

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора Степановой Юлии Александровны на диссертационную работу Турлак Анастасии Сергеевны на тему: «Обоснование применения рентгенэндоваскулярных методик в лечении пациентов с нерезектабельной внутрипеченочной холангиокарциномой», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия (медицинские науки).

Актуальность темы исследования

Совершенствование методов лечения внутрипеченочной холангиокарциномы (ХЦК) является актуальной проблемой современной онкологии. Это обусловлено постоянным ростом заболеваемости, поздней диагностикой и низкой выживаемостью пациентов. Радикальная операция является основным методом, позволяющим достичь наилучшего результата. Однако, резекция печени возможна лишь на ранних стадиях заболевания, тогда как местно-распространенный опухолевый процесс выявляется при первичном обращении у более чем 70%. Без специфического лечения продолжительность жизни составляет не более полугода. У больных холангиоцеллюлярным раком получены обнадеживающие данные применения лучевой терапии, однако основным методом по-прежнему является системная химиотерапия (СХТ).

Стандартом лечения нерезектабельной внутрипеченочной ХЦК считается СХТ комбинацией гемцитабина и цисплатина (схема GEMCIS), которая позволила достичь медианы выживаемости в 12 мес. К сожалению, использование цисплатина приводит к высокому числу нежелательных явлений, поэтому были предприняты попытки замены этого цитостатика. Схема GEMOX (гемцитабин + оксалиплатин) рассматривается в качестве одного из стандартов лечения, в том числе у ослабленных больных. Однако, в настоящее время вторая и последующие линии СХТ не определены из-за их низкой эффективности. В связи с неудовлетворительными результатами лечения нерезектабельной ХЦК актуальным представляется разработка и внедрение новых методов противоопухолевой терапии.

Регионарная химиотерапия (РХТ) широко используется у больных с первичными и метастатическими опухолями печени. Преимуществом селективного внутриартериального введения химиопрепарата является создание высокой концентрации цитостатика в опухоли при минимальных системных токсических осложнениях. В последние годы появились публикации, посвященные эндоваскулярному лечению ХЦК. Однако, эффективность комбинации химиоэмболизации (ХЭ) и химиоинфузии (ХИ) остается до конца не изученной. Также не определено, какую методику РХТ и в какой последовательности следует применять. В связи с этим оценка эффективности и безопасности новых методик эндоваскулярного лечения и их комбинаций является весьма актуальной.

Актуальность диссертационного исследования Турлак А.С. также обусловлена сохраняющимися трудностями оценки эффективности противоопухолевой терапии и

своевременного выявления прогрессирования нерезектабельной внутрипеченочной ХЦК. Несмотря на ведущую роль методов лучевой диагностики в мониторинге ответа опухоли на лечение, их возможности ограничены необходимостью выполнения контрольных исследований через определенные временные интервалы, что не всегда позволяет своевременно диагностировать продолженный рост опухоли. Кроме того, визуализирующие методы регистрируют преимущественно уже сформировавшиеся морфологические изменения и имеют ограниченные возможности для раннего выявления прогрессирования заболевания. Используемые в клинической практике онкомаркеры РЭА и СА19-9 также не обладают достаточной чувствительностью и специфичностью при холангиокарциноме, что ограничивает их диагностическую ценность. В этой связи поиск объективных критериев оценки эффективности проводимой терапии, а также совершенствование лечебной тактики у данной категории больных представляются актуальной научной и практической задачей.

Научная новизна и практическая значимость исследования

Научная новизна диссертационной работы Турлак А.С. заключается в том, что она является первым в отечественной онкологии трудом, посвященным целенаправленному изучению возможностей регионарной химиотерапии (РХТ) у больных нерезектабельной внутрипеченочной холангиокарциномой (ХЦК).

