

УТВЕРЖДАЮ:

Директор ФГБУ «НМИЦ онкологии

им. Н.Н. Петрова Минздрава России,

доктор медицинских наук, профессор,

член-корреспондент РАН

Беляев А.М.

« 7 » сентября 2026 г.



Отзыв

ведущей организации Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической значимости диссертации Августинovich Александры Владимировны «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 выполненного исследования и связь с планами развития медицинской науки и здравоохранения

Актуальность темы выполненного исследования не вызывает сомнения, так как несмотря на совершенствование диагностических методов и появление качественно новых технологий медицинской визуализации рака желудка (РЖ), у существенной части больных, опухоль впервые выявляется на поздней стадии заболевания, в том числе обширного местного распространения, это сопровождающегося инвазией смежных органов. Оптимизация подходов при лечении подобной категории пациентов остается проблемой клинической онкологии и хирургии. Основной причиной неудовлетворительных результатов хирургического лечения РЖ является наличие у пациентов субклинических гематогенных и лимфогенных метастазов уже к моменту выполнения оперативного вмешательства. Пути улучшения отдаленных результатов лечения РЖ в настоящее время связывают с разработкой комбинированных методов лечения, которые бы воздействовали как на первичную опухоль, так и на существующие микрометастазы. Целесообразность применения периоперационной полихимиотерапии как метода лечения больных операбельного рака желудка показана во многих международных исследованиях. Это связано, в том числе, с использованием новых эффективных противоопухолевых препаратов и их комбинаций. Включение дополнительных методов лечения на основании молекулярно-биологических особенностей опухоли, а именно

иммунной и таргетной позволяет подавить злокачественный потенциал опухолевых клеток и привести к уменьшению объема первичной опухоли. В результате можно рассчитывать на улучшение отдаленных результатов лечения. Ещё одной немаловажной проблемой у больных РЖ остается то, что большинство пациентов не получает полный объем запланированной лекарственной терапии, особенно ее послеоперационный этап.

С этих позиций, актуальность представленной диссертационной работы, посвященной оценке непосредственной и отдаленной эффективности тотальной лекарственной терапии больных операбельным раком желудка, не вызывает сомнений. В работе, носящей характер одноцентрового проспективного исследования, проведен анализ особенностей течения периоперационного периода на фоне проводимой лекарственной терапии, оценена частота и характера послеоперационных осложнений, прослежены как непосредственные, так и отдаленные трёхлетние результаты больных операбельным раком желудка.

Научная новизна исследования

По результатам исследования разработан алгоритм к выбору схемы предоперационного лечения больных операбельным раком желудка, в зависимости от основных морфологических и молекулярно-биологические особенностей опухоли (HER2-статуса, PD-L1-статуса), в работе также проанализированы особенности хирургического этапа лечения, непосредственные и отдаленные результаты, оценена возможность выполнения расширенных операций в условиях тотальной предоперационной лекарственной терапии и разработаны меры профилактики ранних послеоперационных осложнений, возникающих у больных при комбинированном лечении с использованием химио-, иммунно-, таргетной терапии и радикальной операции. Установлено, что назначение комбинированной тотальной неoadъювантной химиотерапии (НАХТ) по схеме «FLOT 8+» обеспечивает значимое увеличение случаев полного патоморфологического регресса первичной опухолевого процесса (TRG1, Mandard) до 14,7% по сравнению со стандартной схемой «FLOT 4+4». Дополнительное добавление к схеме «FLOT 8+» таргетной и иммунной терапии, на основании молекулярных особенностей опухоли, значимо повысило частоту полного патоморфологического регресса до 30,2% (25,0% при назначении таргетной терапии и 45,5% при добавлении иммунотерапии). Применение персонифицированного подхода позволило увеличить показатели трехлетней общей выживаемости (ОВ) до 84% в группе «FLOT 8+» и 83,2% в группе «FLOT 8+» иммуно/ таргетная терапия, что значимо выше по сравнению с группой «FLOT 4+4» (60%) и 37,4% в группе хирургического лечения (группа контроля). Кроме того, проведено исследование активности экспрессии компонентов АКТ/m-TOR, киназы AMPK в ткани РЖ до и после проведенной терапии, уровень белка LC3B, что

