен выбор оптимальной лечебной тактики пациентов с ФЛК при различных стадиях заболевания. Выявлены независимые факторы прогноза по данным многофакторного анализа. Обнаружены закономерности и корреляции морфологических характеристик опухоли и результатов хирургического и лекарственного противоопухолевого лечения. Морфологические факторы прогноза позволяют учитывать биологические свойства опухоли и особенности развития заболевания при определении тактики лечения. Выявлены благоприятные и неблагоприятные факторы прогноза течения ФЛК.

Длительный период наблюдения данной редкой категории пациентов, всесторонний анализ полученных результатов лечения, применение современных методов статистической обработки данных, свидетельствуют о достоверности полученных результатов, а научные положения, выводы и практические рекомендации, сформулированные в диссертационной работе,

имеют большую клиническую ценность, являются обоснованными, полностью отвечают целям и задачам, поставленным в работе.

Для достижения поставленной цели автор сформулировал и решил 4 задачи. Диссертационная работа Антоновой Елены Юрьевны изложена на 144 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, клинической характеристики и методов обследования больных, анализа и обсуждения полученных результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы, включающего 123 источников, приложений. Работа иллюстрирована 20 таблицами, 38 рисунками.

По теме диссертационной 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.

Структура научного труда отвечает требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, замечаний к ней нет.

В разделе **«Введение»** автором освещена актуальность изучаемой проблемы, 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.

В **главе I «Обзор литературы»**, автором подробно изложены современные подходы к лечению пациентов с ФЛК печени. Обсуждены и рассмотрены патоморфологические особенности опухоли, диагностика заболевания, факторы прогноза общей выживаемости пациентов, современные подходы к лечению ФЛК, включая хирургическое лечение, локорегиональную терапию и лекарственную терапию. В целом автор акцентирует внимание на нерешенных проблемах, большая часть которых будет в дальнейшем изучаться в представленном исследовании.

Глава читается легко, с интересом. Прочтение главы убеждает, что автор владеет современными литературными данными, посвященными изучаемой проблеме.

В главе II «**Анализ клинических наблюдений, материалы и методы исследования**», приведена подробная характеристика пациентов (по возрасту, полу, ECOG статусу, размеру первичной опухоли, стадированию по TNM/AJCC и по Барселонской системе стадирования рака печени (BCLC), а также последовательность применяемых в исследовании диагностических и лечебных мероприятий, используемых статистических методов.

В главе III, «**Фиброламеллярная карцинома – как отдельная нозологическая единица**», подробно представлены результаты лечения пациентов с ФЛК. Произведена оценка влияния хирургического лечения в анамнезе на прогноз пациентов с фиброламеллярной карциномой. Подробно представлены результаты однофакторного и многофакторного анализов, позволивших установить значимые факторы прогноза анализируемых клинических событий.

Глава IV «**Анализ хирургического лечения фиброламеллярной карциномы печени**». В данной главе подробно изучены и представлены результаты лечения пациентов с ФЛК, получивших хирургическое лечение. Изучено влияние ряда клиническо-морфологических факторов на БРВ и ОВ у пациентов с ФЛК. Изучена и обоснована роль активной хирургической тактики, а также выявлены независимые факторы прогноза у радикально оперированных пациентов. Глава написана хорошо, результаты обоснованы, акценты расставлены верно. Замечаний к главе нет.

Глава V «**Результаты лекарственного лечения фиброламеллярной карциномы печени. Факторы прогноза**». Представляет особый интерес выбор лекарственного противоопухолевого лечения у пациентов с данной редкой патологией печени. В главе представлена общая характеристика больных ФЛК, получивших лекарственное противоопухолевое лечение. Выявлены клинические факторы прогноза. Доказано, что применение

таргетной терапии в 1 и 2 линиях лекарственного противоопухолевого лечения может благоприятно влиять на прогноз заболевания. В конце главы представлены независимые факторы прогноза у пациентов, получивших лекарственное лечение.

Завершает работу глава **«Заключение»**, которая является кратким изложением основных положений диссертационной работы. Выводы диссертации объективны, достоверны и полностью соответствуют главным итогам проведенного исследования.

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

### **Замечания по работе.**

К содержанию работы могут быть сделаны следующие замечания:

1. Заявленная цель исследования, «выделение ФЛК как отдельной нозологической единицы», несколько выходит за рамки вопросов, освещенных работой, т.к. требуется сопоставительный анализ с другими формами гепатоцеллюлярной карциномы.
2. Рекомендации Королевского колледжа патологов предусматривают при патоморфологическом описании указание степени дифференцировки, что в настоящее время может являться ориентиром для оценки риска прогрессирования после радикальной операции. В исследовании данный параметр не изучался, либо по причине того, что не указывался в патоморфологическом заключении, либо по другой причине.

3. Подсчет индекса пролиферации проводился двумя способами: с использованием «горячих зон» и с расчетом среднего уровня пролиферативной активности. Статистически значимых различий в полученных значениях Ki67 при гистологической оценке операционного материала двумя разными методами нет. Возникает закономерный вопрос: результаты какого метода были взяты в дальнейший анализ? Какой метод предпочтителен для реальной практики? Хотя, возможно, это будет субъективное суждение автора, но выбор может зависеть от трудозатрат патоморфолога.

Указанные замечания не снижают значимости полученных результатов и не влияют на общую положительную оценку диссертационного исследования Антоновой Е.Ю.

### **Заключение**

Диссертационная работа Антоновой Елены Юрьевны на тему «Фиброламеллярный рак печени: клиническая картина, диагностика, лечение», является законченной, самостоятельно выполненной научно-квалификационной работой, позволяющая решить актуальные задачи клинической онкологии-совершенствования диагностики, стадирования, прогнозирования и улучшения результатов лечения больных ФЛК.

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.

Заместитель главного врача по лекарственной терапии

ГАУЗ СО «СООД»,

кандидат медицинских наук

(3.1.6. Онкология, лучевая терапия)

Петкау Владислав Владимирович



Подпись к.м.н. Петкау В.В. «заверяю»

*Вну / Ютгаев С.В., заместитель  
руководителя кадрово-юридической  
службы, 30.10.2023 г.*

Государственное автономное учреждение здравоохранения Свердловской области «Свердловский областной онкологический диспансер» 620039, Екатеринбург, ул. Соболева, 29;  
Тел.: +7 (343) 356-15-74 Эл.почта: vpetkau@yandex.ru;  
<http://www.uralonco.ru/>