

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора, главного врача сети клиник Акционерного общества «Клиника К+31» Чжао Алексея Владимировича на диссертационную работу Савченко Ильи Вячеславовича на тему «Лекарственная терапия химиорефрактерного билиарного рака», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия

Актуальность темы исследования

Билиарный рак представляет собой гетерогенную группу злокачественных новообразований, включающую внутрипеченочную и внепеченочную холангиокарциному, а также рак желчного пузыря. Билиарный рак характеризуется агрессивным течением, высокой частотой выявления заболевания на местнораспространенной или метастатической стадии и неблагоприятным прогнозом. В последние годы подходы к системной терапии распространенного билиарного рака претерпели существенные изменения. Наряду с развитием лекарственного лечения первой линии расширились возможности молекулярно-направленной терапии, основанной на выявлении клинически значимых генетических альтераций. Вместе с тем результаты лечения пациентов после прогрессирования заболевания на фоне первой линии остаются неудовлетворительными.

Одним из наиболее дискуссионных вопросов является выбор оптимального режима второй линии терапии. На сегодняшний день отсутствует единый подход к выбору варианта цитотоксической химиотерапии. В частности, недостаточно изучено место комбинаций FOLFOX и FOLFIRI, а также клинические предикторы эффективности лекарственного лечения.

Еще более ограниченной является доказательная база в отношении третьей и последующих линий терапии. В то же время в клинической практике существует группа пациентов с сохранным соматическим статусом, у которых после прогрессирования на второй линии сохраняется потенциальная

возможность проведения дальнейшего противоопухолевого лечения. Определение целесообразности такого подхода и выделение пациентов, способных получить от него наибольшую пользу, имеют важное практическое значение.

Отдельного внимания заслуживает молекулярно-генетическая гетерогенность холангиоцеллюлярного рака. Выявление альтераций IDH1, FGFR2, BRAF, HER2 и других потенциальных терапевтических мишеней существенно изменило представления о возможностях лечения заболевания. При этом сохраняется необходимость изучения частоты молекулярно-генетических нарушений в российской популяции пациентов, их распределения в зависимости от анатомической локализации опухоли, а также клинической эффективности персонализированной лекарственной терапии в условиях реальной практики.

Таким образом, необходимость оптимизации второй и последующих линий системного лечения, определения прогностических факторов эффективности терапии и интеграции результатов молекулярно-генетического тестирования в алгоритм лечения пациентов с билиарным раком определяет актуальность диссертационного исследования И.В. Савченко.

Работа направлена на решение важной задачи — улучшение результатов лечения пациентов с холангиокарциномой после прогрессирования на первой линии терапии за счет разработки подходов к персонализации дальнейшего лечения. Цель исследования логично вытекает из современного состояния проблемы, а поставленные задачи последовательно раскрывают основные направления работы.

Научная новизна

Научная новизна диссертационной работы И.В. Савченко определяется комплексным изучением лекарственной терапии билиарного рака после прогрессирования заболевания на фоне первой линии лечения.

На клиническом материале проведено сравнительное исследование

эффективности основных режимов лекарственной терапии, применяемых во второй линии лечения билиарного рака, с одновременной оценкой их профиля токсичности. Особое значение имеет сопоставление результатов применения режимов FOLFOX и FOLFIRI, поскольку сравнительные данные по этим вариантам лечения в имеющейся литературе ограничены.

В исследование второй линии включены 124 пациента, распределенные на четыре терапевтические группы: 47 больных получали FOLFOX, 47 — FOLFIRI, 20 — капецитабин и 10 — молекулярно-направленную терапию. Такой дизайн позволил автору оценить эффективность используемых вариантов терапии и определить место каждого из них в зависимости от клинической ситуации.

Важным результатом исследования является установление сопоставимой эффективности режимов FOLFOX и FOLFIRI. Медиана общей выживаемости составила соответственно 13,0 и 12,3 месяца, при отсутствии статистически значимых различий между группами. Полученные данные позволяют рассматривать оба режима в качестве обоснованных вариантов второй линии у пациентов с удовлетворительным функциональным статусом.

Отдельным направлением работы стало изучение молекулярно-генетических характеристик билиарного рака. Автором определена частота потенциально таргетируемых альтераций и продемонстрирована их зависимость от локализации первичной опухоли. Потенциально терапевтически значимые молекулярные нарушения были выявлены у 60,4% пациентов, причем наиболее высокая их частота наблюдалась при внутripеченочной холангиокарциноме - 68,5%.

