

Отзыв официального оппонента

доктора медицинских наук, профессора, руководителя отдела трансплантологии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского Мойсюка Яна Геннадиевича на диссертацию Питкевич Марии Юрьевны «Комбинированная терапия гепатоцеллюлярной карциномы как метод повышения вероятности трансплантации печени», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия .

Актуальность. Гепатоцеллюлярный рак (ГЦР или печеночно-клеточный рак) – самая частая первичная опухолевая патология печени, имеющая агрессивное течение с неблагоприятным прогнозом – 5-летняя выживаемость больных не превышает 15% [1, 2]. ГЦР составляет около 75–85% случаев первичного рака печени. Подавляющее большинство случаев ГЦР происходит на фоне хронического заболевания печени, причем цирроз является основным фактором риска ГЦР, независимо от его этиологии. По оценкам Sangiovanni A., у трети пациентов с циррозом в течение жизни разовьется ГЦР. Резекция печени является методом радикальной терапии ранних стадий ГЦР и демонстрирует хорошие результаты пятилетней выживаемости. Рак печени сопряжен с наличием выраженного цирроза печени, что в значительной степени усложняет ведение больных такого рода и зачастую делает невозможным выполнение резекции печени. При высокой вероятности послеоперационных осложнений резекции предпочитают трансплантацию. Основным вопросом в данном случае является определение объема опухолевого поражения, при котором проведение ортотопической трансплантации печени можно считать безопасным и целесообразным. Хронический дефицит донорских органов и неудовлетворительные отдаленные результаты у пациентов, трансплантированных на поздних стадиях ГЦК подталкивают специалистов различных мировых клиник разрабатывать критерии, при которых результаты 5-летней общей выживаемости оперированных больных будут сопоставимы с результатами выживаемости у пациентов, трансплантированных по неонкологическим показаниям. Применительно к ГЦК наиболее востребованными являются «Миланские критерии». Отдельные публикации демонстрируют результаты 5-летней общей выживаемости не ниже 75% при трансплантации в рамках Миланских критериев. Однако, опыт многих клиник свидетельствует о том, что в реальности не менее 20–30% пациентов оперируются на более поздних стадиях.

Bridge-терапия – неoadъювантный метод лечения ГЦР у пациентов в рамках Миланских критериев, который направлен на предотвращение прогрессии опухоли в период ожидания трансплантации печени.

Терапия понижения стадии (Down-staging терапия) – неoadъювантный метод лечения ГЦР у пациентов не Миланских критериев, который направлен на понижение стадии опухолевого процесса и переводение его в рамки критериев трансплантации.

В настоящий момент в клинических рекомендациях РФ отсутствуют показания к предоперационной терапии до трансплантации печени. Вопрос о необходимости назначения терапии такого рода активно обсуждается в мировом медицинском сообществе.

Все вышперечисленное обуславливает актуальность изучения влияния проведения предоперационной терапии на выживаемость пациентов после трансплантации печени.

Научная новизна. Автором выполнена многокомпонентная исследовательская работа. Впервые на российской популяции пациентов с гепатоцеллюлярным раком изучена переносимость и эффективность противоопухолевой терапии до трансплантации печени. Определена эффективность противоопухолевой терапии до трансплантации печени: в подгруппе bridge-терапии прогрессирование опухолевого процесса было выявлено у 29% больных, стабилизация заболевания – у 47% больных, частичного ответа удалось достигнуть у 14% больных, полный опухолевый ответ наблюдался у 5%. Выявлены факторы риска прогрессирования гепатоцеллюлярного рака после трансплантации печени. Выявлены особенности органного поражения при прогрессировании гепатоцеллюлярного рака после трансплантации печени.

Достоверность полученных результатов, обоснованность выводов и практических рекомендаций. Результаты проведенных исследований являются итогом изучения клинических данных, характеризующих особенности течения гепатоцеллюлярного рака у пациентов, перенёвших ортотопическую трансплантацию печени. Для достижения поставленных задач автором были проанализированы данные 66 пациентов с диагнозом гепатоцеллюлярного рака, которым была рекомендована трансплантация печени. Из них 28 пациентов не получали никакого типа лечения до трансплантации печени и вошли в контрольную группу, тогда как остальные 38 пациентов до трансплантации получали различные виды и комбинации противоопухолевой терапии.

На основании комплексного применения клинических и лабораторно-инструментальных методов проанализированы особенности прогрессирующего гепатоцеллюлярного рака после проведенной трансплантации печени, оценены показатели общей и безрецидивной выживаемости, выявлены основные факторы, оказывающие влияние на показатели выживаемости пациентов. Достоверность выполненных исследований подтверждается точностью статистических расчетов, проведенных при использовании современных сложных методов анализа данных.

Выводы, практические рекомендации и основные положения диссертационной работы основаны на анализе и интерпретации результатов проведенных исследований по усовершенствованию комплексных методов дифференциальной диагностики и терапии пациентов до трансплантации и с рецидивом гепатоцеллюлярного рака после проведенной трансплантации печени.

