



МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр радиологии»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
(ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России)
249036, Калужская область, г. Обнинск, ул. Королева, д.4
+7(495)945-80-20 | mail@nmicr.ru | new.nmicr.ru
ОГРН 1027739623031, ОКПО 01966615, ИНН 7714042070, КПП 402501001



27.08.2026 г. № 8/н

на № _____ от _____

ОТЗЫВ

кандидата медицинских наук, ведущего научного сотрудника отдела лекарственного лечения опухолей Московского научно-исследовательского онкологического института имени П.А. Герцена – филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации Корниецкой Анны Леонидовны на автореферат диссертационной работы Савченко Ильи Вячеславовича на тему «Лекарственная терапия химиорезектабельного билиарного рака», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия

Билиарный рак представляет собой гетерогенную группу злокачественных новообразований, характеризующихся агрессивным течением и неблагоприятным прогнозом. Несмотря на появление большого количества новых вариантов противоопухолевой лекарственной терапии, отмеченное в последние десятилетия, возможности лечения пациентов после прогрессирования на первой линии остаются

крайне ограниченными, а результаты скромными. Вторая линия терапии до настоящего времени характеризуется отсутствием единого оптимального подхода, а объем сравнительных данных по наиболее часто применяемым режимам остается недостаточным. Еще менее определенной является лечебная тактика в третьей и последующих линиях.

Одновременно развитие молекулярно-генетического профилирования позволило выявить при билиарном раке ряд клинически значимых альтераций, наличие которых создает предпосылки для персонализации лекарственных стратегий. Поэтому определение оптимального режима терапии после прогрессирования, выявление факторов, ассоциированных с ее эффективностью, а также оценка места молекулярно-направленного лечения имеют большое практическое значение.

В связи с этим актуальность диссертационной работы И.В. Савченко, целью которой является улучшение результатов лечения пациентов с холангиокарциномой с прогрессированием после первой линии терапии путем разработки новых подходов к персонализации лечения, не вызывает сомнений.

Научная новизна исследования заключается в комплексной оценке лекарственной терапии билиарного рака после прогрессирования на первой линии. Автором проведено сравнительное исследование эффективности и переносимости основных вариантов второй линии терапии, определены клинические факторы, влияющие на результаты лечения, изучена частота молекулярно-генетических нарушений и их значение для выбора персонализированной терапии, а также проанализирована возможность проведения третьей и последующих линий лечения.

В сравнительный анализ второй линии включены 124 пациента: 47 больных получали FOLFOX, 47 — FOLFIRI, 20 — капецитабин и 10 — молекулярно-направленную терапию.

Важным результатом работы является установление сопоставимой эффективности двух комбинированных режимов химиотерапии — FOLFOX и FOLFIRI. Медиана общей выживаемости составила соответственно 13,0 и 12,3 месяца, при этом статистически значимых различий между группами не выявлено. Полученные результаты позволяют рассматривать оба режима в качестве обоснованных вариантов второй линии у пациентов с сохранным функциональным статусом.

Особого внимания заслуживают результаты молекулярно-генетического исследования. Потенциально таргетируемые альтерации выявлены у 60,4% пациентов, при этом их частота зависела от анатомической локализации опухоли и была наиболее высокой при внутрипеченочной холангиокарциноме — 68,5%. Наиболее часто определялись изменения в генах IDH1, FGFR2 и NRAS.

Продемонстрирована высокая клиническая значимость выявления таргетируемых молекулярных нарушений. У пациентов, получавших молекулярно-направленную терапию во второй линии, медиана выживаемости без прогрессирования составила 14 месяцев, а медиана общей выживаемости — 35 месяцев, что достоверно превышало соответствующие показатели у пациентов, получавших только цитотоксическую химиотерапию.

Практически значимым представляется и проведенный автором анализ различных прогностических факторов. Наиболее благоприятные результаты второй линии химиотерапии отмечались у пациентов с функциональным статусом ECOG 0–1, отсутствием механической желтухи, ранее выполненным радикальным

хирургическим вмешательством и наличием эффекта от первой линии лечения. В многофакторном анализе ранее выполненная операция являлась независимым благоприятным фактором прогноза.

Отдельным достоинством работы является изучение возможности продолжения активного лекарственного лечения после прогрессирования на второй линии. Полученные результаты свидетельствуют о том, что у тщательно отобранных пациентов проведение третьей и последующих линий может сопровождаться клинической пользой. У пациентов без выявленных молекулярно-генетических альтераций применение регорафениба ассоциировалось с увеличением общей выживаемости по сравнению с одной химиотерапией, а при наличии клинически значимых альтераций преимущество отмечалось при использовании молекулярно-направленной терапии.

На основании полученных данных автором сформулированы практически значимые рекомендации по выбору второй и последующих линий противоракового лекарственного лечения. Обоснована целесообразность применения POLFOX или FOLFIRI у пациентов с ECOG 0–1, проведения расширенного молекулярно-генетического тестирования, особенно при внутрипеченочной холангиокарциноме, и назначения соответствующей молекулярно-направленной терапии при выявлении клинически значимой мишени.

