

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, доцента Каплиевой Ирины Викторовны на диссертационную работу Августинович Александры Владимировны на тему: «Персонифицированный 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 (медицинские науки).

Актуальность темы диссертационной работы и связь с планами развития медицинской науки и здравоохранения

Рак желудка входит в число наиболее распространённых онкологических заболеваний. Среди впервые диагностированных злокачественных новообразований он занимает пятое место в мире и шестое в Российской Федерации. Наибольшие показатели заболеваемости и смертности в России регистрируются в Дальневосточном и Сибирском федеральных округах. Болеют чаще мужчины пожилого возраста. При локализованных формах рака желудка основным методом лечения остаётся хирургическая резекция, которую, как правило, дополняет адъювантная химиотерапия, направленная на элиминацию остаточных опухолевых клеток и снижение риска рецидива. С 2010 по 2023 год в нашей стране отмечено снижение заболеваемости раком желудка примерно на 31%, а смертности – более чем на 43%. Улучшение эпидемиологических показателей связывают с внедрением мультимодальных подходов к терапии, прогресс в которых обусловлен углублённым изучением молекулярных механизмов канцерогенеза и переходом к принципам прецизионной медицины. Тем не менее, оптимизация противоопухолевого лечения у этой категории пациентов остаётся приоритетной клинической задачей.

На совершенствование терапии резектабельного рака желудка путем разработки и клинической адаптации комплексных протоколов, сочетающих

хирургию с современными видами системного лечения, и направлено диссертационное исследование Августинович Александры Владимировны, которое полностью соответствует стратегическим задачам государственной политики Российской Федерации в сфере здравоохранения, а именно, планам реализации федерального проекта «Борьба с онкологическими заболеваниями», входящего в национальный проект «Здравоохранение», за счет улучшения непосредственных и отдалённых результатов при локализованном раке желудка.

Научная новизна исследования, полученных результатов и выводов диссертации

Научная новизна исследования заключается в переносе всего курса стандартной полихимиотерапии по схеме FLOT (4+4) на дооперационной этап, что позволило существенно повысить приверженность больных раком желудка к лечению и обеспечить проведение всех запланированных курсов полихимиотерапии в полном объёме у подавляющего большинства пациентов. У части больных тотальная предоперационная полихимиотерапия была модифицирована путём добавления к стандартной схеме иммунотерапевтических или таргетных препаратов, подбор которых определялся молекулярным профилем опухоли. Результаты подтвердили клиническую безопасность и терапевтическую целесообразность такого подхода при раке желудка, экспрессирующим Her2neu или PD-L1 (по данным ИГХ). Благодаря предложенной тактике доля пациентов с полной морфологической регрессией опухоли перед операцией достигла 30,2 %, при этом отмечено значительное улучшение результатов лечения.

Впервые проведен комплексный молекулярно-генетический анализ опухолевой ткани локализованного рака желудка во взаимосвязи с типом полихимиотерапии, эффективностью лечения, молекулярным статусом опухоли (HER2/neu, PD-L1), инфицированностью *H. pylori* и вирусом

Эпштейн-Барр (ВЭБ). Оценена экспрессия показателей, участвующих в ангиогенезе, регуляции клеточного цикла, метаболизма, воспалении и иммунном ответе. На основании полученных данных впервые разработан персонафицированный алгоритм комбинированного лечения пациентов с резектабельным раком желудка, а также создана логистическая модель для прогнозирования эффективности неoadъювантной полихимиотерапии у этой категории больных.

Новизна проведённого исследования подтверждена выдачей пяти патентов Российской Федерации, три из которых относятся к новым способам лечения рака желудка.

Степень обоснованности и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Обоснованность научных положений и выводов, сформулированных в диссертации, обеспечена комплексным подходом, включающим проспективный набор пациентов с верифицированным диагнозом рака желудка T2-4N0-3M0, по гистологическому строению – аденокарциномой; корректным дизайном клинической части исследования; использованием необходимого спектра лабораторно-инструментальных методов исследования для мониторингирования эффективности и токсичности лечения; стандартизированной оценкой молекулярных маркеров (ИГХ, ПЦР и др.) и применением валидированных статистических методов анализа с использованием программных пакетов IBM SPSS Statistics 24.0 и GraphPad Prism 10.0. Критерии включения и исключения пациентов четко определены, группы пациентов, входящих в исследование, сопоставимы по возрасту, полу и основным клинико-морфологическим характеристикам. Отобранные для изучения показатели соответствуют современному уровню науки, позволяют решить поставленные задачи и раскрыть цель работы. Полученные результаты воспроизводимы, согласуются с данными других клинических

исследований и не противоречат современным представлениям о патогенезе рака желудка. Изложение материала характеризуется логичностью и последовательностью. При интерпретации результатов автор опирается на актуальные научные публикации последних лет. Выводы диссертации представляют собой обобщение результатов. Практические рекомендации логически вытекают из выявленных закономерностей и основаны на анализе клинических исходов у конкретной когорты пациентов. Таким образом, степень обоснованности научных положений, выводов и практических рекомендаций, представленных в диссертации, является достаточно высокой и не вызывает сомнений.