Научно-практическая значимость и внедрение результатов исследования. Результаты данного исследования легли в основу разработки профиля пациента, наиболее подходящего для назначения противоопухолевой терапии до трансплантации печени. Выявленные особенности органного поражения при прогрессировании гепатоцеллюлярной карциномы после трансплантации печени позволили внести изменения в рекомендуемый объем исследований у пациентов, перенесших трансплантацию печени. Результаты данной работы могут послужить основанием для дополнения имеющихся клинических рекомендаций терапии гепатоцеллюлярного рака.

Структура и содержание диссертации. Диссертационная работа изложена в традиционном виде на 116 страницах машинописного текста и состоит из введения, четырех глав (обзор литературы, материалы и методы, результаты исследования, обсуждения результатов), заключения, выводов и списка литературы. Литературный указатель включает 146 источников, из которых 10 отечественных и 136 зарубежных. Диссертация содержит 15 иллюстрации, 17 таблиц.

Во введении автор излагает общее состояние затронутой темы, определяет научную новизну, практическую значимость работы и положения, выносимые на защиту, обосновывая необходимость своих исследований.

Первая глава - обзор литературы представлен анализом исследований, отражающих современное представление о терапии ранних стадий

гепатоцеллюлярного рака. Рассматривается эпидемиология и этиология гепатоцеллюлярного рака. Автор сравнивает 2 основных метода терапии гепатоцеллюлярного рака на ранних стадиях – резекция печени и трансплантация печени. Описаны различные критерии отбора пациентов в лист ожидания трансплантации печени. Приведены факторы прогноза раннего рецидива гепатоцеллюлярного рака после трансплантации печени. Автор также приводит примеры применяемой перед трансплантацией противоопухолевой терапии в мировом медицинском сообществе.

Во второй главе представлены общая характеристика обследованных больных (всего 66 пациентов), основные методы их исследования, принципы статистической обработки полученных данных. Проведена характеристика методов противоопухолевого лечения. Учитывая мультимодальный подход к лечению ГЦР, пациенты получали различные варианты лечения: системная терапия сорафенибом (получили 68,6% больных), ТАХЭ (получили 83,2% больных), резекция печени (получили 8,6% больных), РЧА (получили 11,5% больных). Адекватная современная статистическая обработка результатов исследования разных групп больных позволяет высказаться о достоверности полученных данных.

Третья глава «Результаты исследования» заключается в глубоком анализе данных 63 вошедших в окончательный анализ пациентов. Автор оценивает переносимость противоопухолевой терапии до трансплантации печени. В ходе исследования автор описывает эффективность проводимой терапии путем сравнения контрольной и экспериментальной группы. В результате проводимого многофакторного и однофакторного анализа автор оценивает влияние различных факторов на общую и безрецидивную выживаемость. По итогам проведенного анализа автор приводит портрет наилучшего кандидата на противоопухолевую терапию до трансплантации печени.

В «Заключении» автор лаконично представляет ключевые моменты каждого из разделов диссертации и подводит итоги своему научному исследованию. Заключение построено логично в соответствии с результатами исследований других глав. Выводы и практические рекомендации четко сформулированы, обоснованы и логично вытекают из результатов собственных исследований автора и полностью соответствуют поставленным задачам.

Основные данные проведенного исследования опубликованы в научной печати, доложены на научных конференциях. Существенных замечаний по диссертационной работе не выявлено.

Заключение

Диссертационное исследование Питкевич Марии Юрьевны «Комбинированная терапия гепатоцеллюлярной карциномы как метод повышения вероятности трансплантации печени» является законченной, самостоятельной научно-квалификационной работой, выполненной на высоком научном и методическом уровне с использованием современных методов исследования, в которой на основании выполненных автором исследований и разработок осуществлено решение научной проблемы оптимизации неoadьювантной терапии гепатоцеллюлярного рака, имеющей важное значение для клинической онкологии.

По своей актуальности, уровню и объему проведенных исследований, научной новизне полученных результатов и их практической значимости, способу решения поставленных задач диссертационная работа Питкевич М.Ю. 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), 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.

Руководитель отдела трансплантологии
Государственного бюджетного учреждения
здравоохранения Московской области
«Московский областной научно-исследовательский
клинический институт им. М. Ф. Владимирского»
(ГБУЗ МО МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского)
доктор медицинских наук, профессор *Мойсюк* **Мойсюк Ян Геннадиевич**

Подпись д.м.н., профессора, Мойсюка Я.Г. заверяю
Ученый секретарь ГБУЗ МО МОНИКИ
им. М. Ф. Владимирского, доктор медицинских наук

«09» 02 2024 г. *Берестень* **Берестень Наталья Федоровна**

Государственное бюджетное учреждения здравоохранения
Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический
институт им. М. Ф. Владимирского» (ГБУЗ МО МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского) 129110, г.
Москва, ул. Щепкина 61/2, Тел.: 8(499)6740709
moniki@monikiweb.ru