Достоверность основных положений и выводов исследования обеспечивается достаточным объемом клинического материала, четко сформулированными критериями включения и исключения, использованием общепринятых критериев оценки эффективности и токсичности и адекватных методов статистического анализа. Для оценки выживаемости использован метод Каплана–Мейера, сравнительный анализ выполнен с применением лог-рангового теста, а факторы

прогноза изучены при помощи однофакторного и многофакторного регрессионного анализа Кокса.

Основные результаты исследования апробированы на профильных научных мероприятиях. По теме диссертации автором опубликовано 6 научных работ, из которых 7 статьи опубликованы в рецензируемых изданиях, включенных в перечень ВАК при Минобрнауки России.

Автореферат последовательно отражает основные этапы проведенного исследования, позволяет составить полное представление о его цели, задачах, дизайне, полученных результатах и практической значимости. Представленные положения соответствуют специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

Принципиальных замечаний по представленному автореферату нет.

Согласно представленному автореферату, диссертационная работа Савченко Ильи Вячеславовича «Лекарственная терапия химиорефрактерного билиарного рака» является самостоятельной законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований осуществлено решение актуальной научной задачи — оптимизации и персонализации лекарственной терапии пациентов с билиарным раком после прогрессирования на первой линии лечения, имеющей важное значение для клинической онкологии.

По актуальности, научной новизне, научной и практической ценности полученных результатов диссертационная работа соответствует требованиям пунктов 9–14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 г. в действующей редакции, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор, Савченко Илья Вячеславович, заслуживает

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

к.м.н., ведущий научный сотрудник
отдела лекарственного лечения опухолей

МНИОИ им. П.А. Герцена

Филиал ФГБУ «НМИЦ Радиологии»

Минздрава России



Корниецкая Анна Леонидовна

Подпись к.м.н. Корниецкой А.Л. «заверяю»

Ученый секретарь

МНИОИ им. П.А. Герцена

Филиал ФГБУ «НМИЦ Радиологии»

Минздрава России, к.б.н.



Жарова Елена Петровна

Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал
федерального государственного научного учреждения «Национальный медицинский
исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

125284, г. Москва, 2-й Восточный проезд, д. 3, тел. 8-495-150-11-22,

Mail: mnioi@mail.ru, <https://www.new.nmicr.ru/mnioi>

ОТЗЫВ

доктора медицинских наук, профессора, заведующего отделением противоопухолевой лекарственной терапии «Подольская областная клиническая больница» Министерства Здравоохранения МО Нариманова Мехти Наримановича на автореферат диссертационной работы Савченко Ильи Вячеславовича на тему «Лекарственная терапия химиорефрактерного билиарного рака», научный руководитель академик РАН Стилиди И.С., представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия

Билиарный рак относится к числу злокачественных новообразований, характеризующихся выраженной клинической и молекулярно-генетической гетерогенностью, неблагоприятным прогнозом и ограниченными возможностями лекарственного лечения после прогрессирования заболевания. Несмотря на значительный прогресс в терапии распространенного билиарного рака, достигнутый в последние годы, проблема выбора оптимальной лечебной тактики после неэффективности первой линии остается до конца не решенной.

Особую сложность представляет отсутствие универсального подхода к выбору режима второй линии. При принятии решения необходимо учитывать функциональный статус пациента, результаты и переносимость предшествующей терапии, клинические особенности течения заболевания, а также наличие потенциально таргетируемых молекулярных нарушений.

Современное развитие молекулярной онкологии существенно изменило представления о билиарном раке. Выявление альтераций FGFR2, IDH1, BRAF, HER2 и других нарушений позволяет выделять отдельные биологические подгруппы заболевания и использовать персонализированные варианты лечения. Вместе с тем практическое значение молекулярно-генетического тестирования зависит от своевременности его выполнения и возможности интеграции полученных результатов в последовательность системной терапии.

В этой связи диссертационная работа И.В. Савченко, посвященная изучению лекарственной терапии билиарного рака после прогрессирования на первой линии с учетом клинических и молекулярно-генетических факторов, представляется актуальной и практически значимой.

Цель исследования сформулирована как улучшение результатов лечения пациентов с билиарным раком с прогрессированием после первой линии терапии путем разработки новых подходов к персонализации лечения. Для ее достижения автором последовательно решены задачи, включающие сравнительную оценку эффективности и токсичности различных режимов второй линии, изучение влияния молекулярно-генетических нарушений и анализ возможности дальнейшего лечения после прогрессирования на второй линии.

Научная новизна работы определяется комплексной оценкой системного лечения билиарного рака за пределами первой линии. Автором не только сопоставлены наиболее распространенные варианты цитотоксической терапии, но и проведен анализ молекулярного профиля опухоли, прогностических факторов и результатов персонализированного лечения.