позволило расширить фундаментальные представления о роли изучаемых молекулярных маркеров в патогенезе РЖ. Впервые в работе были изучены молекулярно-генетические характеристики опухоли и их связь с эффективностью лечения и прогнозом заболевания при операбельном РЖ. Все выше изложенное определило цель настоящего научно-квалификационного исследования, которая заключается в разработке и внедрении в клиническую практику новых схем комбинированного лечения больных операбельным раком желудка, включающих различные режимы системного лечения (цитостатической, таргетной и иммунотерапии) в сочетании с радикальным хирургическим вмешательством, с учетом молекулярно-генетических особенностей опухоли.

Обоснованность и достоверность использованных методов, полученных результатов и сформулированных выводов и положений

Достоверность результатов исследования подтверждается достаточным объемом клинического материала, применением современных и адекватных методик статистической обработки полученных результатов. Этическая экспертиза исследования проведена этическим комитетом НИИ онкологии Томского НИМЦ с положительным заключением (протокол №8 от 16 марта 2020 г.). Научные положения, выносимые на защиту, обосновывают целесообразность, непосредственную и отдаленную эффективность применения тотальной предоперационной терапии у больных операбельным РЖ. Выводы и практические рекомендации корректны, соответствуют сформулированным цели и задачам исследования, логично вытекают из полученных результатов, полностью отражая содержание диссертации.

Результаты диссертационного исследования неоднократно доложены и обсуждены на научно-практических конференциях различного уровня. По теме диссертации опубликовано 47 научных работ, из них том числе 16 статей – в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства науки и высшего образования Российской Федерации для публикации материалов диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук. Таким образом, научные положения и выводы диссертации аргументированы и достоверны, полученные результаты обладают высоким потенциалом для внедрения в рутинную клиническую практику.

Теоретическая и практическая значимость работы

По результатам проведенной работы определен профиль токсичности тотальной комбинированной лекарственной терапии операбельного РЖ, предложены эффективные способы ее профилактики и лечения, а также разработаны показания к отбору пациентов для

данного вида лечения. На основании молекулярно-генетических особенностей опухоли разработан и внедрен в клиническую практику персонализированный алгоритм лечения больных операбельным РЖ с применением тотальной неоадьювантной полихимиотерапии с дополнительным назначением иммунной и таргетной терапии в зависимости от молекулярно-биологических особенностей опухоли. Перенос всех циклов лекарственной терапии на предоперационный период при операбельном РЖ повысила комплаентность способа лечения до 93,9%. На основании анализа компонентов AKTmTOR сигнального пути разработана математическая модель определения риска прогрессирования заболевания, обладающая высокой диагностической значимостью. Отмечены связи между статусами PD-L1, HER2 и уровнем молекулярных маркеров, что подчеркивает важность учета этих факторов при выборе стратегии лечения. Показано влияние мутаций TP53 в опухоли на эффективность терапии и прогноз заболевания.

Основные положения работы используются при обучении клинических ординаторов в отделении абдоминальной онкологии Научно-исследовательского института онкологии Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук.

Объем и структура диссертации, оценка ее завершенности в целом

Работа построена по традиционному принципу, включает введение, обзор литературы, главу с описанием материалов и методов, главы с изложением и обсуждением собственных результатов, заключение, выводы, практические рекомендации, список сокращений, список литературы и приложение. Диссертация содержит 245 страниц машинописного текста, 34 рисунков, 44 таблицы. Список литературы включает 306 источников, из которых 241 – зарубежные.

Во введении автор аргументирует актуальность, степень разработанности темы, отражает новизну и практическую значимость работы, последовательно излагает цель исследования, решаемые задачи и основные положения, выносимые на защиту.