Достоверность результатов исследования подтверждена стандартизацией лабораторных методов, корректной статистической обработкой результатов с использованием современного программного обеспечения, репрезентативным объемом выборки (151 пациент с верифицированным раком желудка), достаточным для выявления статистически значимых различий, и всесторонним критическим анализом полученных данных.

Оценка содержания работы, ее завершенность и оформление

Диссертационная работа изложена на 245 страницах машинописного текста, построена по традиционному плану и включает введение, обзор литературы, характеристику материала и методов исследования, пять глав результатов собственных исследований, заключение, выводы, практические рекомендации, список сокращений, библиографический список, состоящий из 306 источников, в том числе 65 отечественных и 241 зарубежных, из которых преобладающее большинство датировано последними 10 годами. Работа иллюстрирована 44 таблицами и 34 рисунками.

Во **введении** автор обосновывает актуальность исследования; чётко формулирует цель работы; ставит 11 конкретных задач, решение которых

обеспечивает достижение поставленной цели, раскрывает научную новизну, теоретическую и практическую значимость работы; представляет методологию и методы исследования; излагает научные положения, которые выносит на защиту; определяет пункты соответствия диссертации паспорту научных специальностей 3.1.6. Онкология, лучевая терапия и 3.3.3. Патологическая физиология; характеризует публикационную активность по теме исследования и личный вклад, а также подтверждает факт внедрения результатов диссертационного исследования в рутинную практику отделения абдоминальной онкологии НИИ онкологии Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук.

В **1-й главе** проведён обзор современного состояния проблемы. Автор отмечает высокую распространённость рака желудка, детально анализирует его патогенетические аспекты, клиническую значимость ряда биологических маркеров, которые позволили внедрить в схемы лечения таргетную терапию и иммунотерапию. Подробно описывает хирургические способы лечения локализованного рака желудка, а также лекарственную терапию, делая акцент на нецелесообразности применения химиотерапии в адъювантном режиме. Обзорная часть отличается логичной структурой и соответствует стандартам академического изложения.

Во **2-й главе** подробно описан дизайн клинической части исследования, представлены характеристики когорты пациентов, а также использованные диагностические протоколы и методы лечения, включая хирургическое вмешательство и различные схемы цитостатической терапии. Продемонстрировано распределение пациентов по экспрессии ИГХ-маркеров (HER2/neu, PD-L1), что позволило разделить 2-ю основную группу на две подгруппы и обосновать применение таргетной или иммунной терапии. Описаны критерии оценки непосредственной и отдалённой эффективности комбинированного лечения. Отдельное внимание уделено молекулярно-генетическим исследованиям, включая детекцию ДНК *H. pylori* и ВЭБ,

анализ белков, ассоциированных с аутофагией, а также таргетное секвенирование генов в опухолевой ткани желудка. Все исследования выполнены с использованием современных валидированных методик патоморфологического и молекулярно-генетического профилирования. Интерпретация результатов проведена с применением корректных статистических методов.

В **3-й главе** представлен анализ непосредственных результатов тотальной предоперационной терапии. Описаны нежелательные явления: гематологическая, гастроинтестинальная и гепатологическая токсичность лёгкой степени, а также периферическая полинейропатия, характерные для всех групп. В группе неоадьювантной терапии зафиксированы редкие (<3 случаев) реакции: стоматиты, мукозиты I–II степени, пульмониты и аллергия. По данным КТ и эндоскопии, неоадьювантная химиотерапия обеспечила двукратное увеличение частичных ответов по сравнению с группой без полного предоперационного курса. Однако у одного пациента из 1-й группы выявлено прогрессирование заболевания, что требует дальнейшего изучения факторов, определяющих резистентность опухоли к лечению.