Особого внимания заслуживает установленная высокая частота потенциально терапевтически значимых молекулярно-генетических альтераций. Они были выявлены у 60,4% пациентов, причем частота существенно различалась в зависимости от анатомической локализации опухоли. При внутripеченочной холангиокарциноме потенциально таргетируемые изменения выявлялись в 68,5% случаев, при раке желчного пузыря — в 40%, при опухолях Клацкина — в 28,6%, при дистальной внепеченочной холангиокарциноме — в 25%. Наиболее часто встречались альтерации IDH1, FGFR2 и NRAS.

Полученные результаты подтверждают необходимость обязательного молекулярно-генетического профилирования пациентов с распространенным билиарным раком и демонстрируют, что вероятность выявления клинически значимой мишени особенно высока при внутripеченочной локализации опухоли.

Важным результатом является продемонстрированная эффективность молекулярно-направленного лечения. У пациентов с клинически значимыми

альтерациями применение персонализированной терапии во второй линии сопровождалось выраженным преимуществом по показателям выживаемости: медиана выживаемости без прогрессирования составила 14 месяцев, медиана общей выживаемости — 35 месяцев.

Данные результаты имеют непосредственное практическое значение, поскольку обосновывают целесообразность назначения молекулярно-направленной терапии не только на поздних этапах заболевания, но уже во второй линии при наличии соответствующей терапевтической мишени.

В диссертационной работе также выполнен сравнительный анализ традиционных вариантов второй линии. В исследование включены 124 пациента, получавшие FOLFOX, FOLFIRI, капецитабин либо молекулярно-направленную терапию. Показано, что FOLFOX и FOLFIRI обладают сопоставимой эффективностью: медиана общей выживаемости составила соответственно 13,0 и 12,3 месяца.

Таким образом, автором предложен дифференцированный подход к выбору второй линии: при отсутствии доступной молекулярной мишени у пациентов с сохранным соматическим статусом целесообразно использование комбинированной химиотерапии, тогда как при наличии клинически значимой альтерации предпочтение должно отдаваться соответствующей молекулярно-направленной терапии.

Отдельный интерес представляет анализ факторов прогноза. Автором показано, что эффективность последующего лекарственного лечения зависит от функционального статуса пациента, наличия механической желтухи, результатов первой линии терапии и ранее выполненного хирургического вмешательства. Эти данные позволяют перейти от формального выбора режима лечения к более индивидуализированной оценке потенциальной пользы дальнейшей терапии.

Практически значимым является и изучение третьей и последующих линий. У пациентов без выявленных молекулярно-генетических мишеней применение регорафениба сопровождалось статистически значимым увеличением общей выживаемости по сравнению с одной химиотерапией. У больных с клинически значимыми альтерациями лучшие результаты были отмечены при использовании молекулярно-направленного лечения.

Полученные результаты позволяют рассматривать лечение билиарного рака не как последовательность изолированных линий, а как единую многоэтапную стратегию, в которой выбор каждого последующего этапа должен учитывать клиническое состояние пациента, результаты предшествующего лечения и молекулярно-генетические характеристики опухоли.

Достоверность результатов диссертационной работы обеспечена достаточным объемом клинического материала, адекватным дизайном исследования, использованием общепринятых критериев оценки эффективности и токсичности и современных методов статистического анализа. Для оценки выживаемости применен метод Каплана–Мейера, для сравнения кривых — лог-ранговый тест, для определения факторов прогноза — однофакторный и многофакторный регрессионный анализ Кокса.

Основные результаты исследования внедрены в клиническую практику и образовательный процесс. Материалы работы представлены на профильных научных мероприятиях. По теме диссертации автором опубликовано 6 научных работ, включая 2 статьи в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России.

Автореферат диссертации в полной мере отражает основные этапы и результаты проведенного исследования, содержит сведения о цели, задачах, методологии, научной новизне, практической значимости и сформулированных автором выводах. Содержание представленной работы соответствует специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

Существенных замечаний к автореферату нет.

Представленная диссертационная работа Савченко Ильи Вячеславовича «Лекарственная терапия химиорефрактерного билиарного рака» является завершенным научно-квалификационным исследованием, в котором решена актуальная научная задача, связанная с разработкой дифференцированного подхода к лекарственному лечению пациентов с билиарным раком после прогрессирования на первой линии на основе клинических прогностических факторов и молекулярно-генетических характеристик опухоли.

Полученные результаты имеют научное и практическое значение для дальнейшего развития персонализированных подходов к системной терапии билиарного рака.

По актуальности, научной новизне, достоверности и практической значимости полученных результатов диссертационная работа Савченко Ильи Вячеславовича соответствует требованиям пунктов 9–14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 г. в действующей редакции, 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.

д.м.н., профессор:

Нариманов Мехти Нариманович

28.08.2026г.

Подпись д.м.н. профессора Нариманова М.Н. «заверяю»

Начальник отдела кадров

ГБУЗ МО «ПОКБ» Хромова Н.Н.

Главный врач ГБУЗ МО «ПОКБ» Геворкян В.С.

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения московской области
«Подольская областная клиническая больница».

142110, Московская область, г. Подольск, ул. Кирова, д. 38,

тел. 8-498-602-03-59

E-mail: pokb@mosreg.ru, <http://podolskaya-okb.ru>.