

АНТОНОВА ЕЛЕНА ЮРЬЕВНА

**ФИБРОЛАМЕЛЛЯРНЫЙ РАК ПЕЧЕНИ:
КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА, ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ**

3.1.6. Онкология, лучевая терапия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации (директор – академик РАН, доктор медицинских наук, профессор Стилиди Иван Сократович).

Научный руководитель:

доктор медицинских наук

Бредер Валерий Владимирович

Официальные оппоненты:

Ахаладзе Дмитрий Гурамович, доктор медицинских наук, заведующего отделом торако-абдоминальной хирургии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Петкау Владислав Владимирович, кандидат медицинских наук, заместитель главного врача по лекарственной терапии государственного автономного учреждения здравоохранения Свердловской области «Свердловский областной онкологический диспансер

Ведущая организация: государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы»

Защита состоится «7» декабря 2023 года в 14-00 часов на заседании диссертационного совета 21.1.032.01, созданного на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, по адресу: 115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 23.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России по адресу: 115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24 и на сайте www.gonc.ru.

Автореферат разослан «_____» _____ 2023 года.

Ученый секретарь
диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор

Кадагидзе Заира Григорьевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования и степень ее разработанности

Фибролаамеллярная карцинома (ФлК) представляет собой отдельный редкий вид гепатоцеллюлярного рака (ГЦР), который обычно поражает более молодое население со средним возрастом 21 год. Большинство случаев (64%) диагностируется в возрасте до 40 лет (Mavros M.,2012).

Развитие ФлК обычно не связано с какими-либо заболеваниями печени (инфекции вирусами гепатита В и С, цирроз) (Darcy D.,2015). При патоморфологической диагностике ФлК выделяют 3 основных признака: 1) крупные опухолевые клетки с эозинофильной цитоплазмой; 2) наличие клеток с крупным ядром; 3) обильная фиброзная строма, расположенная тонкими параллельными пластинами вокруг опухолевых клеток (Shu L.,2009, Torbenson M.,2017) . Для того чтобы максимально достоверно дифференцировать ФлК от других типов опухолей печени, в настоящее время используется набор маркеров, включающий HerPar 1, CK7, EMA и CD68 (Torbenson, M.,2017, Graham, R.,2019).

Пролиферативная активность (индекс Ki-67) в ФлК, а также исследования его влияния на прогноз пациентов с ФлК, в мировой литературе практически не изучены. А у пациентов с «классическим» вариантом ГЦР результаты работ по оценке индекса Ki-67 носят противоречивый характер (Dhingra, S.,2010, Sofocleous, C.,2012). Тем не менее, Ki-67 широко используется как надежный индикатор оценки пролиферативной активности клеток. Были проведены исследования, демонстрирующие, что высокий индекс Ki-67 был тесно связан с агрессивным течением злокачественного процесса, включая рак предстательной железы, астроцитомы, гастроэнтеро-панкреатические нейроэндокринные опухоли, рак легких, рак молочной железы, почечно-клеточный рак (Johannessen, A.,2006, Chiloiro, S., 2014).

В настоящее время отсутствуют исследовательские работы, оценивающие прогностическую точность и клиническую значимость стадирования ФлК по актуальной классификации - TNM 8-го издания, а также по Барселонской системе стадирования (BCLC).

Считается, что более высокая выживаемость пациентов с ФлК по сравнению с пациентами, страдающими гепатоцеллюлярным раком, связана с молодым возрастом и отсутствием значимой патологии печени (Eggert T.,2013). С другой стороны, среди ФлК встречаются высокоагрессивные, быстро метастазирующие опухоли, приводящие к летальному исходу в течение одного года даже после радикальной резекции. Причины высокой агрессивности данного вида опухоли в мировой литературе достоверно изучены не были.

Основным методом лечения локализованного ФЛК является хирургический. Более 70% пациентам, которым показано оперативное вмешательство, выполняется гемигепатэктомия (Kaseb A.,2013, Ang C.,2013).

Частота рецидивов после хирургической резекции довольно высока. По данным ряда источников она может составлять примерно 33–100%. (Amini N.,2014). Частота рецидивов может быть обусловлена и клиническими, и патоморфологическими особенностями опухоли, требующими дальнейшего изучения.

Роль лекарственного лечения также до конца не изучена. Прогноз неоперабельных случаев, например, с внепеченочными метастазами, аналогичен прогнозу «классического» ГЦР, а медиана и 5-летняя ОВ составляют 12-20 месяцев и 0-7,4%, соответственно (Chakrabarti,2019,Ulrike B.,2019). Одна из причин плохого прогноза заключается в том, что до сих пор не было найдено эффективного лечения при диссеминированной ФЛК.

Цель исследования

Выделение ФЛК как отдельной нозологической единицы, оптимизация тактики лечения и морфологической диагностики, направленных на улучшение результатов лечения.

Задачи исследования

1. Оценить непосредственные и отдалённые результаты лечения пациентов с фиброламеллярной карциномой печени.
2. Определить возможности хирургического лечения пациентов с фиброламеллярной карциномой печени, в том числе при рецидивах и прогрессировании опухолевого процесса.
3. Изучить клинико-морфологические особенности фиброламеллярной карциномы и их влияние на прогноз заболевания.
4. Определить возможности лекарственного лечения пациентов с фиброламеллярной карциномой печени.

Методология и методы исследования

Методология научного исследования заключалась в сборе материалов (текущей и ретроспективной информации преимущественно обзорно-аналитического характера), характеризующих проблему лечения пациентов с фиброламеллярной карциномой печени, накоплении фактических данных о результатах комплексного лечения пациентов с фиброламеллярной карциномой печени, систематизации полученных данных, статистическом анализе результатов и формировании выводов исследования. Решение поставленных задач в работе осуществлялось на основе применения общенаучных методов исследования в рамках сравнительного, логического и статистического анализа, а также посредством анализа

структуры, динамики и графической интерпретации результатов лечения пациентов с фиброламеллярной карциномой печени.

В диссертационную работу включено 53 пациента с ФЛК, получавших хирургическое и/или лекарственное лечение и наблюдавшихся по поводу фиброламеллярной карциномы различных стадий на базе ФГБУ НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Министерства здравоохранения РФ в период с 2005 по 2020 гг. После пересмотра операционных гистологических препаратов операционного материала патоморфологом выставлялся Окончательный диагноз в соответствии с требованиями классификации опухолей печени ВОЗ-2019 и согласно рекомендациям Королевского колледжа патологов. В спорных случаях проводилось иммуно-гистохимическое исследование (ИГХ). В процессе исследования были выявлены клинические и морфологические факторы прогноза после хирургического и лекарственного противоопухолевого лечения пациентов с ФЛК. Статистическая обработка данных и графики выполнялись с помощью современных методов статистической обработки данных -Microsoft Excel и программы IBM SPSS Statistics v23.

Научная новизна

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 заболевания. Нарастание доли склерозирующего компонента в ФЛК является неблагоприятным прогностическим фактором, о чем свидетельствует уменьшение ОБ и БРВ. Также, нами доказано, что ОБ и БРВ достоверно ниже при нарастании доли некроза в ФЛК.

Показано, что уровень иммуногистохимического маркера Ki-67 в ФЛК может коррелировать с прогнозом заболевания: ОВ и БРВ 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 ОВ и ВВП пациентов с ФЛК по сравнению с химиотерапией на основе цитостатиков (х/т). Доказано, что количество линий лекарственного противоопухолевого лечения в анамнезе может благоприятно влиять на прогноз заболевания.

Теоретическая и практическая значимость

По итогам работы 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.

Нами выявлены благоприятные и неблагоприятные факторы прогноза течения ФЛК.