Впервые доказана безопасность и эффективность комбинации селективной химиоэмболизации (ХЭ) и внутриартериальной химиоинфузии (ХИ) по схемам GEMCIS, GEMOX, FOLFOX как в первой линии, так и после прогрессирования или развития непереносимости системной химиотерапии (СХТ). Автор установил, что РХТ достоверно реже вызывает тяжелую гематологическую (3,4% против 19,2%, $p<0,025$) и гастроинтестинальную токсичность (20,7% против 51,7%, $p=0,03$) по сравнению с СХТ, а тяжелая гепатотоксичность 3 степени регистрировалась исключительно при системном лечении (15,4%, $p=0,001$).

Принципиально новыми являются данные об отдаленных результатах: РХТ после неэффективности СХТ достоверно увеличивает медиану выживаемости до 19,8 мес. (против 13,0 мес. при СХТ, $p=0,05$), а одно- и двухлетняя выживаемость составляют 96,1% и 38,4% соответственно. Объективный ответ при РХТ достигает 86,2%, а риск прогрессирования снижается в 2,5 раза ($p<0,03$).

Существенный научный и практический вклад вносит разработанный автором и защищенный патентом РФ № 2839513 способ прогнозирования выживаемости больных на основании показателей онкомаркеров и данных компьютерной томографии, позволяющий своевременно корректировать терапию.

Практическая значимость исследования заключается в разработке и внедрении конкретных клинических рекомендаций:

- определена этапность РХТ (селективная ХЭ видимых очагов с последующей ХИ в общую печеночную артерию);

- обоснована целесообразность РХТ в качестве второй линии со сменой схем лечения при изолированном внутripечечном прогрессировании;
- аргументирован своевременный перевод пациентов на РХТ после развития стойких нежелательных явлений на фоне СХТ.

Таким образом, диссертационное исследование Турлак А.С. расширяет возможности локорегионарного контроля заболевания, улучшает выживаемость пациентов и является заметным вкладом в специальность 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и рекомендаций

Структура и содержание рецензируемой диссертационной работы А.С. Турлак полностью и гармонично отражают цель исследования, а также последовательно раскрывают решение всех пяти поставленных научно-практических задач.

Научные положения, выводы и практические рекомендации, сформулированные в диссертации, обладают высокой степенью достоверности и объективности. Проведенное исследование базируется на репрезентативном и достаточном объеме клинического материала. Автором лично проанализированы данные 81 пациента с нерезектабельной внутripечечной холангиокарциномой, а также детально изучена медицинская документация (470 историй болезни и амбулаторных карт), что обеспечивает солидную фактологическую основу работы.

Достоверность полученных результатов подкреплена длительным динамическим наблюдением за пациентами как непосредственно в ходе проведения многокомпонентного противоопухолевого лечения, так и в отдаленные сроки после его завершения. В работе использован комплекс современных высокотехнологичных методов лабораторной диагностики (включая мониторинг специфических сывороточных онкомаркеров) и лучевой визуализации (компьютерная томография), выполненных на уровне современных мировых стандартов. Применение адекватных методов математико-статистической обработки данных с расчетом критериев достоверности различий (p) и анализом выживаемости по методу Каплана-Майера полностью исключает случайность полученных результатов и подтверждает их высокую научную строгость.

Оценка содержания диссертационной работы

Диссертационная работа изложена на 109 страницах и состоит из введения, обзора литературы, трех глав, содержащих материалы и методы, полученные результаты исследования, обсуждения, выводов, практических рекомендаций, и сопровождается 22 таблицами и 12 рисунками. Список литературы состоит из 138 источников и включает 32 работы отечественных и 106 иностранных авторов. Диссертационная работа оформлена в соответствии с требованиями ВАК Российской Федерации.

Первая глава представляет собой критический обзор литературы, отражающий глубокий научный анализ современного состояния изучаемой проблемы, и полностью

соответствует теме диссертации и поставленной цели исследования. Глава написана на должном уровне, хорошим литературным языком, легко читается, последовательна и логична по своему изложению, свидетельствует о достаточно высокой эрудиции автора и вполне удовлетворяет читателя своей новизной, не вызывая каких-либо нареканий.

