

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

Тер-Ованесова Михаила Дмитриевича 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. посвящено оптимизации комбинированного лечения больных операбельным раком желудка с использованием различных режимов цитостатической, таргетной, иммунотерапии и радикальной операции с учётом молекулярно-генетических особенностей опухоли. Рак желудка (РЖ) продолжает входить в число наиболее агрессивных злокачественных новообразований, ежегодно унося более 660 000 жизней и сохраняя статус пятой по значимости причины онкологической смертности в мире. Прогноз заболевания напрямую коррелирует со стадией процесса: если при локализованных формах (стадия IA) пятилетняя относительная выживаемость достигает 90–95%, то при местнораспространённом процессе (стадия III) она снижается до 25–45%. Столь резкий градиент выживаемости обусловлен высокой частотой микрометастазирования, что делает использование одной лишь хирургической техники, даже в объёме радикальной лимфодиссекции D2, недостаточно эффективным и диктует необходимость поиска новых системных подходов. Режим FLOT на сегодняшний день признан «золотым» стандартом периоперационной терапии резектабельного рака желудка, благодаря результатам знакового исследования AIO-FLOT4, которое продемонстрировало его неоспоримое преимущество перед ранее использовавшимся режимом ECF/ECX. Наиболее «слабым местом» данного режима является относительно низкая комплаентность в послеоперационном периоде. Наконец, FLOT демонстрирует ограниченную эффективность при определенных молекулярных подтипах. В последние годы ключевым вектором развития стало внедрение таргетных препаратов и ингибиторов контрольных точек иммунного ответа в периоперационные режимы, что требует глубокого понимания молекулярного ландшафта опухоли каждого конкретного пациента. Для клинической практики в контексте резектабельного рака наиболее критичным является определение статуса MSI, экспрессии HER2/neu и уровня PD-L1 (CPS). Именно эти биомаркеры позволяют отойти от стандартного цитостатического воздействия в пользу биологически обоснованной терапии. Особое место в персонализированном подходе занимает иммунотерапия, направленная на восстановление противоопухолевого иммунитета. Результаты современных исследований, включая MATTERHORN и KEYNOTE-585, подтверждают, что интеграция иммунопрепаратов в периоперационные схемы (например, сочетание с режимом FLOT) значительно повышает частоту достижения полного патоморфологического ответа (pCR). Таргетная терапия также прочно вошла в алгоритмы комбинированного лечения. При выявлении гиперэкспрессии или амплификации HER2/neu, которая встречается у 15–20% больных, обосновано применение анти-HER2 агентов. Исследование PETRARCA показало, что добавление трастузумаба и

пертузумаба к периоперационной химиотерапии FLOT существенно улучшает показатели патоморфологического ответа и способствует снижению стадии заболевания (downstaging) к моменту операции. Концепция переноса всей запланированной системной терапии на предоперационный этап, известная как тотальная неоадьювантная терапия (TNT — Total Neoadjuvant Therapy), представляет собой одну из наиболее обсуждаемых стратегий в лечении резектабельного рака желудка. Основная идея заключается в том, что проведение полного объема химиотерапии (например, всех 8 курсов режима FLOT) до хирургического вмешательства позволяет обеспечить максимальную элиминацию микрометастазов в условиях сохранного кровоснабжения опухоли и оптимального нутритивного статуса пациента. Клинический опыт показывает, что значительная часть больных (до 40–50%) после радикальных операций не могут возобновить адьювантную терапию в положенные сроки из-за послеоперационных осложнений или длительной реабилитации. TNT решает эту проблему, гарантируя получение пациентом полного расчетного объема лекарственного лечения, что критически важно для контроля системного прогрессирования заболевания. Перенос всех курсов терапии на дооперационный этап также служит инструментом оценки биологической агрессивности опухоли *in vivo*. Стратегия TNT не просто меняет последовательность этапов, но и создает платформу для интенсификации лечения именно в тот период, когда пациент наиболее толерантен к терапии, что в конечном итоге направлено на улучшение показателей безрецидивной выживаемости, а комбинированное лечение резектабельного рака желудка сегодня невозможно без предварительного молекулярного профилирования. Тем не менее, эффективность комбинации химиотерапии с таргетными или иммуноонкологическими агентами в периоперационном периоде остается недостаточно изученной областью, характеризующейся противоречивыми данными о влиянии на долгосрочную выживаемость и частоту послеоперационных осложнений. Таким образом, диссертационное исследование Августинович А.В., направленное на комплексный анализ молекулярно-генетических особенностей пациентов с операбельным раком желудка и выбора тактики лечения является актуальной

Научная новизна исследования, полученных результатов и выводов диссертации

Научная новизна исследования заключается в комплексном анализе морфологических и молекулярно-биологических маркеров у пациентов с резектабельным РЖ, включая HER2-статус, PD-L1 и ключевые компоненты сигнального пути АКТ/m-TOR. Впервые на клиническом материале доказано, что отсутствие мутаций в генах-драйверах, таких как *KRAS* и *TP53*, выступает фундаментальным прогностическим фактором достижения полного патоморфоза. Исследование активности экспрессии киназы AMPK и белка LC3B в динамике лечения позволило расширить научные представления о роли аутофагии и метаболических путей в патогенезе и лекарственной резистентности рака желудка.