Личный вклад

Автор принимал непосредственное участие во всех этапах выполнения научно-исследовательской работы: ведение и лечение пациентов с ФЛК, проведение аналитического обзора литературных данных, подготовка цели и задач исследования, разработка дизайна, сбор данных из первичной медицинской документации, статистический анализ клинических данных пациентов, обобщение и систематизация результатов исследования, формулировка выводов и оформление диссертационной работы, подготовка публикаций по выполненной работе.

Соответствие паспорту специальности

Диссертация соответствует специальностям 3.1.6. Онкология, лучевая терапия («медицинские науки»), направлению исследований п.10 «Оценка эффективности противоопухолевого лечения на основе анализа отдаленных результатов».

Положения, выносимые на защиту

1. Хирургическое лечение ФЛК является основным и наиболее эффективным видом лечения независимо от стадии заболевания. У пациентов с IVB стадией с поражением единичных забрюшинных лимфатических узлов, в максимальном количестве 3, может быть рассмотрен вопрос выполнения попытки радикального хирургического лечения, что позволяет улучшить прогноз заболевания пациентов с ФЛК.

2. Для более точного прогнозирования течения заболевания у больных с ФЛК при морфологическом исследовании операционного материала рекомендуется проводить полуколичественную оценку доли склерозирующего компонента и некроза.

3. Для прогнозирования заболевания, при проведении иммуногистохимического исследования, целесообразно определение уровня экспрессии Ki-67 в опухолевом материале.

4. При прогрессировании опухолевого процесса после радикального оперативного вмешательства, а также при изначально неоперабельном опухолевом процессе, целесообразнее назначение мультикиназных ингибиторов (МКИ) тирозинкиназ в 1 и 2 линиях лекарственного противоопухолевого лечения.

Внедрение результатов исследования

Результаты исследования используются в клинической работе онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтическое) N17 отдела лекарственного лечения ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Апробация результатов исследования

Апробация диссертации состоялась 17 февраля 2023 г. на совместной научной конференции с участием онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтическое) N17 отдела лекарственного лечения, онкологического отделения хирургических методов лечения N7 (опухолей гепато-панкреато-билиарной зоны), патологоанатомического отделения отдела морфологической и молекулярно-генетической диагностики опухолей НИИ клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Публикации

Результаты исследования представлены в 4 статьях, из них 3 статьи опубликованы в периодических журналах, рекомендуемых ВАК при Минобрнауки России для публикаций материалов кандидатских диссертаций.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 136 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 122 источника. Работа иллюстрирована 20 таблицами, 38 рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОЙ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

В работе проведен анализ данных обследования и лечения 53 пациентов, проходивших лечение на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России с диагнозом ФлК. Из них –34 (64%) пациентам проводилось хирургическое лечение по поводу первичного ФлК, остальным 19 (36%) пациентам проводилось лекарственное противоопухолевое лечение или симптоматическая терапия в виду неоперабельности основного заболевания. Количество женщин - 35 (66%) превышало количество мужчин – 18 (34%). Выполнено стадирование пациентов с ФлК по TNM/AJCC. С I стадией заболевания пациентов выявлено не было (0%), со II стадией выявлено 3 пациента (6%), с IIIA стадией- 18 пациентов (34%), с IIIB-1 (2%), с IVA- 6 пациентов (11%), с IVB- 25 пациентов (47%). Необходимо отметить, что у 6 пациентов с IVB стадией имели место поражение единичных забрюшинных лимфатических узлов, удаленных во время операции. Возраст пациентов, радикально оперированных на первом этапе, варьировал от 10 до 68 лет, медиана 20 лет: 16 (47%) человек до 19 лет, 12 (35%) – от 20 до 29 лет, 6 (18%) – 30 лет и старше. Размер первичной опухоли при наибольшем измерении -от 4,8 до 18,3 см, медиана – 11,5 см. Прогрессирование заболевания после проведенного на первом этапе радикального хирургического лечения выявлено у 29 (73%) пациентов с ФлК. При прогрессировании заболевания после проведенного на первом этапе радикального хирургического при ФлК в 8 случаях (28%) выполнено повторное оперативное вмешательство. Остальным 21 пациентам (72%) при прогрессировании опухолевого процесса проводился другой метод противоопухолевого лечения. Возраст пациентов, не получивших хирургическое лечение на первом этапе, в виду неоперабельности опухолевого процесса, варьировал от 17 до 32 лет, медиана – 23года: 4 (21%) человек до 19 лет, 12 (63%) – от 20 до 29 лет, 3 (16%) – 30 лет и старше. Величина первичной опухоли при наибольшем измерении была в пределах от 5,5 до 17,8 см, медиана – 11,0 см, в 3 случаях (16%) размер опухоли был ≤ 10 см, в 11 случаях (58%) размер опухоли был > 10 см ≤ 15 см, в 5 случаях (26%) - ≤ 15 см.

Методы морфологического исследования

В исследовании были использованы архивные гистологические препараты операционного материала, изготовленные стандартным методом и окрашенные гематоксилином и эозином. Вырезка ФлК проводилась согласно рекомендациям экспертов Королевского колледжа патологов (Allen, D.,2013).

Для постановки окончательного диагноза, определения частоты микрососудистой инвазии, а также выявления особенностей морфологического строения опухоли выполнен

пересмотр и реклассификация гистологических препаратов операционного материала всех случаев ФЛК в соответствии с критериями ВОЗ 2019 (Nagtegaal, I.,2019).

Подсчет индекса пролиферации проводился двумя способами: с использованием «горячих зон» и с расчетом среднего уровня пролиферативной активности. Индекс пролиферации рассчитывался по стандартной методике: количество окрашенных клеток опухоли делилось на количество исследованных клеток опухоли с последующим умножением на 100.

При оценке «горячих зон» в ткани опухоли на малом и среднем увеличении выявлялся участок с максимальным числом окрашенных ядер опухолевых клеток, где затем проводился подсчет пролиферативной активности не менее чем в 500-1000 клеток опухоли при максимальном увеличении (x400).

При расчете среднего показателя Ki-67 в ткани опухоли на малом и среднем увеличении выявлялся участок с максимальным числом окрашенных ядер опухолевых клеток, где затем начинался подсчет пролиферативной активности при максимальном увеличении (x400) с последующим продвижением к участку опухоли с наименьшим числом окрашенных ядер. В данном случае подсчет пролиферативной активности выполнялся не менее чем в 1000-2500 клеток опухоли.

В ходе пересмотра гистологических препаратов операционного материала ФЛК был использован полуколичественный метод подсчета доли склерозирующего компонента и некроза, выражаемых в процентах. Путем световой микроскопии для каждого клинического случая во всех срезах опухолевой ткани был определен процентный состав каждого компонента с округлением в ближайшую сторону с 5%-ным шагом (например, 0%, 5%, 10% и т.д.). Полученные значения доли (%) были суммированы, а полученная сумма разделена на число исследованных срезов в каждом случае. Итоговый показатель доли (%) каждого компонента опухоли был выражен как среднее арифметическое и округлен в ближайшую сторону с 5%-ным шагом.

Статистические методы исследования

Статистические расчёты и графические построения выполнены с помощью стандартной программы Microsoft Excel и программы IBM SPSS Statistics v23. Оценка статистической значимости результатов исследований проводилась с помощью ряда параметрических и непараметрических методов с 5% уровнем значимости. Непараметрические методы: критерий Х² для таблиц сопряжённости, если ожидаемые значения в любой из клеток не меньше 5, при малом числе наблюдений – точный критерий Фишера для таблиц сопряжённости 2x2. Графики общей и безрецидивной выживаемости построены по методу Kaplan-Meier. Достоверность различий между группами определялась по логарифмическому ранговому (log-rank) критерию.