Во второй главе «Материалы и методы исследования» дана четкая характеристика включенного в исследование 81 пациента нерезектабельной внутрипеченочной ХЦК, получивших лечение в ФГБУ «РНЦРХ им. ак. А.М. Гранова» Минздрава России и ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) им. Н.П. Напалкова» в период с 2011 по 2023 г. В данном разделе диссертационного исследования приведено подробное описание использованных в работе методов обследования и последующего проведения рентгенэндоваскулярного и системного лечения. Для статистической обработки полученных результатов проведенного исследования применялись современные методы статистического анализа.

Третья и четвертая главы, являющиеся ключевыми в диссертационной работе, посвящены углубленной оценке эффективности проведенного исследования. Проанализированы результаты лечения пациентов как в случаях внутриартериальной, так и в случаях системной терапии. Произведена оценка осложнений, непосредственного ответа и выживаемости после проведения РХТ и СХТ у пациентов с нерезектабельной ХЦК. В целом, главы характеризуются четким изложением материала, высокой его информативностью, читаются с интересом и принципиальных замечаний не содержат. Отдельной подглавой Турлак А.С. описывает разработанный способ прогнозирования выживаемости пациентов, основанный на результатах лучевой диагностики и анализа опухолевых маркеров. Созданная формула комплексной оценки результатов лучевой и лабораторной диагностики позволяет динамически выявлять пациентов с неблагоприятным прогнозом для своевременной коррекции терапии.

В пятой главе (обсуждение) автор на основании своего исследования не только обобщает собственные результаты, сопоставляя их с данными других исследователей, но и излагает свой взгляд на перспективы дальнейшего изучения данной проблемы. Так, на основании проведенной работы Анастасия Сергеевна справедливо указывает на тот факт, что внедрение новых методов и схем противоопухолевой терапии ХЦК требует дальнейшей оценки в последующих клинических исследованиях.

Выводы сформулированы четко, отражают сущность диссертационной работы, логично вытекают из ее результатов и соответствуют поставленной цели и задачам. Их несомненная достоверность подтверждается репрезентативностью представленного материала и его корректной статистической обработкой.

Полученные результаты и практические рекомендации диссертационной работы могут быть включены в учебные программы кафедр онкологии и рентгенэндоваскулярных диагностики и лечения, курсов повышения квалификации и профессиональной подготовки

хирургов, рентгенэндоваскулярных хирургов и онкологов в профильных медицинских учреждениях.

Автореферат построен в соответствии со структурой диссертации и вместе с публикациями полностью отражает ее основное содержание, выводы и практические рекомендации.

Сведения о полноте публикаций

Результаты работы представлены на: научно-практической конференции с международным участием «Грановские чтения - 2023. Нанотехнологии в онкологии: фундаментальные и клинические аспекты» (г. Санкт-Петербург, 2023); 6-й научно-практической конференции «Интервенционная радиология в онкологии» в рамках национального конгресса «Радиология» (г. Москва, 2024); конкурсе молодых ученых в рамках X Петербургского международного Онкологического форума «Белые ночи 2024» (г. Санкт-Петербург, 2024); конкурсе молодых ученых и аспирантов в рамках IV Межрегиональной научно-практической конференции «Северное Приладожье. Актуальные вопросы онкологии и радиологии» (г. Санкт-Петербург, 2025); научно-практической межрегиональной конференции «Северное Приладожье-2026: современные векторы онкологии и радиотерапии» (г. Санкт-Петербург, 2026).

По теме диссертации опубликовано три статьи в центральных рецензируемых журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации для публикации материалов диссертационных работ по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия, получен патент на изобретение.