В **4-й главе** представлены объёмы и способы оперативных вмешательств, проанализированы послеоперационная летальность и частота осложнений. Установлено, что двукратное увеличение объёма дренажного отделяемого наблюдалось только у пациентов 2-й группы, что автор связывает с иммунотерапией. Частота послеоперационных осложнений была сопоставима во всех группах. Однако летальный исход вследствие острого колита с перфорацией язвы толстой кишки зарегистрирован только в одной из трёх групп, получавших полихимиотерапию, — во 2-й. Ещё два смертельных исхода отмечены в группе пациентов, оперированных без предшествующей химиотерапии. В **5-й главе** автор показал, что наилучший локальный контроль по критерию T и степень лечебного патоморфоза по классификации Mandard A.M. были достигнуты во 2-й основной группе,

тогда как оценка критерия N выявила одинаково благоприятные результаты в обеих группах с неoadьювантным лечением.

В 6-й главе раскрыты молекулярные механизмы эффективности неoadьювантной полихимиотерапии. Показано, что успешный ответ во 2-й основной группе ассоциирован с дефицитом 4EBP1, накоплением карбоангидразы 9 и VEGF; во всех основных группах – с индукцией аутофагии (повышение Beclin-1) и отсутствием мутаций в генах *KRAS*, *PIK3CA*, *TP53*, *ERBB2*, *MAPK*, *SMAD4* и *CTNNB1*. Интересно, что опухоли с исходно высокой экспрессией mTOR и 4EBP1, вопреки ожиданиям, демонстрировали лучший патоморфологический регресс, возможно, за счёт большего резерва AMPK. Разработана прогностическая модель на основе экспрессии PD-L1 и PDK1 по данным ПЦР-исследования (чувствительность 96%, специфичность 60%), пригодная для скринингового применения. Интеграция неoadьювантной полихимиотерапии, персонифицированного выбора терапии и хирургии признана наиболее эффективной стратегией у пациентов с локализованным раком желудка. В 7-й главе показано улучшение общей и безрецидивной трёхлетней выживаемости в группах с неoadьювантным лечением.

В заключительной части работы автор сопоставляет полученные данные с современными исследованиями, что формирует теоретическую основу для внедрения персонализированных алгоритмов комбинированного лечения рака желудка и обосновывает их клиническую целесообразность. Выводы и практические рекомендации логично вытекают из поставленных цели и задач, а также подтверждаются результатами исследования.

Автореферат адекватно отражает содержание диссертации, представляя её ключевые положения и основные результаты.

Значимость работы для науки и практики полученных автором диссертации результатов

Практическая значимость работы заключается в разработке и внедрении в клиническую практику персонализированных алгоритмов комбинированного лечения больных резектабельным раком желудка, основанных на учёте молекулярно-генетических и клинико-морфологических особенностей опухолей. Алгоритмы предусматривают проведение тотальной предоперационной лекарственной терапии с возможным включением иммунных и таргетных препаратов в зависимости от молекулярных особенностей опухоли и факторов прогноза. Определён профиль токсичности предложенных режимов, а также сформулированы критерии отбора пациентов, что позволяет повысить безопасность и обоснованность применения данного подхода в клинической практике.

Теоретическая значимость исследования определяется тем, что диссертант изучает механизмы, лежащие в основе различной эффективности предложенных режимов лечения. В частности, исследованы процессы аутофагии, которые могут способствовать формированию резистентности опухоли к лечению и прогрессированию заболевания. Особое значение приобретает углублённое изучение компонентов сигнального каскада АКТ/mTOR. Идентификация новых биомаркеров в этом сигнальном пути открывает перспективы для прогнозирования эффективности разработанных схем лечения.

Полнота изложения основных результатов диссертации в научной печати

Результаты диссертационного исследования опубликованы в 43 научных работах, включая 16 статей в журналах, рекомендованных ВАК. Материалы работы доложены на 12-и научно-практических конференциях

разного уровня. Научная новизна и практическая значимость разработок подтверждены 5 патентами Российской Федерации на изобретение.

Замечания

В ходе анализа диссертационной работы выявлен ряд замечаний технического и редакционного характера. В работе приведён только дизайн клинической части, что затрудняет понимание принципа формирования групп на других этапах исследования. Упоминание «нормальной ткани» не сопровождается разъяснением её локализации, способа получения и на каких этапах исследования она использовалась. В большинстве подразделов главы 6 группы пациентов, получавших неoadъювантное лечение, объединены в одну, что не позволяет дифференцировать механизмы действия различных терапевтических подходов. В ряде таблиц отмечены неточности: наблюдается несогласованность числовых значений, некорректная расстановка обозначений статистической значимости и недостаточная детализация их описания в примечаниях. Кроме того, в отдельных случаях при значениях $p = 0,051-1,0$ диссертант интерпретирует результаты как статистически значимые, тогда как такие величины указывают лишь на тенденцию к значимости, а не на достоверные различия. Отмечены нарушения в оформлении библиографических ссылок: в ряде случаев ссылки отсутствуют либо оформлены не в соответствии с требованиями ГОСТа. Также в работе не приведены ссылки на собственные публикации, выполненные по материалам данного исследования. В тексте диссертации и автореферата отсутствует раздел «Перспективы дальнейшей разработки темы», выявлены терминологические неточности и опечатки, а также орфографические, пунктуационные, грамматические и стилистические ошибки.

