

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

кандидата медицинских наук, доцента, заместителя главного врача по лекарственной терапии Государственного автономного учреждения здравоохранения Свердловской области «Свердловский областной онкологический диспансер» Петкау Владислава 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 характеризуется неблагоприятным прогнозом; у значительной части пациентов заболевание выявляется на нерезектабельной или метастатической стадии, когда основным методом лечения становится системная терапия.

После прогрессирования на первой линии выбор дальнейшей терапии остается сложной клинической задачей: доказательная база ограничена, а оптимальная последовательность лечения окончательно не определена.

Особый практический интерес представляет выбор между наиболее применяемыми режимами второй линии, в том числе FOLFOX и FOLFIRI, с учетом эффективности, предшествующего лечения, функционального статуса и ожидаемой токсичности.

Выраженная молекулярная гетерогенность билиарного рака и наличие потенциально таргетируемых альтераций создают возможности для персонализированного лечения. Недостаточно изучены также третья и последующие линии терапии и критерии отбора пациентов для их проведения.

Указанные обстоятельства определяют актуальность диссертационной работы И.В. Савченко. Ее цель — улучшение результатов лечения пациентов с

билиарным раком после прогрессирования на первой линии путем разработки новых подходов к персонализации лечения — соответствует актуальным задачам клинической онкологии.

Научная новизна

Научная новизна работы определяется комплексной оценкой лекарственной терапии химиорефрактерного билиарного рака в условиях реальной клинической практики.

В анализ второй линии включены 124 пациента: FOLFOX — 47, FOLFIRI — 47, капецитабин — 20, молекулярно-направленная терапия — 10. FOLFOX и FOLFIRI показали сопоставимую эффективность: медиана ОВ 13,0 и 12,3 месяца соответственно.

Определены клинические факторы, ассоциированные с результатами второй линии. Наибольшую пользу получали пациенты с ECOG 0–1, без механической желтухи, после радикальной операции и с эффектом первой линии; хирургическое лечение являлось независимым благоприятным прогностическим фактором.

Потенциально таргетируемые нарушения выявлены у 60,4% обследованных пациентов, наиболее часто при внутripеченочной холангиокарциноме (68,5%).

При наличии клинически значимых альтераций молекулярно-направленная терапия во второй линии обеспечивала медиану ВВП 14 месяцев и медиану ОВ 35 месяцев.

Проанализированы и третья и последующие линии, включая регорафениб при отсутствии доступных мишеней и молекулярно-направленную терапию при соответствующих альтерациях.

Обоснованность и достоверность полученных результатов, обоснованность выводов и практических рекомендаций

Достоверность результатов обеспечивается дизайном исследования, объемом клинического материала и современными статистическими методами. Работа выполнена как ретро- и проспективное одноцентровое наблюдательное исследование пациентов, леченных в 2015–2023 гг.

ОВ и ВБП оценивали методом Каплана–Мейера, кривые сравнивали лог-ранговым тестом, факторы прогноза — одно- и многофакторной моделью Кокса; токсичность оценивали по СТСАЕ.

Материал реальной клинической практики отражает клиническую гетерогенность пациентов; при интерпретации результатов автор учитывает различия исходных характеристик групп, включая более частый ECOG 2 в группе капецитабина.

Выводы соответствуют полученным данным и ограничениям исследования. Достоверность первичной информации подтверждена актом проверки медицинской документации от 10 сентября 2025 года.

Структура и содержание диссертации / оценка содержания диссертации

Диссертация изложена на 159 страницах, содержит 21 рисунок, 59 таблиц и список из 144 источников; структура работы логична и соответствует поставленным задачам.

Во введении обоснованы актуальность, цель, задачи, новизна и практическая значимость. Первая глава содержит обзор современных данных по эпидемиологии и лечению билиарного рака, включая вторую линию и персонализированные подходы.

Во второй главе представлены дизайн, критерии отбора, методы

обследования и лечения, молекулярно-генетическое тестирование и статистический анализ. В главе собственных результатов последовательно рассмотрены эффективность и токсичность второй линии, прогностические факторы, молекулярный профиль, персонализированная терапия и поздние линии лечения. В обсуждении результаты сопоставлены с опубликованными данными; выводы соответствуют задачам исследования.

Научно-практическая значимость и внедрение результатов исследования

Практическая значимость работы определяется возможностью непосредственного использования результатов при выборе лечения после прогрессирования. Для пациентов с ECOG 0–1 обосновано применение FOLFOX или FOLFIRI с индивидуальным выбором схемы.

Обоснована необходимость молекулярно-генетического тестирования, особенно при внутривенной холангиокарциноме, и назначения соответствующей молекулярно-направленной терапии при выявлении клинически значимой мишени.

Предложены подходы к дальнейшему лечению после прогрессирования на второй линии. Результаты внедрены в лечебную деятельность ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Замечания

Принципиальных замечаний нет.

Вопросы

Вместе с тем ряд положений представляет интерес для дальнейшего обсуждения.

1. Что подразумевается под реальной практикой? Ретроспективное одноцентровое исследование? Выборка осуществлялась из всех пациентов,

обратившихся в поликлинику НМИЦ им. Н.Н.Блохина, или получавших лечение в стационаре?

2. Пациенты, которым исходно выполнялась операция, были операбельными. У них проводилась адъювантная терапия. Был ли смысл провести дополнительный анализ эффективности второй линии в зависимости от длительности безрецидивного промежутка, исходно генерализованного процесса или рецидива заболевания после радикального лечения?

3. В работе показано, что FOLFOX и FOLFIRI характеризуются сопоставимой эффективностью во второй линии. На что следует ориентироваться при выборе схемы лечения во второй линии?

4. Не было группы, в которой вторая линия не проводилась, а была назначена симптоматическая терапия. Возможно ли на основании полученных результатов сформировать интегральную клиническую модель отбора пациентов, которым проведение второй и последующих линий в принципе целесообразно?

5. В работе указано применение регорафениба совместно с химиотерапией. Имеется в виду одновременное применение или последовательное назначение в разных линиях? Одновременное применение является экспериментальным. Что было основанием для такого подхода?

Указанные замечания не снижают значимости полученных результатов и не влияют на общую положительную оценку проведенного диссертационного исследования Савченко И.В.

Заключение

Диссертационная работа Савченко Ильи Вячеславовича на тему «Лекарственная терапия химиорефрактерного билиарного рака» является

завершённой, самостоятельно выполненной 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 развития клинической онкологии.

Цель исследования достигнута, задачи решены, выводы обоснованы, практические рекомендации имеют клиническую направленность.

По совокупности представленных результатов, их научной новизне, достоверности и практической значимости диссертационная работа Савченко Ильи Вячеславовича на тему «Лекарственная терапия химиорефрактерного билиарного рака» 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.

Официальный оппонент

кандидат медицинских наук (14.01.12 Онкология),
доцент (3.1.6 Онкология, лучевая терапия),
заместитель главного врача
по лекарственной терапии
ГАОУЗ СО «СООД»



Петкау Владислав Владимирович

Подпись к.м.н., доцента Петкау В.В. **заверяю**

Начальник отдела кадров
ГАОУЗ СО «СООД»

Борисова Анна Юрьевна

Дата: 18 августа 2026 г.