# ОТЗЫВ

**официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора, ведущего научного сотрудника научно-клинического отдела государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Московский многопрофильный научно-клинический центр им. С.П. Боткина» Департамента здравоохранения города Москвы Титова Константина Сергеевича на диссертационную работу Бесовой Наталии Сергеевны на тему: «Персонализация тактики лечения пациентов с диссеминированным раком желудка», представленную к защите в диссертационный совет 21.1.034.01, созданный на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия (медицинские науки).**

## Актуальность темы диссертации

Лечение пациентов с диссеминированным раком желудка является одной из самых актуальных проблем современной онкологии. Хирургическое вмешательство является основным методом лечения резектабельных форм рака желудка, однако на момент первичной диагностики примерно у 40% пациентов выявляются отдаленные метастазы и после радикального лечения у 30–50% развивается прогрессирование болезни, когда основным методом лечения является лекарственная терапия. В последние годы она претерпела значительные изменения за счет внедрения таргетной и иммунотерапии в комбинации с химиотерапией для лечения отдельных подгрупп пациентов. Однако результаты выживаемости при РЖ остаются неудовлетворительными. Химиотерапия остается основным компонентом современной лекарственной терапии, однако выбор режимов химиотерапии 1-й линии ограничен, стандартом являются платино-фторпиримидиновые дуплеты с медианой общей выживаемости (мОВ) редко превышающей 12 мес. по данным рандомизированных исследований. Превосходящая эффективность триплетов с доцетакселом дискутабельна,

очевидно, их назначение предпочтительно у определенной подгруппы больных. Альтернативные триплеты, например, с иринотеканом почти не исследованы.

Таргетная терапия ограничена раком желудка с гиперэкспрессией белка HER2/neu, которая встречается примерно в 15% случаев. Полноценная информация о необходимости интенсификации 1-й линии химиотерапии в комбинации с трастузумабом отсутствует.

Иммунотерапия высоко эффективна при наличии в опухоли микросателлитной нестабильности, которая при раке желудка встречается в 5% опухолей.

Открытым остается вопрос о целесообразности выполнения хирургического этапа лечения при раке желудка IV стадии, решения данной проблемы еще не найдено, о чем свидетельствуют негативные результаты исследования RENAISSANCE. Особое значение в связи с этим приобретает поиск эффективных прогностических биомаркеров.

Еще одной актуальной проблемой является оптимизация назначения 2-й линии лечения. По данным рандомизированных исследований наиболее эффективной схемой 2-й линии является комбинация паклитаксела с ингибитором неоангиогенеза - рамуцирумабом. Однако, «элитарность» выборки включенных в исследование пациентов не отражает реальную структуру больных рутинной клинической практики и практическую возможность достижения доложенных результатов. В связи с этим приветствуются данные рутинной клинической практики, полученные в многоцентровых наблюдательных исследованиях, и анализ полученных результатов.

При других опухолях желудочно-кишечного тракта с ограниченным числом активных противоопухолевых препаратов хорошо зарекомендовал себя еще один лечебный подход – возврат к ранее эффективному режиму при прогрессировании заболевания - реинтродукция. По неясным причинам тактика реинтродукции почти не изучена при раке желудка. Однако, способность пациентов сохранять удовлетворительное состояние в результате проведенной комбинированной

химиотерапии наряду с ограниченным спектром активных препаратов делает изучение данного подхода актуальным.

Все вышеизложенное и определяет актуальность исследования, подчеркивает его новизну и практическую значимость предлагаемых решений.

**Научная новизна**

Новизна диссертации обусловлена исследованием и предлагаемым решением актуальных проблем лечения диссеминированного рака желудка с выделением групп пациентов, для которых эти решения применимы.

