

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

Рябова Андрея Борисовича о научно-практической значимости диссертационной работы Августинович Александры Владимировны на тему: «Персонализированный подход к комбинированному лечению рака желудка», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.6. Онкология, лучевая терапия, 3.3.3. Патологическая физиология (медицинские науки)

Актуальность темы и связь с планами развития медицинской науки и здравоохранения

Диссертационная работа Августинович А.В. посвящена разработке и внедрению в клиническую практику новых схем комбинированного лечения больных операбельным раком желудка с использованием различных режимов цитостатической, таргетной, иммунотерапии и радикальной операции с учётом молекулярно-генетических особенностей опухоли. Согласно данным Globocan, в 2022 году рак желудка занял пятое место по распространенности среди всех впервые диагностированных онкологических случаев.

В настоящее время хирургическое лечение по-прежнему считается единственным потенциально излечивающим методом лечения рака желудка. С годами показатели выживаемости и заболеваемости улучшились благодаря внедрению комбинированного подхода в лечении. В последние годы периоперационная полихимиотерапия по схеме FLOT заняла прочное место в клинической практике. Данный подход включен в международные и отечественные рекомендации, включая рекомендации Ассоциации онкологов России и RUSSCO, и применяется у пациентов с РЖ при стадии опухолевого процесса более T1. Несмотря на патогенетическую обоснованность комбинированных методов лечения, направленных на уменьшение стадии заболевания и улучшение прогноза, их широкое внедрение ограничено. Ключевыми факторами, сдерживающими применение данных подходов, являются риск прогрессирования заболевания на фоне отсрочки хирургического лечения, а также невозможность реализации стандартных протоколов у пациентов с осложненным течением.

Современные подходы к лечению рака желудка, включая неметастатические формы, характеризуются расширением арсенала лекарственных средств. Улучшение результатов лечения в значительной степени связывается с углублением понимания биологии опухоли и внедрением принципов персонализированной терапии. В настоящее время выделено несколько молекулярных подтипов РЖ, клиническая значимость которых различается в зависимости от частоты выявления потенциальных терапевтических мишеней. Стратификация пациентов в соответствии с молекулярными характеристиками опухоли открывает возможности для назначения таргетной и иммунотерапии, что в ряде случаев обеспечивает более высокую эффективность и благоприятный профиль безопасности по сравнению с цитостатической терапией.

Для современного клинического онколога наиболее значимыми показателями при операбельном раке желудка является определение экспрессии HER2/neu, статуса MSI, и уровня PD-L1 (CPS). Именно эти биомаркеры позволяют отойти от стандартного цитостатического воздействия в пользу персонализированной терапии.

В настоящее время в мире опубликованы результаты нескольких рандомизированных исследований, направленных на изучение данной проблемы. В этих работах показана эффективность применения как таргетной, так и иммунной терапии у больных операбельным раком желудка. Кроме того, в последние годы активно обсуждается концепция переноса всей запланированной системной лекарственной терапии на предоперационный этап. Тотальная неоадьювантная терапия (TNT) позволяет большинству пациентов получить все запланированные курсы лекарственной терапии, а также улучшить показатели отдалённой выживаемости у больных операбельным раком желудка. Кроме того, перенос всей системной терапии на дооперационный этап позволяет оценить чувствительность опухоли к лечению в реальных условиях. Пациенты с прогрессированием на фоне неоадьювантной терапии могут быть своевременно переведены на другие схемы лечения или рассмотрены для участия в клинических исследованиях, избегая неэффективной радикальной операции. Несмотря на большое число проведённых рандомизированных исследований и живой интерес к периоперационной и неоадьювантной терапии, единой стратегии лечения пациентов рака желудка пока нет. Таким образом, диссертационное исследование Августинovich А.В., направленное на разработку и внедрению в клиническую практику персонифицированного подхода к комбинированному лечению рака желудка является актуальной.

Научная новизна исследования, полученных результатов и выводов диссертации

В данной диссертационной работе автором впервые в Российской Федерации разработана и апробирована схему тотальной предоперационной терапии по схеме FLOT с включением иммунной и таргетной терапии в зависимости от молекулярно-генетических особенностей опухоли. Автором доказана безопасность и эффективность данной методики комбинированного лечения у больных операбельным раком желудка. Впервые проведён комплексный анализ морфологических и молекулярно-биологических маркеров (HER2, PD-L1, ключевые компоненты сигнального пути АКТ/mTOR) у пациентов с резектабельным раком желудка в контексте оценки ответа на неоадьювантную терапию. Кроме того, на клиническом материале показано, что отсутствие мутаций в генах *KRAS* и *TP53*, выступает одним из прогностических факторов достижения.