Все перечисленные замечания не снижают высокой научной ценности диссертационного исследования, его новизны, практической значимости.

Принципиальных замечаний к содержанию и оформлению диссертации нет. Тем не менее, в рамках дискуссии хотелось бы получить ответы на следующие вопросы:

1. Согласно 2-му положению и 8-му выводу, пациенты без значимых мутаций лучше отвечали на лечение. Свидетельствует ли это о независимости ответа от способа терапии или закономерность характерна только для определённой группы больных?

2. В послеоперационном периоде объём отделяемого по дренажам во 2-й основной группе был в 2 раза больше, чем в других группах. Проводилось ли изучение иных характеристик отделяемого, в частности, его микробиологического состава?

3. В разделе «Материал и методы» указано, что пациенты проходили комплексное кардиологическое обследование (ЭКГ, ЭхоКГ, консультация терапевта). Учитывая кардиотоксичность трастузумаба, уточните: проводилось ли дополнительное кардиологическое обследование на этапах лечения до операции? Если да – как часто, какие методы использовались, фиксировались ли проявления кардиотоксичности?

4. В какой подгруппе 2 группы встречались стоматиты и мукозиты?

5. Самая большая медиана экспрессии GSK-3 β в опухоли до и после лечения была выявлена у пациентов, получивших полихимиотерапию по схеме FLOT (4+4), что, по мнению диссертанта могло свидетельствовать о более агрессивном характере рака желудка в этой группе. Однако самое большое значение этого показателя было отмечено в 1-й группе после лечения – 299,65 у.е. Получается, что по крайней мере у одного пациента 1-й группы на фоне лечения опухоль становилась ещё более агрессивной, чем в 3-й группе?

6. Как Вы можете объяснить увеличение экспрессии VEGF и CAIX в ткани рака желудка только у пациентов 2-й группы? Отличалась ли экспрессия этих факторов в зависимости от применяемой терапии?

7. Отмечено, что во 2-й основной группе умерла одна пациентка от острого колита с перфоративной язвой толстой кишки и развитием разлитого калового перитонита. Какую терапию она получала – таргетную или иммунную?

8. Сколько пациентов в каждой клинической группе было инфицировано *H. pylori* и/или ВЭБ? В какой клинической группе (группах) зафиксированы случаи одновременного инфицирования обоими агентами?

9. Установлено, что мутации *KRAS* (chr12:g.25398284C>T), *ERBB2*, *SMAD4* и *CTNNB* встречались только при стабилизации процесса. В какую/какие клиническую(ие) группу(ы) входили такие пациенты?

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Августинович Александры Владимировны «Персонализированный подход к комбинированному лечению рака желудка», представленная на соискание учёной степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.6. Онкология, лучевая терапия и 3.3.3. Патологическая физиология, является самостоятельной, законченной научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная научная задача: улучшение непосредственных и отдалённых результатов пациентов с локализованным раком желудка. По своей актуальности, объёму выполненных исследований, научно-практической значимости полученных результатов диссертационная работа полностью соответствует требованиям пунктов 9–14 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утверждённого Постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 г. (в последней редакции Постановления Правительства Российской Федерации №1382 от 16.10.2024), предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени доктора наук, а её автор, Августинович Александра Владимировна заслуживает присуждения искомой степени доктора медицинских наук по

специальностям 3.1.6. Онкология, лучевая терапия и 3.3.3. Патологическая физиология.

Официальный оппонент:

Заведующий испытательным лабораторным центром

ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России,

доктор медицинских наук, доцент Жу- Каплиева И.В.

«17» июля 2026 г.

Подпись д.м.н., доцента Каплиевой Ирины Викторовны «заверяю»

Ученый секретарь

ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России,

доктор биологических наук, профессор Дженкова Е.А.

Контактная информация:

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России)

Адрес: 344037, Российская Федерация, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я Линия, 63.

Телефон: +7(863)2001000, +7(863)3000200

Интернет-сайт: <https://www.mioi.ru>, E-mail: mioi@list.ru