Впервые в России при HER-негативном диссеминированном раке желудка в 1-й линии лекарственного лечения на большой популяции пациентов:

- показана эффективность 3-х компонентных режимов FOLFIRINOX (у 139 пациентов медиана выживаемости без прогрессирования = мВБП – 8,33 мес., медиана общей выживаемости = мОВ – 13,7 мес., 1-годичная выживаемость 53,2%) и FLOT (у 127 пациентов мВБП – 7,13 мес., мОВ – 11,73 мес., 1-годичная ОВ– 43,3%)

- выявлена превосходящая эффективность триплетов по сравнению с дуплетами (у 137 больных мВБП– 4,87 мес. мОВ – 8,5 мес.), что подтверждено при проведении сравнительного анализа методом PSM.

- определены показания к назначению каждого из данных режимов.

При HER2-позитивном диссеминированном раке желудка впервые показана нецелесообразность эскалации режима химиотерапии в комбинации с трастузумабом с двухкомпонентного до трехкомпонентного, учитывая их равную эффективность, полученную при сравнительном анализе: ЧОО – 51,6 и 67,5% [p=0,165], мВБП – 11,07 и 10,32 мес. [ОР 1,09 (0,59-2,04); p = 0,775], мОВ – 27,23 и 23,53 мес. [ОР 1,39, (0,73-2,65); p = 0,596], соответственно.

По результатам поисковых исследований собственного клинического материала обоснованы рациональные тактические подходы к лечению определенных подгрупп пациентов:

- для пациентов с олигометастатической болезнью определены критерии для проведения конверсионной хирургии с достижением мОВ - 52,37 мес.:

эффективная химиотерапия с достижением полного клинико-рентгенологического регресса отдаленных метастазов с сохранением достигнутого эффекта на протяжении не менее 3,5 месяцев после ее окончания и возможности полного удаления всех опухолевых проявлений;

- возможность реинтродукции эффективного режима первой линии при прогрессировании процесса более чем через 4,12 месяца после окончания химиотерапии 1-й линии с достижением мОВ 33,67 мес.;

- равная эффективность рамуцирумаба в комбинации с паклитакселом или с режимом FOLFIRI, что позволяет применять рамуцирумаб вне зависимости от наличия полинейропатии;

- возможность эффективного назначения паклитаксела с рамуцирумабом при клинических признаках резистентности к доцетакселу;

Проведенное поисковое исследование диссеминированных опухолевых клеток в костном мозге впервые показало их наличие у преобладающего числа больных - 65,1% на момент начала лечения, подтвердило негативное влияние на общую выживаемость (мОВ 22,5 мес. при их отсутствии и 11,67 мес. при их наличии), выявило их динамическое изменение на фоне химиотерапии и ассоциацию с общей выживаемостью.

## Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций

Диссертационная работа Бесовой Н.С. выполнена на высоком методическом уровне с применением современных методов планирования исследования, оценки и анализа полученных результатов, соответствующих поставленным задачам. Большой объем клинических наблюдений, составивший 582 пациента, рациональное формирование групп исследования, четкое следование критериям включения/невключения подтверждают достоверность полученных диссертантом результатов. Глубокий и всесторонний статистический анализ данных с применением современных статистических методов делают убедительными

полученные результаты, полностью обосновывают основные положения работы и следующие из нее выводы и практические рекомендации.

Полученные результаты изложены диссертантом в полном объеме в основных положениях, выносимых на защиту, выводах и практических рекомендациях. Выводы и практические рекомендации органично вытекают из проведенных исследований, соответствуют выдвинутым положениям и полученным результатам, их обоснованность не вызывает сомнений.

**Значимость диссертационной работы для науки и клинической практики**

Полученные в работе результаты имеют несомненное научно-практическое значение.

Разработка дифференцированного подхода к назначению 3-х компонентных и 2-х компонентных режимов химиотерапии позволяет персонализировать первую линию химиотерапии, достигая наибольшего эффекта лечения без излишней токсичности.

Определение рациональных показаний к применению хирургического метода после эффективной химиотерапии у ряда больных раком желудка IV стадии способствует увеличению выживаемости и позволяет избегать выполнения бесполезных оперативных вмешательств, сопровождающихся последующим снижением качества жизни пациентов и ухудшением переносимости дальнейшей лекарственной терапии.