В первой главе приведен обзор современного состояния вопроса по данным литературы. Автор рассматривает проблему недостаточной реализации полного объема периоперационного лечения, в связи с чем крайне актуальным концепция тотальной адьювантной системной терапии. Автор останавливается на описании известных специфических молекулярных маркеров с целью формирования персонализированных подходов к системной противоопухолевой терапии у больных операбельным раком желудка. Обзор литературы заканчивается кратким заключением, где автор определяет место и значение предпринятого исследования в системе существующих научных положений.

Во второй главе «Материалы и методы исследования» находится описание дизайна и материала исследования, а также подробно охарактеризованы методы, которые автор использовал в своей диссертационной работе. В исследовании проанализированы результаты лечения 151 пациента с морфологически подтверждённой аденокарциномой желудка, со стадией опухолевого процесса $cT>1NлюбоеM0$ или $cTлюбоеN+M0$, получавшие стационарное лечение в отделении абдоминальной онкологии НИИ онкологии Томского НИМЦ (г. Томск) с 2021 по 2024 гг., ранее не подвергавшиеся какой-либо терапии. По результатам предварительного обследования, при распределении на сравниваемые группы 15 пациентов были исключены из исследования. В ходе исследования было сформировано четыре группы пациентов. Первая группа (основная группа) – 35 пациентов с РЖ, у которых по данным ИГХ выявлена Her2-, PDL1-негативная опухоль, проведено 8 циклов тотальной предоперационной полихимиотерапии (ПХТ) по схеме FLOT. Перерыв между курсами составлял 2 недели, через 4 недели после завершения лекарственной терапии проводилась радикальная операция. Вторая группа (основная группа) – 30 пациентов с РЖ, у которых по результатам ИГХ выявлена Her2 3+ или PDL1 положительная опухоль, проведено 8 курсов тотальной предоперационной полихимиотерапии по схеме «FLOT». Перерыв между курсами составлял 2 недели. Кроме того, в этой группе, с учетом молекулярногенетических особенностей опухоли, к курсам полихимиотерапии добавлялась таргетная терапия трастузумабом при Her2-положительных опухолях или иммунотерапия препаратом пембролизумабом (при PDL1-позитивных опухолях ($CPS \geq 10$)). Через 4 недели после завершения противоопухолевой лекарственной терапии проводилась радикальная операция. Третья группа (группа сравнения) – 32 пациента с РЖ, у которых по данным ИГХ выявлена Her2-, PDL1-негативная опухоль, проведено 4 курса предоперационной полихимиотерапии по схеме «FLOT». Через 4 недели после завершения 4-го курса предоперационной (ПХТ) выполнялось радикальное хирургическое вмешательство. При неосложненном течении раннего послеоперационного периода, через 4-8 недель после операции проводилось 4 курса ПХТ по схеме «FLOT», вне зависимости от степени патоморфологического регресса первичной опухоли, выраженности объективного ответа первичной опухоли и полученной патоморфологической стадии заболевания. Перерыв между курсами ПХТ по стандартной схеме «FLOT» составлял 2 недели. Четвертая группа (контрольная) – 49 пациентов, которым выполнялась радикальная операция в стандартном объеме без дополнительного лечения.

Важно отметить, что в соответствии с целью и задачами исследования, для прогнозирования течения заболевания, а также для определения предсказания риска прогрессирования, у пациентов в первой и второй основных группах была исследована экспрессия компонентов АКТ/m-TOR сигнального пути, киназы AMPK, а также содержание

белков, ассоциированных с аутофагией в ткани рака желудка до и после проведённой лекарственной терапии. Определение ДНК *Helicobacter pylori*, ВЭБ проводилось методом полимеразной цепной реакции с гибридизационно-флуоресцентной детекцией продуктов ПЦР в режиме реального времени. Таргетное секвенирование участков генов человека проводили методом парноконцевых прочтений. Оно было выполнено с использованием метода амплификации участков геномной ДНК (ампликонная панель). Была использована таргетная панель, состоящая из 48 генов.