Различия считались статистически значимыми при $p < 0.05$. С помощью однофакторного статистического анализа прогностической значимости, проведённого с учетом основных клинико-морфологических признаков были отобраны наиболее значимые факторы прогноза. Также для оценки взаимосвязи частоты микрососудистой инвазии и доли склерозирующего компонента, был проведен статистический анализ полученных данных методом таблиц сопряженности попарно. Достоверность различий между результатами, полученными морфологами при подсчете индекса пролиферации, а также между двумя методами подсчета индекса Ki-67 определялась методом Mann-WhitneyTest. Различия считались статистически значимыми при критерии (альфа) $\alpha < 0.05$.

На основе данных однофакторного анализа проведён многофакторный анализ прогностической значимости комплекса клинико-морфологических факторов методом регрессионного анализа пропорциональных рисков по Cox (Proportional hazard regression model) Также выполнялась проверка необходимых условий проведения регрессионного анализа Кокса. Согласно корреляционному матриксу регрессионных коэффициентов при выявлении корреляции очень слабой (до 0,2), слабой (0,2-0,5) и средней (0,5-0,7) силы позволяло сделать вывод о возможности применения модели.

Результаты исследования

Прогностическое влияние возраста пациентов с фиброламельлярной карциномой на отдаленные результаты лечения

Изучено влияния возраста пациентов с ФЛК, которым на первом этапе проведено R-0 хирургическое лечение, на отдаленные результаты лечения (общую выживаемость (ОВ)). Возраст пациентов находился в пределах от 10 до 68 лет, медиана – 20 лет. 34 пациента с ФЛК разделены на группы сравнения: в первую группу до 19 лет вошли 16 пациентов (47%), во вторую группу от 20 до 29 лет вошли 12 пациентов (35%), в третью группу 30 лет и старше вошли 6 человек (18%). Проведен анализ ОВ (Рисунок 1). ОВ достоверно выше в группе больных ФЛК до 19 лет (включительно), чем в группах 20 лет и старше. Статистическая значимость была достигнута между 1 и 2 группами ($p = 0,011$); 1 и 3 группами ($p = 0,042$). Между 2 и 3 группами статистически значимой разницы нет ($p = 0,787$). Медиана ОВ в первой группе не достигнута, во 2 составила 41 (95% ДИ, 8-73) месяцев, в 3 - 37 (95% ДИ, 7-136) месяцев. Показатель общей 5-летней выживаемости в первой, второй и третьей группах составил 62%, 40% и 50%, соответственно. Показатель общей 10-летней выживаемости в первой, второй и третьей группах составил 15%, 10% и 13%, соответственно.

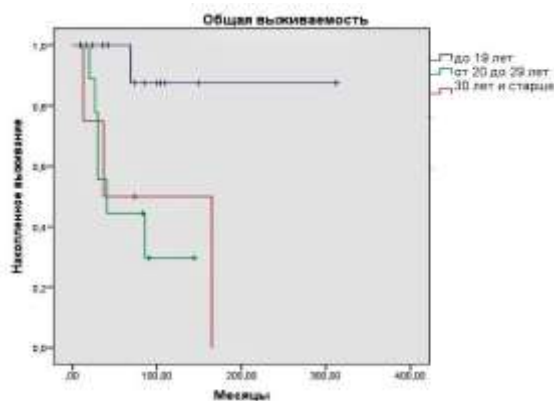


Рисунок 1 - ОВ больных фиброламеллярной карциномой в зависимости от возраста, метод Kaplan-Meier

Оптимальный выбор и прогностическая значимость классификаций для фиброламеллярной карциномы

Изучено влияние систем стадирования операбельной ФЛК (TNM/AJCC, BCLC) на прогноз заболевания. Пациентов с I стадией заболевания выявлено не было, со II стадией заболевания выявлено 3 пациента (8%), с IIIA стадией заболевания было выявлено 18 пациентов (53%), с IIIB стадией- 1 пациент (3%), с IVA стадией-6 пациентов (18%), с IVB стадией - 6 пациентов(18%). Необходимо отметить, что M1 - во всех случаях по данным обследования/ интраоперационно/по данным гистологического исследования это единичные забрюшинные лимфоузлы, удаленные на интраоперационном этапе. В первую группу вошли 22 (64%) пациента с II – IIIB стадиями, во вторую группу пошли 6 пациентов с IVA (18%) стадией, в третью группу пошли 6 пациентов (18%) с IVB стадией. Результаты ОВ и БРВ представлены на рисунке 2. Самая высокая БРВ достигнута в группе II – IIIB стадий, когда самая короткая БРВ в группе с IVB стадией. Достоверность межгрупповых различий достигнута между каждой группой больных. Между 1 и 2 группами ($p= 0.002$); между 1 и 3 группами ($p= 0.000$); между 2 и 3 ($p= 0.013$); Медиана БРВ в 1 группе 48(95%ДИ, 27-69) месяцев; во 2 группе - 9 (95%ДИ,5-13) месяцев; в 3 - 3(95%ДИ, 2-6) месяцев; Показатели двухлетней летней БРВ в первой, второй и третьей группах составили 47%, 0%, и 0% соответственно. Самая высокая ОВ достигнута в группе II – IIIB стадий, а самая короткая ОВ наблюдалась в группе с IVB стадией. Достоверность межгрупповых различий достигнута между первой и второй группами ($p= 0.050$); между первой и третьей группами ($p= 0.000$); Между второй и третьей группами статистически значимая разница не достигнута ($p= 0.603$); Медиана ОВ в первой группе 165(95%ДИ, 96-234) месяцев; во второй группе - 38 (95%ДИ,26-50) месяцев; в 3 - 30(95%ДИ, 10-50) месяцев; Показатели пятилетней ОВ в первой, второй и третьей группах составили 70%, 0%, и 17%; десятилетней ОВ состоявили 15%, 0% и 0%, соответственно.

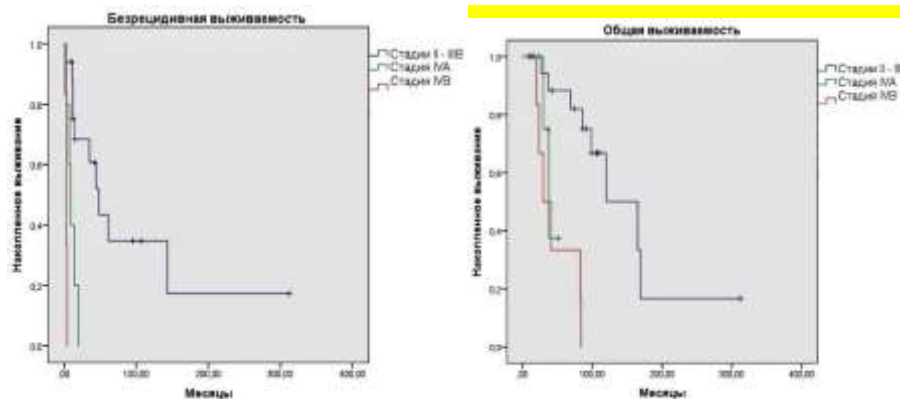


Рисунок 2 – БРВ и ОВ больных фиброламеллярной карциномой в зависимости от стадии заболевания по системе TNM-8, метод Kaplan-Meier

При оценке распространенности заболевания по Барселонской системе стадирования рака печени: пациентов с 0 стадией выявлено не было (0%), А стадия выявлена у 3 (6%) пациентов, В стадия не была выявлена (0%), стадия С – в 31 (91%) случаев, стадия D не была выявлена (0%). В своем исследовании мы решили изучить клиническую значимость и прогностическую точность, и в целом приемлемость Барселонской системы стадирования рака печени (BCLC) при ФЛК. Однако в связи с особенностями распределения пациентов по стадиям, изучить клиническую значимость и прогностическую точность данной классификации не представилось возможным.