Сведения о внедрении и предложения о дальнейшем использовании полученных результатов

Практические рекомендации по лечению нерезектабельной внутрипеченочной ХЦК используются при обучении клинических ординаторов и аспирантов в ФГБУ «РНЦРХТ им. ак. А.М. Гранова» Минздрава России. Результаты проведенного исследования внедрены в клиническую практику отделения сосудистой хирургии и рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения, хирургического отделения №1 ФГБУ «РНЦРХТ им. ак. А.М. Гранова» Минздрава России, а также в ФБУЗ «Приволжский окружной медицинский центр» ФМБА России, ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» МО РФ. Рекомендации по внутриартериальному лечению нерезектабельной ХЦК используются при обучении слушателей, ординаторов и аспирантов на кафедре радиологии, хирургии и онкологии ФГБУ «РНЦРХТ им. ак. А.М. Гранова» Минздрава России.

Результаты исследования могут быть использованы в работе онкологических отделений медицинских клиник, занимающихся лечением больных ХЦК.

Соответствие содержания диссертации паспорту научной специальности

Диссертационная работа Турлак Анастасии Сергеевны по своей актуальности, целям, задачам, методологии и полученным результатам полностью соответствует паспорту научной специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия (медицинские науки).

Основные положения работы, касающиеся разработки новых локорегионарных подходов к лечению злокачественных новообразований печени, сравнительной оценки эффективности химиоэмболизации, химиоинфузии и системной химиотерапии, а также создания прогностических способов оценки выживаемости онкологических больных, целиком укладываются в предметную область указанной специальности, а именно — в разработку, совершенствование и внедрение методов профилактики, диагностики, локорегионарного и системного лечения онкологических заболеваний.

Замечания по работе и дискуссионные вопросы

Оценивая диссертационное исследование А.С. Турлак исключительно высоко, в рамках научной дискуссии хотелось бы задать вопросы, не носящие принципиального характера и не снижающие общей научной ценности труда:

1. Из текста диссертационного исследования следует, что комбинация химиоэмболизации с химиоинфузией несколько чаще сопровождается нежелательными явлениями легкой (1 и 2) степени по сравнению с системным лечением (52,1% против 34,6%, $p = 0,05$). Представляется целесообразным уточнить, за счет каких именно клинических проявлений (например, компонентов постэмболизационного синдрома) сформировалось данное различие, и требовало ли это дополнительной медикаментозной коррекции?
2. Разработанный автором и защищенный патентом РФ № 2839513 способ прогнозирования выживаемости больных основан на показателях онкомаркеров и данных компьютерной томографии. Хотелось бы узнать мнение автора: планируется ли в дальнейшем валидация этой прогностической модели на более широкой, возможно, мультицентровой когорте пациентов для ее более активного тиражирования в региональные онкодиспансеры?

Имеющиеся небольшие недостатки в оформлении и стилистические неточности не влияют на качество работы и выводы, вытекающие из нее.

В целом, диссертационная работа Турлак А.С. представлена в виде законченного научного труда, выполненного на высоком научно-методическом уровне, написана хорошим литературным языком, читается с интересом, хорошо иллюстрирована, представляет большую практическую значимость для работы онкологических отделений и заслуживает положительной оценки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Анастасии Сергеевны Турлак на тему: «Обоснование применения рентгенэндоваскулярных методик в лечении пациентов с нерезектабельной

внутрипеченочной холангиокарциномой», является законченным научно-квалификационным исследованием, в котором решена научная задача, имеющая существенное значение клинической онкологии и интервенционной радиологии, а именно – повышение эффективности лечения больных с нерезектабельной внутрипеченочной холангиокарциномой с помощью методик регионарной химиотерапии. По совокупности критериев работа полностью соответствует п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» ВАК Российской Федерации, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 (от 24 сентября 2013 г. (в редакции Постановления Правительства от 16.10.2024), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности: 3.1.6. Онкология, лучевая терапия (медицинские науки), а ее автор, Турлак Анастасия Сергеевна, заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук.

Официальный оппонент:

доктор медицинских наук, профессор



Степанова Ю.А.

Подпись Степановой Юлии Александровны

«заверяю»

начальник отдела кадров

ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского»

Минздрава России



Троханова Н.А.

« 29 » _сентября_ 2026 г.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Адрес: 115093, г. Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27. Тел.: +7 (499) 236-90-80.

E-mail: vishnevskogo@ixv.ru