Впервые проведена всесторонняя оценка безопасности и эффективности тотальной предоперационной терапии (TNT) в сочетании с расширенными радикальными операциями. Доказано, что интенсификация лекарственного воздействия не увеличивает риски хирургического этапа, при этом значительно повышает частоту достижения полного морфологического регресса (TRG1 по Mandard). Установлено, что переход от стандартной схемы FLOT 4+4 к

продолжительному режиму FLOT8 увеличивает долю pCR до 14,7%, а интеграция таргетных и иммунотерапевтических агентов с учетом индивидуального молекулярного профиля позволяет достичь уровня полной регрессии в 30,2% случаев.

Впервые продемонстрировано статистически значимое преимущество персонифицированного подхода в отношении отдаленных результатов лечения. Применение иммуно-таргетной терапии на фоне тотальной неоадьювантной химиотерапии 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%). Полученные данные ($\chi^2=46,5$; $p<0,0001$) научно обосновывают превосходство биологически ориентированной стратегии над эмпирическим назначением цитостатиков. Степень обоснованности научных положений, выводов и практических рекомендаций. Научные положения и выводы обосновываются на достаточном клиническом материале с применением современных методов исследования. Методические приемы, примененные автором, современны, актуальны, а их комплекс полностью соответствует поставленным задачам. Для статистической обработки данных в настоящей работе использовано современное программное обеспечение, а примененные автором статистические методы корректны и подтверждают степень достоверности полученных данных. Результаты исследования наглядно продемонстрированы в рисунках, таблицах и гистологических микрофотографиях. Основные положения диссертации докладывались и обсуждались на ряде научно-практических конференций, в том числе международных.

Степень обоснованности и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций

Диссертационная работа Августинович Александры Владимировны «Персонифицированный подход к комбинированному лечению рака желудка» представляет собой завершённое комплексное исследование, отличающееся высокой степенью методологической строгости, биологической обоснованности и клинической направленности. Достоверность полученных результатов обеспечивается актуальностью поставленных задач, применением современных патоморфологических и молекулярно-генетических методик, использованием репрезентативной выборки и корректных статистических подходов. Научные положения диссертации соответствуют паспорту специальности 3.1.6 Онкология, лучевая терапия и 3.3.3 Патологическая физиология

Цель работы отражает суть проведенного автором исследования, задачи соответствуют поставленной цели. Положения, выносимые на защиту, и выводы, содержащиеся в диссертации, аргументированы и достоверны, выводы являются логическим следствием полученных результатов.

Результаты исследования доложены и обсуждены на научно-практических конференциях различного уровня, что является итогом изучения и личного вклада автора в разработку темы диссертационной работы. Это обусловлено достаточной базой данных, использованием оригинальных подходов изучения молекулярно-биологических и клиничко-морфологических характеристик опухоли, обстоятельным и критическим обоснованием полученных данных и адекватным статистическим анализом.

Представленные данные позволяют заключить, что научные положения и выводы диссертации аргументированы и достоверны. Оригинальность исследования подтверждена 5 патентами РФ на изобретение. По теме работы было опубликовано 16 научных работ, в том числе 16 статьи – в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Российской Федерации для публикации материалов диссертаций на соискание ученой степени доктора медицинских наук. Автореферат полностью отражает основное содержание диссертации, оформлен в соответствии с требованиями п.25 Положения ВАК РФ о порядке присуждении ученых степеней.

Оценка содержания работы, ее завершенность и оформление

Диссертация изложена на 245 страницах машинописного текста, состоит из введения, глав, заключения, выводов, списка сокращений и списка литературы. Работа иллюстрирована 44 таблицами и 34 рисунками. Список литературы содержит 306 источников, из них 65 отечественных и 241 зарубежных. В введении Августинovich А.В. обосновывает актуальность исследования, определяет цель работы и формулирует 11 задач, научную новизну и практическую значимость работы. Цель работы звучит как «Разработать и внедрить в клиническую практику новые схемы комбинированного лечения больных операбельным раком желудка, включающие различные режимы цитостатической, таргетной и иммунотерапии в сочетании с радикальным хирургическим вмешательством, с учетом молекулярно-генетических особенностей опухоли». Поставленные задачи в целом соответствуют цели исследования.

В главе «Обзор литературы» автор демонстрирует глубокое знание научной информации по исследуемой проблеме, подробно описывает эпидемиологию и современные подходы к лечению операбельного рака желудка.