Научный интерес представляет оценка клинических результатов молекулярно-направленной терапии. У пациентов с клинически значимыми альтерациями применение персонализированного лечения во второй линии сопровождалось существенным улучшением показателей выживаемости: медиана выживаемости без прогрессирования составила 14 месяцев, общей выживаемости-

35 месяцев.

Также в работе проанализированы возможности продолжения системной терапии после прогрессирования на второй линии. Получены данные об эффективности третьей и последующих линий лечения у отобранных пациентов, включая применение регорафениба и молекулярно-направленной терапии. Это расширяет представления о возможности последовательного проведения нескольких линий системного лечения у пациентов с билиарным раком.

Таким образом, научная новизна исследования заключается не только в сравнении отдельных режимов второй линии, но и в комплексной оценке последовательности лекарственного лечения, роли клинических прогностических факторов и молекулярно-генетических характеристик опухоли в персонализации терапии.

Обоснованность и достоверность полученных результатов, обоснованность выводов и практических рекомендаций

Диссертационная работа выполнена в формате ретро- и проспективного одноцентрового наблюдательного исследования пациентов с распространенным билиарным раком, проходивших лечение в 2015–2023 гг.

Критерии включения и исключения пациентов определены в соответствии с целью и задачами исследования. В работу включались больные с морфологически верифицированным билиарным раком, имевшие прогрессирование после первой линии терапии и получавшие вторую и/или последующие линии системного лечения.

Оценка эффективности проводилась с использованием общепринятых критериев. Для анализа общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования использован метод Каплана–Мейера с лог-ранговым тестом для сравнения кривых выживаемости. Для определения факторов прогноза применен одно- и многофакторный регрессионный анализ Кокса. Токсичность оценивалась в соответствии с критериями CTCAE.

Использованные статистические методы соответствуют характеру анализируемых данных и поставленным задачам. Объем клинического материала позволяет провести сравнительный анализ основных вариантов лекарственной терапии и сформулировать обоснованные клинические выводы.

Заслуживает внимание проведенный автором анализ прогностических факторов. Показано, что результаты второй линии лечения определяются не только выбором режима терапии, но и исходным состоянием пациента, предшествующим течением заболевания и выполненным ранее лечением. Наибольшую пользу от цитотоксической второй линии получали пациенты с ECOG 0–1, отсутствием механической желтухи, ранее выполненным радикальным хирургическим вмешательством и наличием эффекта от первой линии. В многофакторном анализе ранее выполненная операция являлась независимым благоприятным прогностическим фактором и снижала риск смерти на 58%.

Выводы диссертации соответствуют поставленным задачам, основаны на результатах проведенного исследования. Практические рекомендации логически следуют из представленных результатов и имеют клиническую направленность.

Структура и содержание диссертации / оценка содержания диссертации

Диссертационная работа И.В. Савченко написана в традиционном стиле, изложена на 159 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, главы «Материалы и методы исследования», главы результатов собственных исследований, обсуждения результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы. Работа иллюстрирована 21 рисунком и 59 таблицами, библиографический указатель включает 144 источника.

Во введении автор обосновывает актуальность выбранной темы, формулирует цель и четыре задачи исследования, представляет положения научной новизны и практической значимости, а также основные положения,

выносимые на защиту.

Первая глава представляет собой обзор современной литературы по проблеме билиарного рака. Автор последовательно рассматривает классификацию заболевания, эпидемиологические особенности, факторы риска, подходы к лечению резектабельных и распространенных форм заболевания. Значительное внимание уделено системной терапии первой и второй линий, молекулярно-направленному лечению, иммунотерапии и возможностям использования регорафениба в поздних линиях терапии.

Обзор литературы хорошо отражает современное состояние проблемы, выделяет нерешенные вопросы, на изучение которых направлено проведенное исследование.

Во второй главе подробно представлены дизайн исследования, критерии включения и исключения, алгоритм обследования пациентов, режимы лекарственной терапии, методика молекулярно-генетического исследования, принципы оценки эффективности и токсичности и методы статистического анализа.

В главе собственных исследований проведен сравнительный анализ четырех вариантов второй линии лекарственной терапии, изучены эффективность лечения, показатели общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования, а также спектр нежелательных явлений.

Полученные результаты свидетельствуют о сопоставимой эффективности режимов FOLFOX и FOLFIRI и в то же время демонстрируют существенно более высокую противоопухолевую активность персонализированного лечения при наличии клинически значимой молекулярной мишени. Объективный ответ в сравнительном анализе второй линии был зарегистрирован исключительно у пациентов, получавших молекулярно-направленную терапию.