Прогностическое значение размера опухоли у пациентов с фиброламеллярной карциномой

Изучено влияние размера опухоли у пациентов с ФЛК на отдаленные результаты лечения, проведен межгрупповой анализ ОВ и БРВ. В данный анализ вошли 22 пациента с ФЛК со стадиями заболевания II-IIIВ включительно по системе TNM-8. Всем пациентам вначале проводилось радикальное хирургическое лечение. В первой группе - 7 пациентов (32%) с размером первичной опухоли ≤ 10 см, во второй группе - 15 пациентов (68%) с размером первичной опухоли >10 см. БРВ и ОВ (рисунок 3). Самая высокая БРВ достигнута в группе ФЛК ≤ 10 см, в то время как самая наименьшая БРВ в группе ФЛК >10 см ($p=0.027$;). Медиана БРВ в первой группе 50 (95%ДИ, 15-106) месяцев; во второй группе - 15 (95%ДИ, 8-46) месяцев. Двухлетняя БРВ в первой и второй группах составили 88% и 29%; пятилетней БРВ - 37% и 14%, соответственно. Самая большая ОВ наблюдалась в группе ФЛК ≤ 10 см, в то время как самая наименьшая ОВ наблюдалась в группе ФЛК >10 см ($p=0.054$;). Медиана ОВ в первой группе 165 (95%ДИ, 79-251) месяцев; во второй группе - 110 (95%ДИ, 75-146) месяцев. Показатели пятилетней ОВ в первой и второй группах составили 75% и 64%; десятилетней ОВ - 38% и 7%, соответственно.

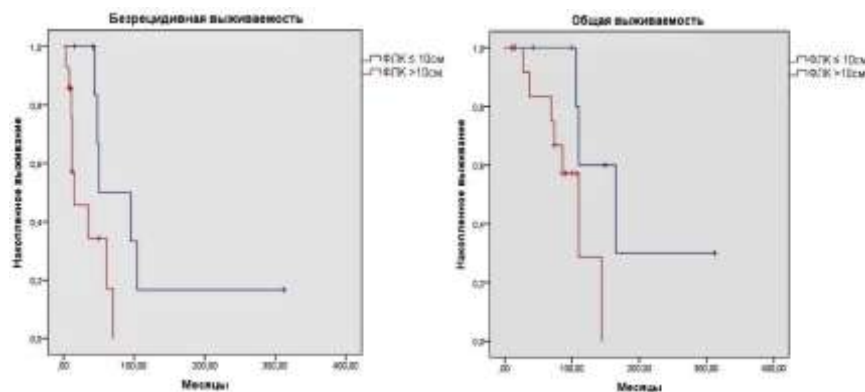


Рисунок 3 - БРВ и ОВ пациентов с фиброламеллярной карциномой в зависимости от размера первичной опухоли. Метод Kaplan-Meier

Влияние радикального хирургического лечения в анамнезе на прогноз пациентов с фиброламеллярной карциномой

С целью оценки влияния радикального хирургического лечения в анамнезе на прогноз заболевания у пациентов с ФЛК проведен сравнительный межгрупповой анализ ОВ. Пациенты были разделены на группы сравнения. В первую группу включено 34 (69%) пациента, которым на первом этапе выполнялось радикальное оперативное вмешательство. Во вторую группу - 15 (31%) пациентов, у которых опухолевый процесс был признан неоперабельным и на первом этапе проводилось лекарственное противоопухолевое лечение. ОВ (Рисунок 4). Наибольшая ОВ достигнута в первой группе больных с радикальной операцией, чем в группе только лекарственная терапия ($p=0,000$;). Медиана ОВ в первой группе - 107 (95%ДИ, 71-143) месяцев, а во второй группе - 12 (95%ДИ, 9-14) месяцев. Показатели двухлетней ОВ в первой и второй группах были 82% и 7%, соответственно. Показатели пятилетней ОВ в первой и второй группах были 56% и 0%, соответственно. Показатели десятилетней ОВ в первой и второй группах были 15% и 0%, соответственно.

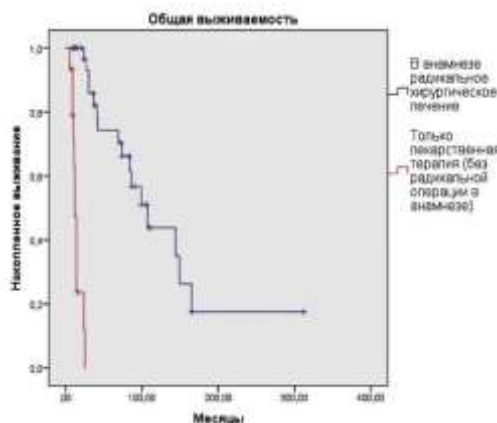


Рисунок 4 - ОВ в зависимости от наличия радикального хирургического лечения в анамнезе у пациентов с фиброламеллярной карциномой, метод Kaplan-Meier

Роль активной хирургической тактики у пациентов с фиброламеллярной карциномой

Изучена роль повторного оперативного лечения на общую выживаемость пациентов с ФЛК. Пациенты разделялись на группы сравнения. В первую группу вошли 26 больных (76%), которым выполнялось одно хирургическое вмешательство, во вторую группу вошли 8 больных (24%), которым выполнено две и более хирургических операций. Распределение больных по стадиям в группах сравнения равномерное. ОВ (рисунок 5). Самая высокая ОВ наблюдалась в группе две и более операций, а самая короткая ОВ в группе одна операция ($p=0.052$). Медиана ОВ в первой группе 86(95%ДИ, 14-158) месяцев; во второй группе - 150 (95%ДИ,59-241) месяцев. Показатели пятилетней ОВ в первой и второй группах составили 42% и 88%; десятилетней ОВ - 8% и 37%, соответственно.

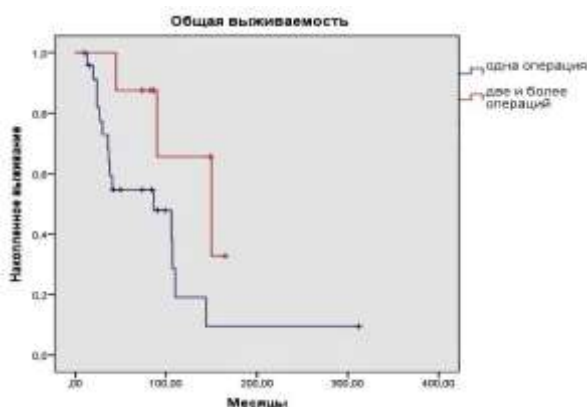


Рисунок 5 - ОВ больных с фиброламеллярной карциномой в зависимости от количества радикальных операций в анамнезе, метод Kaplan-Meier

Независимые факторы прогноза у пациентов с фиброламеллярной карциномой

Целью данного исследования был поиск независимых факторов, способных повлиять на прогноз заболевания у пациентов с ФЛК. Проведен многофакторный регрессионный анализ Кокса. Результаты анализа представлены в таблице 1.

При проведении многофакторного регрессионного анализа Кокса для оценки независимых факторов прогноза 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, влияющие на ОВ. Тогда как такой показатель как возраст пациентов не доказал свое непосредственное влияние на ОВ при проведении многофакторного регрессионного анализа Кокса.