Глава «Материалы и методы» демонстрирует структуру и объем выполненных исследований, включает в себя подробную клиническую характеристику пациентов. В исследование включен 151 больной с морфологически подтвержденной аденокарциномой желудка, со стадией опухолевого процесса $cT>1N$ любоеM0 или cT любоеN+M0, получавшие стационарное лечение в отделении абдоминальной онкологии НИИ онкологии Томского НИМЦ с 2021 по 2024 гг. Рисунки, таблицы, схемы и микрофотографии в полной мере отражают характер изученного материала и демонстрируют результаты проведенного исследования. Полученные автором данные анализируются в главах 3-7. Проведенное исследование представляет собой комплексный сравнительный анализ эффективности персонализированного подхода к лечению рака желудка (РЖ). В рамках третьей главы подробно изучены непосредственные результаты тотальной неоадьювантной терапии (TNT). Основной акцент сделан на анализе профиля токсичности и нежелательных явлений: показано, что пролонгация курсов и добавление таргетных/иммунных агентов сохраняют контролируемый уровень безопасности, позволяя при этом увеличить частоту объективного ответа опухоли. Четвертая глава посвящена хирургическому этапу. В ней доказывается, что проведение интенсивной предоперационной подготовки не ограничивает объем оперативного вмешательства и не повышает уровень послеоперационной летальности или частоту осложнений. Исследование подтверждает возможность выполнения радикальных расширенных операций даже после агрессивных лекарственных режимов, что критически важно для обеспечения чистоты краев

резекции (R0). В пятой главе проводится патоморфологическая оценка эффективности лечения. Основным критерием здесь выступает степень лечебного патоморфоза (TRG по Mandard). Работа демонстрирует, что комбинация тотальной неоадьювантной ХТ с таргетной и иммунотерапией позволяет достичь полного ответа значительно чаще, чем стандартные подходы. Шестая глава представляет фундаментальную часть исследования. В ней изучается динамика молекулярного профиля опухоли под воздействием терапии. Особое внимание уделено экспрессии компонентов сигнального пути АКТ/mTOR и белка LC3B (маркера аутофагии) в зависимости от этиологических факторов, таких как инфицирование *Helicobacter pylori* и вирус Эпштейна-Барр (EBV). Завершающая седьмая глава подводит итог через анализ отдаленных результатов. Исследование устанавливает прямую связь между выбранной схемой лечения (FLOT4+4 vs FLOT8 vs FLOT8+таргет/иммунотерапия) и показателями безрецидивной и общей выживаемости. Доказывается, что персонализация терапии на основе клинικο-морфологических характеристик и молекулярного статуса пациента обеспечивает статистически значимое преимущество, трансформируя непосредственный патоморфологический успех в долгосрочную выживаемость больных. В главе «Заключение» автор проанализировал полученные результаты, используя данные современной научной литературы и сопоставил их с результатами настоящего исследования. По материалам диссертации опубликовано 16 научных работ, в том числе 16 – в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации для опубликования основных научных результатов кандидатских и докторских диссертаций. Получено 5 патентов Российской Федерации на изобретение.

Значимость работы для науки и практики полученных автором диссертации результатов

Результаты, полученные в диссертационном исследовании Августинович А.В., обладают высокой теоретической и практической значимостью. Автором созданы прогностические модели, интегрирующие клинικο-морфологические характеристики и данные молекулярно-генетического анализа, что отражает современную парадигму персонализированной онкологии. Разработанные регрессионные прогностические модели позволяют оценить вероятность неблагоприятного исхода, а также потенциальный эффект от проведения персонализированной химиотерапии.

Замечания

Принципиальных замечаний к работе нет. Материалы диссертации изложены последовательно, в полном соответствии с поставленными задачами. Решение всех задач, аргументированность и обоснованность выводов, вытекающих из изложенных данных, позволяют считать диссертацию завершённой.

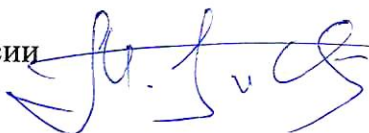
Заключение. Диссертационная работа Августинович Александры Владимировны на тему: «Персонализированный подход к комбинированному лечению рака желудка», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.6 Онкология, лучевая терапия и 3.3.3 Патологическая физиология, является законченной научно-квалифицированной

работой, в которой на основании выполненных автором исследований решена актуальная научно-практическая проблема – разработка и внедрение персонализированного алгоритма комбинированного лечения рака желудка с учетом индивидуального молекулярно-генетического профиля опухоли, которая позволяет достоверно увеличить частоту полных морфологических регрессий и увеличить показатели общей выживаемости больных. 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:

доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой онкологии и лучевой терапии
ФГБОУ ВО Российский Университет Медицины

Минздрава России



Тер-Ованесов Михаил Дмитриевич

«29» мая 2026 г.

Подпись д.м.н., профессора Тер-Ованесова Михаил Дмитриевича заверяю.

Ученый секретарь Ученого совета

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации

доктор медицинских наук, профессор



Раснер Павел Ильич

«29» мая 2026 г.

Контактная информация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Адрес: 127006, г. Москва, ул. Долгоруковская дом 4.
Тел. +7 (495) 609-67-00, email: info@rosunimed.ru, сайт: rosunimed.ru