Отдельный раздел посвящен анализу молекулярно-генетического профиля холангиоцеллюлярного рака и его клинического значения. Автор не

ограничивается описанием частоты отдельных альтераций, а оценивает взаимосвязь молекулярных нарушений с анатомической локализацией опухоли и результатами последующей лекарственной терапии.

Большой интерес представляет раздел, посвященный третьей и последующим линиям лечения. Его включение в диссертационную работу представляется оправданным, поскольку доказательная база в отношении ведения пациентов после прогрессирования на стандартной второй линии остается крайне ограниченной. Автор показывает, что у тщательно отобранных больных сохранение активной противоопухолевой тактики может сопровождаться клинической пользой.

В главе обсуждения автор сопоставляет собственные результаты с данными отечественной и зарубежной литературы, анализирует возможные причины полученных различий и обосновывает практическое значение результатов исследования.

Выводы четко сформулированы и соответствуют содержанию работы. Практические рекомендации отражают основные результаты исследования и ориентированы на применение в реальной клинической практике.

Научно-практическая значимость и внедрение результатов исследования (обязательно для докторской и прикладной диссертаций)

Практическая значимость исследования не вызывает сомнений. Полученные результаты позволяют оптимизировать алгоритм лекарственного лечения пациентов с билиарным раком после прогрессирования на первой линии терапии.

Автором показано, что у пациентов с удовлетворительным соматическим статусом ECOG 0–1 во второй линии могут применяться как FOLFOX, так и FOLFIRI, обладающие сопоставимой эффективностью и приемлемым профилем токсичности.

Практически важным является вывод о необходимости расширенного

молекулярно-генетического тестирования пациентов с билиарным раком, особенно, при внутривенной локализации опухоли. Выявление клинически значимых альтераций позволяет своевременно определить показания к молекулярно-направленной терапии.

Работа также предлагает ориентиры для отбора пациентов на последующие линии системной терапии. При отсутствии таргетируемых альтераций и сохранном соматическом статусе в третьей и последующих линиях может рассматриваться применение регорафениба, тогда как при наличии клинически значимых молекулярных нарушений приоритетным является использование соответствующей молекулярно-направленной терапии.

Результаты исследования внедрены в лечебную деятельность ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Основные положения диссертации были представлены на российских научных мероприятиях. По теме диссертации автором опубликовано 6 научных работ, в том числе 2 статьи в рецензируемых научных изданиях, включенных в перечень ВАК.

Замечания

Принципиальных замечаний по работе нет, в качестве пожелания стоит отметить, что в литературном обзоре следовало бы привести больше данных отечественных авторов.

Заключение

Диссертационная работа Савченко Ильи Вячеславович на тему «Лекарственная терапия химиорефрактерного билиарного рака» является завершённой, самостоятельной научно-квалификационной работой, в которой на основании проведённых автором исследований решена актуальная научная задача, направленная на улучшение результатов лечения пациентов с билиарным раком с прогрессированием после первой линии терапии путем разработки

новых подходов персонализации лечения, имеющей существенное значение для клинической онкологии. По своей актуальности, научной новизне и практической значимости диссертационная работа Савченко Ильи Вячеславовича на тему «Лекарственная терапия химиорефрактерного билиарного рака» соответствует требованиям пп. 9–14 «Положения о присуждении учёных степеней», утверждённого Постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 г. (в действующей редакции), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор Савченко Илья Вячеславович, достоин присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

Официальный оппонент

доктор медицинских наук (14.01.17 – Хирургия),
профессор

главный врач сети клиник

Акционерного общества «Клиника К+31»

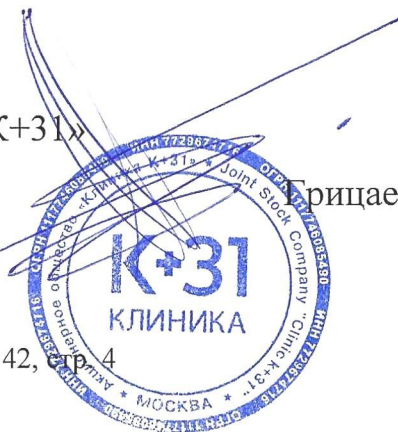


Чжао Алексей Владимирович
24.08.2022.

Подпись д.м.н., проф. Чжао А.В. заверяю

Генеральный директор сети клиник

Акционерного общества «Клиника К+31»



Трицаенко Денис Юрьевич

Акционерное общество «Клиника К+31»

Адрес 119415, г. Москва, ул. Лобачевского, д. 42, стр. 4

тел. 7 (495) 104-48-14

www.k31.ru, E-mail: clinic@k31.ru