Таблица 1 - Результаты многофакторного регрессионного анализа Кокса для оценки факторов, влияющих на ОВ и БРВ при фиброламеллярной карциноме

Показатель	Многофакторный анализ Кокса		
	Общая выживаемость		
	<i>HR</i>	<i>95% CI</i>	<i>P</i>
Радикальная операция*	0,460	0,184 - 1,149	0,001
Стадии TNM**	0,458	0,139 – 1,501	0,012
Размер опухоли***	0,447	0,158 – 1,264	0,005
Возраст пациента****	0,074	0,033 – 0,165	0,464

*Радикальная операция в анамнезе была или только лекарственная терапия

**Стадии TNM II-IIIВили IVA-V

***Размер опухоли до 10см включительно и более 10 см

****Возраст \leq 19 лет включительно и старше

Прогностическое значение доли склерозирующего компонента в фиброламеллярной карциноме

Проведен анализ влияния доли склерозирующего компонента в ФЛК на течение и прогноз заболевания у 34 больных ФЛК. В зависимости от уровня склерозирующего компонента в опухоли пациенты разделены на группы сравнения. В первой группе- 7 пациентов (21%) с долей склерозирующего компонента в опухоли \leq 5%, во второй группе- 19 человек (56%) с долей склерозирующего компонента в опухоли $> 5\% \leq 20\%$, в третьей группе -8 пациентов (23%) с долей склерозирующего компонента в опухоли $> 20\%$. Стоит отметить, что в 3х случаях склерозирующий компонент в ФЛК отсутствовал, а в тех случаях, где был выявлен, доля склерозирующего компонента в опухоли составляла от 5 до 40%, медиана 20%. БРВ и ОВ (Рисунок 6).

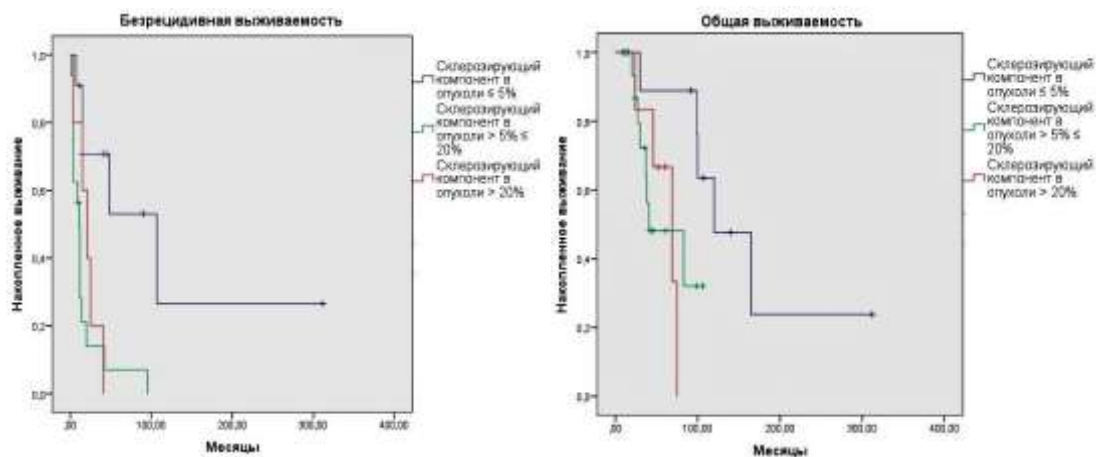


Рисунок 6 - БРВ и ОВ пациентов в зависимости от доли склерозирующего компонента в опухоли, метод Kaplan-meier

Достоверно ниже БРВ наблюдалась в группах больных со склерозирующим компонентом в ФЛК $> 5\%$, чем в группе больных со склерозирующим компонентом в ФЛК $\leq 5\%$; Достоверность межгрупповых различий достигнута между первой и второй группами ($p=0.0010$); между первой и третьей группами ($p=0.024$); Между второй и третьей группами статистически значимая разница не достигнута ($p=0.444$); Медиана БРВ в первой группе 107(95%ДИ, 22-192) месяцев; во второй - 11 (95%ДИ, 8-14) месяцев; в третьей - 21(95%ДИ, 8-33). Показатели двухлетней БРВ в первой, второй и третьей группах составили 55, 13% и 40%; пятилетней БРВ - 27%, 6% и 0%, соответственно. Статистически значимо меньшая ОВ достигнута в группах больных со склерозирующим компонентом в ФЛК $>5\%$, чем в группе больных со склерозирующим компонентом в ФЛК $\leq 5\%$; Достоверность межгрупповых различий достигнута между первой и второй группами ($p=0.050$); между первой и третьей группами ($p=0.010$); Между второй и третьей группами статистически значимая разница не была достигнута ($p=0.898$). Медиана ОВ в первой группе 120(95%ДИ, 60-180) месяцев; во второй - 41 (95%ДИ, 15-92) месяцев; в третьей - 69 (95%ДИ, 35-103). Показатели пятилетней ОВ в 1, 2 и 3 группах составили 72%, 23% и 33%; десятилетней ОВ - 27%, 0% и 0%, соответственно.

Прогностическое значение доли некроза в фиброламеллярной карциноме

Для оценки влияния доли (%) некроза в ФЛК на течение и прогноз заболевания у 34 больных ФЛК. Пациенты были разделены на группы сравнения. В первой группе -17 пациентов (50%), в опухолевом материале у которых отсутствовал некроз. Во второй группе -7 пациентов (21%), у которых некроз в опухоли присутствовал $\leq 5\%$. В третьей группе -10 пациентов (29%), у которых некроз в опухоли $> 5\%$. БРВ и ОВ (Рисунок 7). Достоверно худшая БРВ достигнута в группах больных с некрозом в ФЛК, чем в группе больных без некроза в ФЛК. Была отмечена достоверность межгрупповых различий между 1 и 2 группами ($p=0.043$); между первой и третьей группами ($p=0.008$); Между второй и третьей группами статистически значимая разница не получена ($p=0.454$); Медиана БРВ в первой группе 48(95%ДИ, 14-138) месяцев; во второй - 12(95%ДИ, 8-16) месяцев; в третьей - 7 (95%ДИ, 4-16). Показатели двухлетней БРВ в первой, второй и третьей группах составили 42%, 37% и 11%; пятилетней БРВ - 25%, 12% и 0%, соответственно. Достоверно худшая ОВ достигнута в группах больных с некрозом в ФЛК, чем в группе больных без некроза в ФЛК; Достоверность межгрупповых различий достигнута между первой и второй группами ($p=0.040$); между первой и третьей группами ($p=0.017$); Между второй и третьей группами статистически значимой разницы не отмечена ($p=0.690$); Медиана ОВ в первой группе 165(95%ДИ, 67-263) месяцев; во второй - 46 (95%ДИ, 33-59) месяцев; в третьей - 69 (95%ДИ, 23-114). Показатели пятилетней ОВ в первой,

второй и третьей группах составили 53%, 25% и 30%; десятилетней ОВ - 13%, 0% и 0%, соответственно.

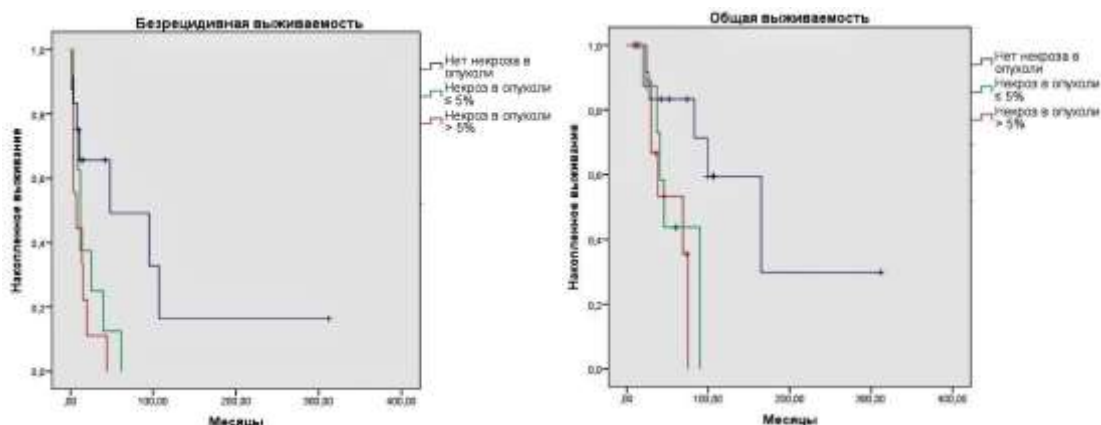


Рисунок 7 – БРВ и ОВ пациентов в зависимости от доли некроза в опухоли, метод Kaplan–meier