В работе показано, что добавление к стандартной цитостатической терапии иммунной и таргетной не оказывает негативного влияния на хирургический этап лечения, не приводит к увеличению частоты послеоперационных осложнений, при этом значительно повышает частоту достижения полного морфологического регресса (TRG1 по Mandard). Впервые продемонстрировано статистически значимое преимущество персонифицированного подхода в отношении отдаленных результатов лечения. Украшением работы стало применение иммунной и/или таргетной терапии на фоне тотальной неоадьювантной химиотерапии, которое позволило увеличить показатель трехлетней общей выживаемости до 81,7%, что почти в два раза превышает результаты стандартной периоперационной химиотерапии (42,8%) и более чем в четыре раза — показатели группы только хирургического лечения (17,5%). Для статистической обработки данных в настоящей работе использовано современное программное обеспечение, а

применённые автором статические методы корректны и подтверждают степень достоверности полученных данных. Результаты исследования наглядно продемонстрированы в рисунках, таблицах.

Результаты работы представлены на российских и международных научно-практических конференциях и конгрессах, а также изложены в 43 научных работах, шестнадцать из которых опубликованы в ведущих рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки России

Степень обоснованности и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций

Диссертационная работа Августинович А.В. выполнена на высоком научно-практическом и методическом уровне с использованием современных методов статистики. Выводы, представленные в работе, базируются на анализе результатов лечения 151 пациента операбельным раком желудка. Контрольная группа больных, получавших хирургическое лечение, создана на основании распространенности опухоли, а также ее гистологического подтипа. Задачи работы полностью отвечают её цели. Выносимые на защиту положения и сформулированные выводы отличаются научной обоснованностью, достоверностью и логической связью с полученными результатами. Положения, выносимые на защиту, соответствуют паспорту специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия и 3.3.3. Патологическая физиология.

Сформулированные в исследовании задачи исследования соответствуют поставленной цели. Положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации работы сформулированы грамотно, аргументированы и соответствуют поставленным задачам исследования. Принципиальных замечаний к диссертационной работе нет. Автореферат диссертации в содержательной форме отражает основные положения диссертации.

Результаты работы имеют полное отображение в научных публикациях и выступлениях на всероссийских и международных конференциях.

Анализ представленных материалов даёт основание утверждать, что основные научные положения и выводы диссертации отличаются высокой степенью аргументированности, научной обоснованности и достоверности. Новизна и практическая значимость исследования подтверждены пятью патентами Российской Федерации на изобретения. По материалам диссертации опубликовано 43 научные работы, из которых 16 — в рецензируемых изданиях, входящих в перечень ВАК РФ для публикации результатов диссертаций на соискание учёной степени доктора медицинских наук. Автореферат диссертации адекватно отражает её основное содержание и оформлен в полном соответствии с требованиями пункта 25 Положения ВАК РФ о порядке присуждения учёных степеней.

Оценка содержания работы, ее завершенность и оформление

Диссертационное исследование изложено на 245 страницах машинописного текста и имеет классическую структуру: введение, основные главы, заключение, выводы, список сокращений и библиографический список. Для наглядности представления результатов работа снабжена иллюстративным материалом — 44

таблицами и 34 рисунками. Список аппарат включает 306 источников, в том числе 65 публикаций отечественных авторов и 241 зарубежный источник, что свидетельствует о глубоком изучении как российской, так и международной научной базы по теме исследования.

Часть «Введение» написана грамотно, задачи сформулированы корректно, соответственно поставленной цели, научная новизна и положения, выносимые на защиту, исходят из поставленных задач. Обзор написан хорошим литературным языком и свидетельствует о высокой компетентности автора в изучаемом вопросе. Изложенные данные демонстрируют существенную научную значимость исследования в контексте современных представлений о роли клинических, патоморфологических, молекулярно-генетических прогностических и предиктивных факторов при раке желудка.

Вторая глава «Материалы и методы исследования» содержит описание плана работы и дизайна исследования, характеристику изучаемой популяции и методов исследования. Исследование имеет хорошо продуманный дизайн, согласующийся с поставленными целями и задачами. Работа проводилась с использованием современных методик патоморфологических и молекулярно-генетических исследований. Достоверность и обоснованность результатов обеспечена достаточным объемом материала. Результаты проанализированы с применением адекватных методов статистического анализа данных.