Предлагаемая тактика реинтродукции режима предыдущей линии, положения об эффективности рамуцирумаба с паклитакселом при клинических признаках резистентности к доцетаксел-содержащей химиотерапии и равной эффективности рамуцирумаба в комбинации с паклитакселом или режимом FOLFIRI расширяют возможности лекарственной терапии 2-й линии, увеличивая число пациентов, которым она может быть назначена.

Предложенный алгоритм выбора химиотерапии 1-й линии при HER2-негативном диссеминированном раке желудка, нецелесообразность при HER2-

позитивном диссеминированном раке желудка эскалации режима химиотерапии при комбинации с трастузумабом до трехкомпонентного, показания к хирургическому лечению и реинтродукции, алгоритм оптимального выбора режима лекарственной терапии 2-й линии внедрены в клиническую практику НИИ клинической онкологии им. академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, в учебно-педагогическую деятельность кафедры онкологии и онкохирургии Научно-образовательного института клинической медицины им. Н. А. Семашко (Российский университет медицины), активно используются в лекциях для студентов, ординаторов, а также практикующих врачей на циклах повышения квалификации.

Положения о показаниях к назначению триплетов в 1-й линии лечения пациентов с диссеминированным раком желудка, реинтродукции режима 1-й линии, назначении комбинации рамуцирумаба с режимом FOLFIRI как равноправной комбинации 2-й линии внесены в клинические рекомендации по раку желудка, одобренные Министерством здравоохранения Российской Федерации в 2020г. (https://legalacts.ru/doc/klinicheskie-rekomendatsii-rak-zheludka-utv-minzdravom-rossii_1/), в практические рекомендации по лечению рака желудка Общероссийской общественной организации «Российское общество клинической онкологии» в 2021 г. (DOI:10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-21).

**Оценка содержания и завершённости**

Диссертационная работа Бесовой Наталии Сергеевны построена по традиционному плану, изложена на 332 страницах, состоит из введения, 8 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы, содержащего 67 таблиц и 22 рисунка.

**Во введении** автором подробно обоснована актуальность темы диссертации и обозначены нерешенные и дискуссионные проблемы.

Целью исследования является увеличение выживаемости больных диссеминированной аденокарциномой желудка и пищеводно-желудочного

перехода на основе разработки новых лекарственных режимов и совершенствования персонализированной тактики лечения.

Корректно и четко сформулировано 7 задач, отражающих пути достижения поставленной цели.

Автором продемонстрирована научная новизна, теоретическая и практическая значимость полученных результатов, представлена методология и методы исследования, изложены положения, выносимые на защиту, указана структура и объем диссертации, обоснована достоверность полученных данных, которые полностью освещены в представленных публикациях и докладах, дана информация о практическом внедрении полученных результатов и апробации диссертационного исследования,

**ГЛАВА 1. Обзор литературы** написана хорошим и доступным литературным языком. Автором подробно проанализирован обширный литературный материал (26 отечественных и 467 иностранных источника). использованы современные и актуальные источники, которые позволяют представить широкую палитру различных научных мнений и подходов к изучаемой проблеме. В историческом развитии представлено как общее состояние проблемы, так и существующие конкретные опции и перспективные тенденции в лечении пациентов с диссеминированным раком желудка с акцентом на нерешенные проблемы, которым посвящена данная диссертация.

Несомненным достоинством обзора литературы является критическое осмысление автором имеющегося мирового опыта, глубина и объем тщательно проанализированного материала, изложенного ясно и четко.

**ГЛАВА 2. Материалы и методы** выдержана в строгом научном формате и закладывает фундамент достоверности всей работы. Дает ясную информацию о дизайне исследования, четко прописаны критерии включения и невключения пациентов для проспективных и ретроспективных частей исследования. В методах лечения приведены полные схемы режимов (FOLFIRINOX, FLOT, mFOLFOX6, XELOX, дуплеты с трастузумабом, рамуцирумаб с паклитакселом и

FOLFIRI) и план лечения с указанием специфических особенностей для конкретных групп пациентов.