Прогностическое значение микрососудистой инвазии у пациентов с фиброламеллярной карциномой

Проведен анализ влияния микрососудистой инвазии на показатели выживаемости у 34 больных ФЛК. В первой группе-11 пациентов (32%) с ФЛК, у которых отсутствовала микрососудистая инвазия. Во второй группе- 23 пациента (68%), у которых наличие микрососудистой инвазии было подтверждено. БРВ и ОВ (Рисунок 8). Достоверно худшая БРВ отмечена в группе с наличием микрососудистой инвазии, чем в группе больных без инвазии ($p= 0.001$); Медиана БРВ в первой группе 143(95%ДИ, 15-302) месяцев; во второй - 9 (95%ДИ,3-15) месяцев. Показатели двухлетней БРВ в первой и второй группах составили 60% и 16%; пятилетней БРВ - 40% и 5%, соответственно. Самая короткая ОВ достигнута в группе больных с микрососудистой инвазией, чем в группе больных без инвазии ($p= 0.045$); Медиана ОВ в первой группе 169(95%ДИ, 66-272) месяцев; во второй - 83 (95%ДИ,29-137) месяцев. Показатели пятилетней ОВ в первой и второй группах составили 67% и 45%; 10-летней ОВ - 17% и 5%, соответственно.

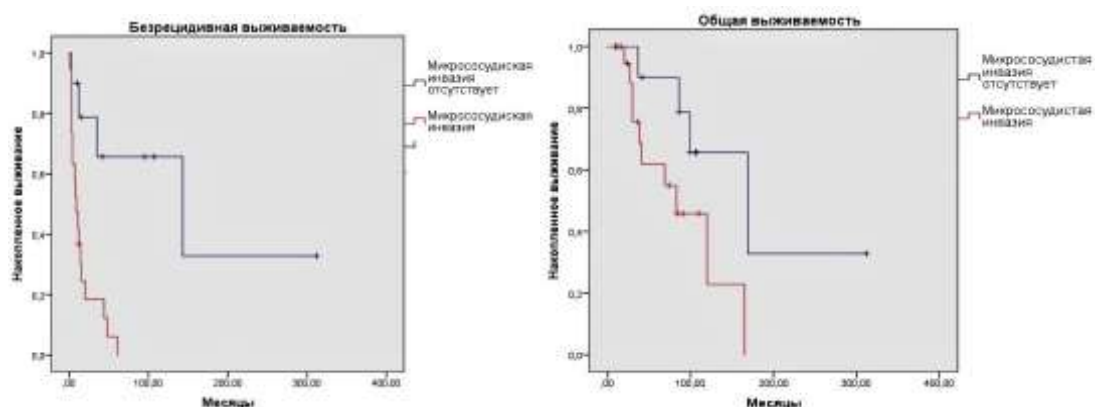


Рисунок 8 – Результаты БРВ и ОВ пациентов с фиброламеллярной карциномой в зависимости от наличия микрососудистой инвазии в опухоли, метод Kaplan-Meier

Прогностическая роль иммуно-гистохимического маркера Ki-67 в фиброламеллярной карциноме

В ретроспективное исследование включено 34 больных с ФЛК, которым на первом этапе выполнялось радикальное хирургическое лечение, целью которого являлась оценка взаимосвязи уровня Ki-67 в ФЛК с отдаленными результатами лечения больных ФЛК, а также выбор оптимального метода подсчета индекса пролиферации. Подсчет индекса пролиферации выполнялся двумя независимыми патоморфологами двумя способами. В результате подсчета одного патоморфолога: 1) метод горячих зон – уровень Ki-67 в ФЛК составлял от 1% до 80%, медиана – 4%; 2) метод средних значений – уровень Ki-67 в ФЛК составлял от 1% до 76%, медиана – 3%. Проведен Mann-WhitneyTest для оценки различий в показателях Ki-67, полученных при гистологической оценке двумя методами: критерий (альфа) $\alpha = 0.467$. Следовательно, статистически значимых различий в полученных значениях Ki-67 при гистологической оценке операционного материала двумя разными методами нет.

Второй патоморфолог: 1) метод горячих зон – уровень Ki-67 в ФЛК составлял от 1% до 85%, медиана – 5%; 2) метод средних значений – уровень Ki-67 в ФЛК составлял от 1% до 82%, медиана – 4%. Проведен Mann-WhitneyTest для оценки различий в показателях Ki-67, полученных при гистологической оценке двумя методами: критерий (альфа) $\alpha = 0.393$. Следовательно, статистически значимых различий в полученных значениях Ki-67 при гистологической оценке операционного материала двумя разными методами нет. Проведен Mann-WhitneyTest для оценки различий в показателях Ki-67, полученных при гистологической оценке двумя патоморфологами: критерий (альфа) $\alpha = 0.719$. Следовательно, статистически значимых различий в полученных значениях Ki-67 при гистологической оценке операционного материала двумя независимыми патоморфологами нет.

На первом этапе в зависимости от уровня Ki-67 в ФЛК, пациенты были разделены вначале на 2 группы: в первой группе 18 (53%) человек с уровнем Ki-67 в опухоли $\leq 5\%$; во второй группе 16 (47%) человек с уровнем Ki-67 $> 5\%$. Группы были однородны по стадиям. БРВ и ОВ (Рисунок 9). Достоверно худшая БРВ достигнута в группах больных при Ki-67 $> 5\%$ в ФЛК, чем в группе больных при Ki-67 $\leq 5\%$ в ФЛК ($p = 0.000$); Медиана БРВ в первой группе 50 (95%ДИ, 31-69) месяцев; во второй - 12 (95%ДИ, 7-18) месяцев. Показатели двухлетней БРВ в первой и второй группах составили 58% и 13%; пятилетней БРВ - 32% и 0%, соответственно.

Достоверно худшая ОВ достигнута в группах пациентов при Ki-67 $> 5\%$ в ФЛК, чем в группе при Ki-67 $\leq 5\%$ в ФЛК ($p = 0.000$); Медиана ОВ в первой группе 107 (95%ДИ, 93-121)

месяцев; во второй - 37 (95%ДИ, 24-50) месяцев. Показатели пятилетней ОВ в первой и второй группах составили 74% и 27%; десятилетней ОВ - 21% и 0%, соответственно.

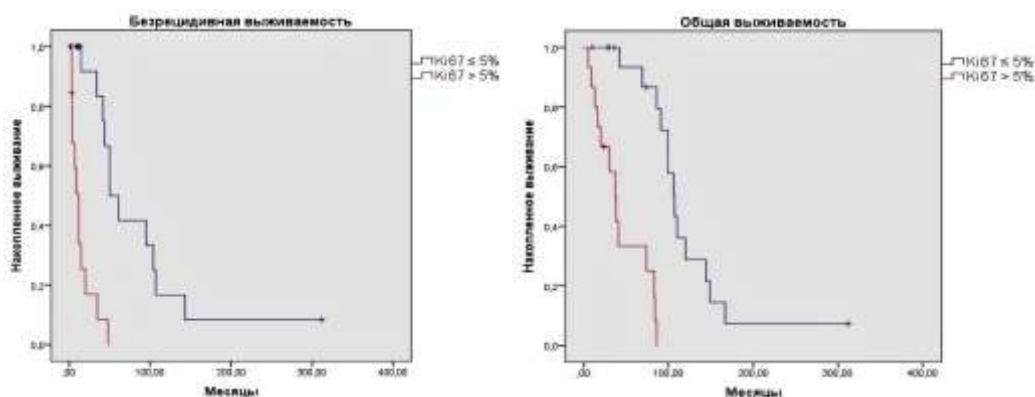


Рисунок 9 - ОВ пациентов с фиброламеллярной карциномой в зависимости от уровня Ki-67 в опухоли, метод Kaplan-Meier