Глава 3 посвящена результатам собственных исследований, касающиеся клинико-морфологических, молекулярно-генетических особенностей и отдаленных результатов лечения больных операбельным РЖ.

Установлено, что при сравнении переносимости схем «FLOT 8», «FLOT 8» в сочетании с иммуно- или таргетной терапией и «FLOT 4 + 4» установлено, что уровень токсичности и спектр нежелательных явлений являются сопоставимыми. Персонализированная тотальная предоперационная терапия не оказывает отрицательного влияния на течение периоперационного периода. Перенос всех циклов лекарственной терапии на предоперационный этап сопровождается повышением комплаентности лечения до 93,9 %. Частота полного патоморфологического ответа после проведения тотальной предоперационной терапии составила 14,7 % и 30,2 % в группах «FLOT 8» и «FLOT 8» в сочетании с иммуно- или таргетной терапией соответственно. Трехлетняя ОВ составила 71,9 % и 81,7 % в группах «FLOT 8» и «FLOT 8» в сочетании с иммуно- или таргетной терапией соответственно, по сравнению с 42,8 % – в группе FLOT 4+4 и 17,5 % – в группе контроля. Различия между группами статистически значимы (log-rank тест, $\chi^2 = 46,5$; $df = 3$; $p < 0,0001$).

Установлено, что с увеличением глубины инвазии первичной опухоли наблюдается повышение уровня PDK, c-RAF и p70S6-киназы в 6,5; 322 и 770 раз соответственно. При увеличении количества пораженных регионарных лимфатических узлов отмечено повышение экспрессии c-RAF и PTEN, а также снижение уровня мРНК mTOR. У пациентов с положительным PD-L1-статусом выявлено снижение экспрессии 4EBP1, c-RAF и PDK1 в 2,5 раза, а также уменьшение экспрессии VHL и содержания белка LC3B в 2,0 и 4,5 раза соответственно по сравнению с пациентами с отрицательным PD-L1-статусом. В процессе проведения тотальной предоперационной терапии выявлено снижение экспрессии 4EBP1 в 2,2 раза, а также увеличение экспрессии VEGF в 7,25 раза и CAIX в 5,1 раза. У пациентов со стабилизацией опухолевого процесса отмечено повышение содержания Beclin-1 в 1,4 раза по сравнению с больными с частичной регрессией опухоли.

Определено, что связь между распространенностью опухолевого процесса, метастатическим поражением регионарных лимфатических узлов и наличием мутации гена

TP53 ($\chi^2 = 9,99$, $p = 0,01$; $\chi^2 = 10,4$, $p = 0,01$ соответственно). Показано, что мутации гена *TP53* чаще выявляются у пациентов с положительным HER2-статусом (в 50 % случаев). Показано, что лучший ответ на лечение наблюдается у пациентов без значимых мутаций: полная регрессия опухоли достигается в 33 % случаев, частичная - в 64 %. У пациентов с единичными мутациями частичная регрессия отмечена в 75 % случаев. При наличии двух и более мутаций частота частичной регрессии составляет 33 %, что в два раза ниже по сравнению с пациентами с единичными мутациями. Установлено, что наличие ДНК *Helicobacter pylori* ассоциировано с увеличением экспрессии CAIX в 7,4 раза и повышением уровня PTEN в 1,6 раза. При наличии ДНК вируса Эпштейна–Барр отмечено снижение экспрессии mTOR в 6,2 раза, а при сочетанном инфицировании – снижение экспрессии АКТ в 5,38 раза по сравнению с пациентами без выявленных инфекционных агентов.

Разработана математическая модель, позволяющая прогнозировать непосредственную эффективность комбинированной терапии, включающей тотальную предоперационную лекарственную терапию и последующее хирургическое лечение у больных раком желудка.