В работе использованы современные стандартизованные критерии оценки эффективности (RECIST 1.1) и токсичности (NCI CTC AE v.4.0) лечения, HER2-позитивности опухоли, кроме того, даны основные критерии оценки результатов лечения и их определение.

Для трасляционной части исследования диссеминированных опухолевых клеток в костном мозге пациентов представлена методика забора костного мозга и критерии его оценки.

Статистическая обработка данных выполнена на современном уровне. Ключевое преимущество данного исследования — применение метода псевдорандомизации (Propensity Score Matching, PSM) для сравнительного анализа нерандомизированных групп, что повышает доверие к полученным результатам. Автор также корректно применяет регрессионную модель Кокса и ROC-анализ для нахождения пороговых значений прогностических факторов.

Отмечено также, что для каждой группы исследования в соответствующих главах отдельно представлены дополнительные специфические критерии включения/невключения, особенности обследования и статистической обработки данных.

**ГЛАВА 3. Результаты исследования эффективности трехкомпонентных и двухкомпонентных режимов химиотерапии в первой линии лечения больных HER2-негативным диссеминированным раком желудка** – самая значимая глава, представляет собой результаты проспективных исследований эффективности терхкомпонентных режимов FOLFIRINOX и FLOT в рамках исследований II фазы и их ретроспективный сравнительный анализ с эффективностью платино-фторпиримидиновых дуплетов в качестве контрольной группы, в которую включены как ретроспективно, так и проспективно набранные данные. В подразделе материалы и методы для исследований II фазы прописана первичная конечная точка (1-годичная общая выживаемость для каждого из триплетов) и статистическая гипотеза с расчетом необходимого объема выборки

для каждого из режимов, представлена методика проведения PSM анализа с общей выживаемостью в качестве первичной конечной точки, соответствующая статистическая гипотеза и расчет объема выборок для попарного сравнения.

Наиболее высокая эффективность получена при режиме FOLFIRINOX у 139 больных (медиана общей выживаемости=мОВ - 13,7 мес., 1-годичная выживаемость – 53,2%, медиана выживаемости без прогрессирования=мВБП - 8,33 мес., ЧОО - 49,7% при низкой частоте прогрессирования - 7,9%). что сопоставимо с лучшими мировыми данными, полученными при гораздо меньшем объеме выборки (11–63 пациента в литературе). Данное исследование является наиболее крупным из подобных исследований, представленных в литературе.

Эффективность режима FLOT скромнее: мОВ - 11,73 мес., 1-годичная выживаемость – 43,3%, мВБП – 7,13 мес., ЧОО - 34,7%.

Наиболее низкой была эффективность дуплетов: мОВ 8,8 мес., 1-годичная выживаемость – 19,0%, мВБП – 4,87 мес., ЧОО - 31,4%.

При сравнительном анализе эффективности триплетов и дуплетов показано статистически значимое превосходство обоих триплетов по ОВ, при $p<0,001$, что подтверждено PSM-анализом.

Сравнительный PSM анализ эффективности FOLFIRINOX и FLOT не выявил преимуществ ни одного из режимов ни по ОВ (ОР 1,25, 95%ДИ 0,93–1,69; $p=0,14$), ни по ВБП (ОР 1,18, 95%ДИ 0,86–1,63; $p=0,309$), что является крайне важным клиническим выводом, разрушающим догму о безусловном превосходстве FLOT.

На основе подгруппового анализа автор выделил четкие критерии для предпочтительного назначения дуплетов (ECOG 2, пожилой возраст, низкая степень злокачественности, наличие более 2 зон метастазирования).

Исследование эффективности химиотерапии первой линии с определением показаний к назначению каждого из режимов является несомненным достоинством диссертации и делает работу завершенной.

Осознавая ретроспективный одноцентровой характер сравнительного исследования автор информирует об организованном и законченном в России

рандомизированном исследование III фазы по сравнению эффективности и переносимости режима FOLFIRINOX и FOLFOX в первой линии лечения при диссеминированном раке желудка, итоговые результаты которого ожидаются в ближайшее время.