Третья глава диссертации содержит анализ непосредственных и отдаленных результатов лечения пациентов операбельным раком желудка. Установлено, что применение персонализированных схем химиотерапии не сопровождается увеличением частоты побочных эффектов по сравнению с традиционными подходами и не оказывает отрицательного воздействия на течение послеоперационного периода.

Четвертая глава посвящена хирургическому этапу. Показано, что проведение тотальной предоперационной лекарственной терапии не оказывает негативного влияния на течение операционного периода, не приводит к увеличению уровня послеоперационных осложнений и летальности.

В пятой главе проводится патоморфологическая оценка эффективности лечения, а именно ответ опухоли на проводимую терапию по А.М. Mandard. В работе продемонстрировано, что комбинация тотальной предоперационной полихимиотерапии по схеме FLOT в сочетании с таргетной и иммунной терапией позволяет достичь полного ответа значительно чаще, чем при использовании стандартных режимов. Шестая глава представляет собой фундаментальную часть исследования. В данной главе проведён анализ зависимости уровня компонентов сигнального пути АКТ/mTOR и белка LC3B (маркера аутофагии) от эффективности проводимой терапии. В седьмой главе проводится анализ отдалённых результатов лечения в зависимости от основных клинικο-морфологических особенностей опухоли, а также от схемы проводимой терапии. Показано, что персонализация терапии статистически значимо улучшает отдалённых результатов лечения больных операбельным раком желудка. В главе «Заключение» полученные результаты сопоставлены с данными современной литературы, что позволило обосновать новые подходы к индивидуализации терапии больных операбельным раком желудка. Выводы диссертационного исследования отличаются четкой аргументацией, логической последовательностью

и полным соответствием поставленным целям и задачам. Практические рекомендации, сформулированные в заключительной части работы, основаны на полученных результатах и направлены на внедрение разработанных моделей в клиническую практику, что позволит повысить обоснованность назначения системной терапии и снизить риск неоправданного лечения благодаря учету индивидуальных клинических, патоморфологических и молекулярно-генетических характеристик опухоли у каждого конкретного пациента. Список литературы полностью соответствует ссылкам в тексте. Диссертация написана грамотно, хорошим литературным языком и содержит наглядные иллюстрации. Принципиальных замечаний по содержанию и оформлению диссертации не выявлено. Содержание автореферата полностью соответствует диссертационной работе, отражает ее содержание и соответствует требованиям пункта 25 «Положения о присуждении учёных степеней».

Значимость работы для науки и практики полученных автором диссертации результатов

Хочется отметить, что данная работа обладает высокой теоретической и практической значимостью. Автором разработан персонализированный алгоритм комбинированного лечения больных операбельным раком желудка. Разработанная методика вполне воспроизводима и может использоваться в онкологических учреждениях. Представленные результаты диссертационной работы могут быть использованы онкологами в научной и практической деятельности.

Замечания

Работа не содержит принципиальных замечаний. Материал изложен последовательно, в строгом соответствии с задачами исследования. Все поставленные цели достигнуты, выводы аргументированы, что позволяет квалифицировать диссертацию как законченное научное исследование.

Заключение. Диссертационная работа Августинович Александры Владимировны на тему: «Персонализированный подход к комбинированному лечению рака желудка», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.6. Онкология, лучевая терапия и 3.3.3. Патологическая физиология, является законченной научно-квалифицированной работой, в которой на основании выполненных автором исследований решена актуальная научно-практическая проблема, которая заключается в создании и интеграции в реальную клиническую практику персонализированного подхода к комбинированному лечению рака желудка, основанного на индивидуальном молекулярно-генетическом профилировании опухоли. Реализация данного алгоритма позволила статистически значимо повысить частоту достижения полных морфологических регрессий новообразования, а также улучшить показатели общей выживаемости пациентов.

По уровню методологических решений, значимости и достоверности полученных результатов, выводов, количеству опубликованных работ, диссертационная работа Августинович Александры Владимировны полностью соответствует пп. 9-14 «Положение о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 № 842 (в ред. от 16.10.2024), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени

доктора наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия, 3.3.3. Патологическая физиология (медицинские науки).

Официальный оппонент:

Руководитель отдела торакоабдоминальной онкохирургии

МНИОИ им. П.А. Герцена — филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии»

Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор

Рябов Андрей Борисович

02.09.2026

Подпись д.м.н., проф. Рябова Андрея Борисовича заверяю

Ученый секретарь ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России,

кандидат биологических наук

Жарова Елена Петровна

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации
125284, г. Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3
телефон: 8(495)150-11-22, сайт: <https://new.nmicr.ru> e-mail: mail@nmicr.ru