Затем пациенты были разделены на 3 группы сравнения в зависимости от уровня Ki-67 в опухолевом материале: в 1 группу вошли 18 (53%) человек с уровнем Ki-67 $\leq 5\%$; во вторую группу вошли 9 (26%) человек с уровнем Ki-67 $> 5\% \leq 20\%$; в третью группу вошли 7(21%) человек с Ki-67 $> 20\%$. Частота каждой стадии в каждой группе была одинакова. БРВ и ОВ (Рисунок 10). Достоверно худшая БРВ достигнута в группах больных при Ki-67 $> 20\%$ в ФЛК, чем в группах больных при Ki-67 менее 20% в ФЛК. Достоверность межгрупповых различий достигнута между 1 и 2 группами ($p= 0.000$); между 1 и 3 группами ($p= 0.000$); Между 2 и 3 группами статистически значимая разница не достигнута ($p= 0.271$). Медиана БРВ в 1 группе 50(95%ДИ, 31-69) месяцев; во 2 - 9 (95%ДИ,5-20) месяцев; в 3 - 7 (95%ДИ,4-10). Показатели 2-летней БРВ в 1,2 и 3 группах составили 58%, 25% и 0%; 5-летней БРВ - 32%, 0% и 0%, соответственно.

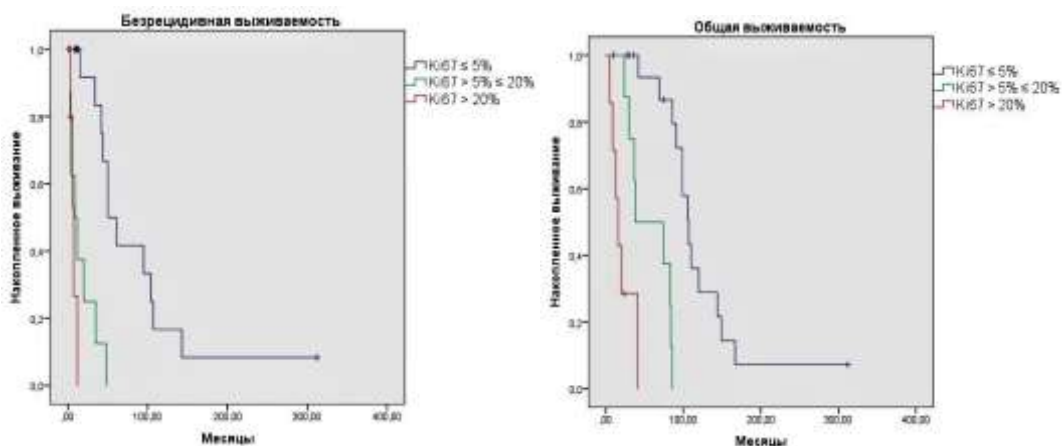


Рисунок 10 - БРВ и ОВ пациентов с фиброламеллярной карциномой в зависимости от уровня Ki-67 в опухоли, метод Kaplan-Meier

Достоверно худшая ОВ достигнута в группах больных при Ki-67 > 20% в ФЛК, чем в группах больных при Ki-67 менее 20% в ФЛК. Достоверность межгрупповых различий достигнута между всеми группами, так между 1 и 2 группами ($p=0.000$); между 1 и 3 группами ($p=0.000$); между 2 и 3 группами ($p=0.016$). Медиана ОВ в 1ой группе 107(95%ДИ, 93-121) месяцев; во 2 - 38 (95%ДИ,13-89) месяцев; в 3 - 16 (95%ДИ,8-24). Показатели 5-летней ОВ в 1,2 и 3 группах составили 74%, 50% и 0%; 10-летней ОВ - 21%,0% и 0%, соответственно.

Независимые факторы прогноза у радикальнооперированных пациентов с фиброламеллярной карциномой

С целью данного исследования был поиск независимых прогностических факторов, у пациентов с ФЛК, которым на первом этапе выполнялось радикальное оперативное лечение, проведен многофакторный регрессионный анализ Кокса для оценки независимых факторов, влияющих на прогноз больных ФЛК (Таблица 2).

Таблица 2 – Независимые факторы прогноза у радикально оперированных пациентов с фиброламеллярной карциномой печени

Показатель	Многофакторный анализ Кокса					
	ОВ			БРВ		
	HR	95% CI	P	HR	95% CI	P
Ki-67*	0,703	0,233 - 2,115	0,001	0,509	0,185 - 1,401	0,002
Доля склерозирующего компонента**	0,890	0,214 - 3,704	0,003	0,197	0,036 - 1,066	0,051
Некроз в опухоли***	0,512	0,208 - 1,260	0,000	0,539	0,151 - 1,917	0,009
Микрососудистая инвазия****	0,325	0,107 - 0,986	0,047	0,353	0,131 - 0,952	0,012
Размер опухоли*****	0,095	0,038 - 0,241	0,923	0,390	0,107 - 1,411	0,038
Возраст пациента*****	0,071	0,032 - 0,157	0,399	—	—	—

*Ki67 до 5% включительно и более 5%

**Доля склерозирующего компонента до 5% включительно и более 5%

***Некроз в опухоли есть или отсутствует

****Микрососудистая инвазия есть или отсутствует

*****Размер опухоли до 10см включительно и более 10см

*****Возраст ≤ 19 лет включительно и старше

При проведении многофакторного регрессионного анализа Кокса для оценки независимых факторов влияющих на БРВ и ОВ при ФЛК, выявлено, что уровень иммуногистохимического маркера Ki-67 в ФЛК, доля склерозирующего компонента и некроза в опухоли, а также микрососудистая инвазия являются независимыми факторами прогноза,

влияющие на БРВ и ОВ. Тогда как размер опухоли доказал свое влияние только на БРВ, а такой показатель как возраст пациентов не доказал свое непосредственное влияние на ОВ при проведении многофакторного регрессионного анализа Кокса.

Выбор 1 линии лекарственного противоопухолевого лечения у пациентов с фиброламельлярной карциномой

Проведен анализ с целью изучения выживаемости пациентов с ФЛК от начала лекарственного лечения до последующего прогрессирования в зависимости от лекарственной противоопухолевой терапии в 1 линии. В анализ вошло суммарно 31 больных ФЛК из них - 16 больных ФЛК, оперированных на первом этапе. Затем, в связи с прогрессированием опухолевого процесса проведена 1 линия лекарственной противоопухолевой терапии (химиотерапии или таргетной терапии). И 15 больных ФЛК на первом этапе получивших 1 линию лекарственной противоопухолевой терапии без оперативного лечения. Проведен анализ выживаемости в двух группах сравнения. В первую группу вошло 17 (55%) больных получивших таргетную терапию (преимущественно сорафениб). Во вторую группу вошло 14 (45%) больных, получивших химиотерапию (преимущественно гемцитабин + платина(оксалиплатин/цисплатин)). ВБП (Рисунок 11).