В главе 4 «Обсуждение» автор обобщает полученные результаты и приводит подробный сравнительный анализ всей совокупности данных, имеющихся в мировой литературе, с детальным обсуждением отдельных результатов, что дает основания для формирования полноценных выводов. В завершении диссертационной работы сделано заключение, обобщающее данные, полученные автором, и их актуальность.

Выводы и практические рекомендации соответствуют задачам исследования и положениям, выносимым на защиту, а также логично резюмируют содержание диссертации. Автореферат и научные публикации отражают основное содержание работы, раскрывают положения, выносимые на защиту.

Общие замечания по работе

Диссертационная работа Августинович А.В. «Персонализированный подход к комбинированному лечению рака желудка» имеет научно-практическое значение, выполнена на высоком методическом уровне, достаточном клиническом материале, и не вызывает принципиальных замечаний по форме, способу изложения и содержанию работы. В тексте присутствуют единичные стилистические неточности, которые не портят общее впечатление о работе и не влияют на восприятие материала.

В порядке дискуссии хотелось бы получить ответы на следующие вопросы:

1. Какие первичные или вторичные конечные точки были приняты для определения объема выборки пациентов в группы исследования тотальной предоперационной

терапии по схемам «FLOT 8», «FLOT 8 + иммуно/ таргетная терапия» в сравнении с периперационной химиотерапией по схеме «FLOT 4+4» и хирургическим лечением.

2. В практических рекомендациях указано, что «больным операбельным раком желудка целесообразно проведение тотальной предоперационной лекарственной терапии с последующим выполнением радикального хирургического вмешательства, что обеспечивает высокую комплаентность лечения и улучшение отдаленных результатов». Какие опросники были использованы для оценки высокой приверженности лечению пациентов операбельным раком желудка?
3. Отмечена ассоциация между активацией молекулярных путей и отсутствием достижения клинического объективного ответа и патоморфологического - pCR. Какие мутации следует определять в практическом здравоохранении как функциональные маркеры резистентности к системному противоопухолевому лекарственному лечению у больных операбельным раком желудка?

Заданные вопросы вызваны большим клиническим интересом к представленной работе и не влияют на ее позитивную оценку.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Августинович А.В. «Персонализированный подход к комбинированному лечению рака желудка» является самостоятельной законченной научно-квалификационной работой, в которой решена проблема, имеющая существенное значение для онкологии и хирургии - прогнозирования непосредственной эффективности комбинированного лечения у больных РЖ, в том числе эффективности тотальной предоперационной лекарственной терапии у больных операбельным раком желудка с разработкой алгоритма персонализированного лечения данной категории пациентов.

По актуальности, объему, методическому уровню проведенных исследований и значимости полученных результатов, диссертационная работа полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» Постановления Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 824 (в ред. Постановления Правительства РФ от 21.04.2016 № 335), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук. Автор работы, Августинович А.В., заслуживает присуждения искомой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.6. Онкология, лучевая терапия, 3.3.3. Патологическая физиология (медицинские науки).

Отзыв на диссертацию Августинович Александры Владимировны «Персонализированный подход к комбинированному лечению рака желудка», обсужден и

одобрен на заседании научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии
Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский
исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения
Российской Федерации, протокол № 9 от «07» сентября 2026 года.

Заведующий научным отделом – ведущий
Научный сотрудник научного отдела
инновационных методов терапевтической
онкологии и реабилитации Федерального
государственного бюджетного учреждения
«Национальный медицинский исследовательский
центр онкологии имени Н.Н. Петрова»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации,
доктор медицинских наук
(14.01.12 – Онкология, 03.01.04 – Биохимия),
профессор



Семиглазова Т.Ю.

Подпись Семиглазовой Т.Ю. заверяю:

Ученый секретарь

ФГБУ «НИМЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России

д.м.н., доцент



Иванцов А.О.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный медицинский
исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения
Российской Федерации. Адрес: 197758, г. Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул.
Ленинградская, д. 68, Тел. +78124399555, e-mail center.petrova@niioncologii.ru