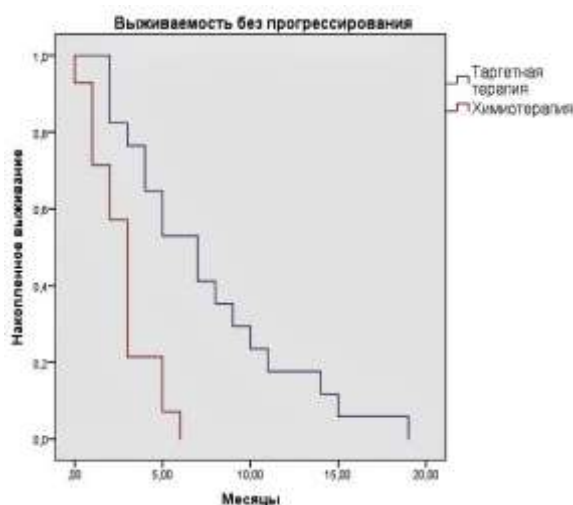


Рисунок 11 - ВБП пациентов с фиброламельлярной карциномой на фоне 1 линии терапии, метод Kaplan-Meier

Оптимальный выбор 2 линии лекарственного противоопухолевого лечения у пациентов с фиброламельлярной карциномой

Проведено изучение выживаемости от начала 2 линии лекарственного лечения по поводу прогрессирования на фоне проведения 1 линии до последующего прогрессирования являлось целью данного исследования. В анализ вошло 15 пациентов с ФЛК. Принимая во внимание редкость исследуемой патологии, было принято решение разделить пациентов на 2 группы

сравнения. В первую группу вошли 6 пациентов (40%), которым во 2 линии лечения проводилась таргетная терапия. Во вторую группу вошли 9 пациентов (60%), которым во 2 линии проводилась химиотерапия. В каждой группе была адекватная наполненность по стадиям заболевания и по проведенному на первом этапе лечению. ВБП (Рисунок 12). Выживаемость без прогрессирования (ВБП) достоверно хуже в группе больных, получивших во второй линии химиотерапию, чем в группе больных получивших таргетную терапию ($p=0,042$;). Медиана ВБП в группе «таргетная терапия» - 7 (95%ДИ, 2-12) месяцев, а в группе «химиотерапия» - 2 (95%ДИ, 1-3) месяцев. Показатели 3-месячной выживаемости в 1 и 2 группах были 78% и 44%, соответственно. Показатели 6-месячной выживаемости в 1 и 2 группах были 54% и 31%, соответственно.

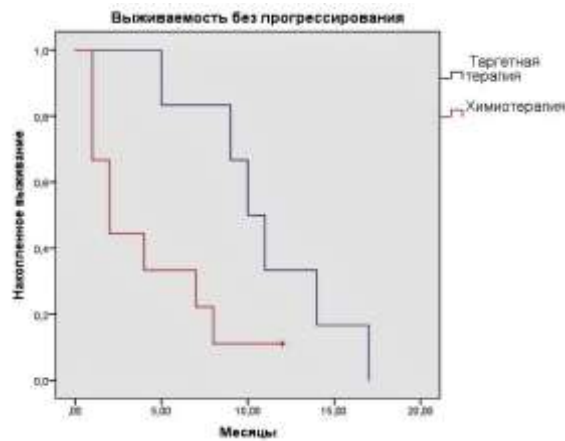


Рисунок 12 – ВБП пациентов с фиброламеллярной карциномой на фоне 2 линии лекарственной противоопухолевой терапии, метод Kaplan-Meier

Выводы

1. ОВ и БРВ у больных фиброламеллярной карциномой статистически значимо хуже при: 1) IV-A и IV-B стадиях заболевания по системе стадирования TNM/AJCC ($p=0.000$; $p=0.000$ log-rank test); 2) размере опухоли >10 см ($p=0.054$; $p=0.027$; log-rank test). 3) возрасте больных старше 20 лет ($p=0,011$; $p=0,042$; log-rank test).

2. Радикальное хирургическое лечение в анамнезе, размер первичной опухоли и стадия заболевания являются независимыми факторами прогноза, влияющими на ОВ при проведении многофакторного анализа ($p=0,001$; $p=0,012$; $p=0,005$).

3. Хирургическое лечение первичной опухоли, включая удаление внепеченочных проявлений, рецидивных и метастатических проявлений является благоприятным фактором прогноза, ассоциированным с более длительной ОВ ($p=0.002$; $p=0,000$; $p=0.002$; log-rank test). Показатель ОВ достоверно выше в группе больных, перенесших две и более операции ($p=0.052$; log-rank test).

4. Доли склерозирующего компонента и некроза в фиброламеллярной карциноме могут служить дополнительными морфологическими факторами прогноза. Нарастание доли склерозирующего компонента и/или некроза в опухоли приводит к более агрессивному течению заболевания с ухудшением ОВ и БРВ ($p=0.050$; $p=0.001$; log-rank test); ($p=0.040$; $p=0.043$; log-rank test). Индекс Ki-67 может являться новым независимым фактором прогноза у больных фиброламеллярной карциномой. При росте индекса Ki-67 в опухоли достоверно значимо сокращается ОВ и БРВ ($p=0.000$; $p=0.000$; log-rank test). ОВ и БРВ статистически значимо хуже при наличии микрососудистой инвазии ($p=0.045$; $p=0.001$; log-rank test). При этом, увеличение доли склерозирующего компонента в фиброламеллярной карциноме достоверно коррелирует с увеличением частоты микрососудистой инвазии ($p=0,036$, $p=0,021$).

5. При фиброламеллярной карциноме целесообразно назначение таргетной терапии в 1 и 2 линиях лекарственного противоопухолевого лечения ($p=0,030$; $p=0,042$; log-rank test). ($p=0.020$; $p=0.0050$; log-rank test). Количество линий лекарственной противоопухолевой терапии в анамнезе у неоперабельных пациентов достоверно коррелирует с более благоприятным прогнозом заболевания ($p=0.024$) и ($p=0.003$). Количество линий лекарственного противоопухолевого лечения является независимыми факторами прогноза, влияющим на ОВ по данным многофакторного анализа ($p=0.019$).

Практические рекомендации

1. При возможности радикального удаления опухоли на первом этапе следует выполнять хирургическое лечение. При рецидивах/прогрессировании ФЛК обоснована необходимость рассмотрения вопроса об активной хирургической тактике.

2. Для более точного прогнозирования течения заболевания у пациентов с ФЛК при морфологическом исследовании операционного материала рекомендуется проводить полуколичественную оценку доли склерозирующего компонентов в опухоли.

3. Также с целью прогнозирования заболевания рекомендуется определение индекса Ki-67 в опухоли.

4. При проведении лекарственной противоопухолевой терапии у пациентов с ФЛК целесообразнее в 1 и 2 линиях лечения назначение таргетной терапии.

Перспективы дальнейшей разработки темы диссертации

Диагностика и выбор эффективного вида лечения у пациентов с ФЛК требует дальнейшего изучения и проработки. Полученные результаты позволяют определить перспективы дальнейшей разработки темы:

- продолжить дальнейшее изучение и поиск эффективного лекарственного противоопухолевого лечения у пациентов с ФЛК;
- продолжить изучение морфологических факторов прогноза у пациентов с ФЛК.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Антонова, Е.Ю.** Прогностическое значение доли склерозирующего компонента фиброламеллярной карциноме печени / Е.Ю. Антонова, Е.А. Мороз, Д.В. Подлужный, Н.Е. Кудашкин, А.Ю. Волков, И.А. Джанян, К.К. Лактионов, В.В. Бредер // Медицинский совет. — 2021. — № 20. — С. 94-100.
2. **Антонова, Е.Ю.** Клинические факторы прогноза при фиброламеллярной карциноме печени/ Е.Ю. Антонова, Е.А. Мороз, Д.В. Подлужный, Н.Е. Кудашкин, А.Ю. Волков, И.А. Джанян, К.К. Лактионов, В.В. Бредер // Российский онкологический журнал. — 2021. — Т.26. — № 1. — С. 13-22.
3. **Антонова, Е.Ю.** Оптимальный выбор лекарственного противоопухолевого лечения у пациентов с фиброламеллярной карциномой печени/ Е.Ю. Антонова, Е.А. Мороз, А.Ю. Волков, И.А. Джанян, К.К. Лактионов, В.В. Бредер // Медицинский совет. — 2022. — Т.16. — № 22. — С. 96-101.