**ГЛАВА 4. Отдаленные результаты лечения трастузумабом в комбинации с триплетами или дуплетами в первой линии химиотерапии пациентов с HER2-позитивным диссеминированным раком желудка** построена на анализе лечения 73 пациентов. Автор проверяет гипотезу о целесообразности эскалации режима химиотерапии при добавлении трастузумаба.

В результате исследования выявлено отсутствие статистически значимых преимуществ комбинации трастузумаба с химиотерапевтическим триплетом по сравнению с дуплетом в комбинации с трастузумабом как по ВБП (ОР 1,09, p = 0,775), так и по ОВ (ОР 1,39, p = 0,596). ЧОО также не различалась (51,6% vs 67,5%, p=0,165) и это один из самых важных практических выводов диссертации. Он позволяет отказаться от неоправданно токсичных триплетов при HER2-позитивном раке желудка, снижая затраты на лечение и улучшая профиль безопасности без потери эффективности.

Исследование носит ретроспективный характер, группы относительно малочисленны (n=33 и n=40). Однако результаты хорошо коррелируют с данными мета-анализа Ter Veer et al. (2018), что повышает доверие к выводам автора.

**В ГЛАВЕ 5** изучение частота и клиническое значение выявления диссеминированных опухолевых клеток в костном мозге пациентов с диссеминированным раком желудка – это поисковое трансляционное исследование на 43 пациентах, изложенное на 13 страницах (с 208 по 220).

В результате проведенного исследования автор впервые в России показал, что при диссеминированном раке желудка наличие диссеминированных опухолевых клеток в костном мозге выявляется у 65,1% больных. Их исходное наличие ассоциировано с худшей общей и беспрогрессивной выживаемостью.

Еще более важным является анализ динамики: персистенция или появление диссеминированных опухолевых клеток в костном мозге больных на фоне

лечения является крайне неблагоприятным прогностическим признаком, в то время как их элиминация коррелирует с улучшением выживаемости.

Учитывая малую выборку, особенно для анализа подгрупп динамики (n=32), можно говорить лишь о тенденциях и требует обязательного подтверждения на большей когорте. На это указывает и сам автор в обсуждении главы.

Не ясно, был ли этот биомаркер клинически полезен для изменения тактики лечения до прогрессирования, или же он лишь ретроспективно описывает агрессивность процесса. Но несмотря на это, глава обладает несомненной научной новизной.

**ГЛАВА 6. Результаты конверсионного лечения больных раком желудка IV стадии** посвящена 55 пациентам, получившим комбинированное лечение (ХТ + NED-операция). Полученные результаты впечатляют: мОВ 29,33 мес. (95% ДИ 21,249–37,411) при 1-годичной выживаемости 85,5%.

В настоящее время конверсионное лечение – одна из актуальнейших нерешенных проблем онкологии, по поводу которой проводятся активные дебаты в научной литературе, высказываются различные точки зрения, продолжается поиск оптимальных показаний и оптимального объема и последовательности комбинированного лечения.

Ключевым научным вкладом автора является выделение нового критерия отбора на хирургическое лечение - интервала времени от окончания ХТ до операции (контрольный интервал стойкости достигнутого эффекта) и определение его порогового значения путем ROC-анализа — 3,4 мес. Автор доказал, что в случае проведения эффективной химиотерапии и выполнении оперативного пособия на фоне отсутствия прогрессирования заболевания более чем через 3,4 месяца ОВ пациентов статистически значимо выше (медианы ОВ 52,37 мес. против 27,33 мес.). Это абсолютно новый и патогенетически обоснованный критерий, позволяющий отобрать действительно чувствительную к терапии группу больных для хирургии.

Высокая частота операций NED (96,3%) указывает на тщательный отбор пациентов для хирургического лечения, однако 49,1% пациентов имели

перстневидно-клеточный рак, который, как показал многофакторный анализ, является независимым фактором неблагоприятного прогноза (ОР 0,188).

Возможно, именно этим объясняются неудовлетворительные показатели бессобытийной выживаемости (9,8 мес.) в группе.

**ГЛАВА 7. Изучение эффективности реинтродукции режима первой линии химиотерапии во второй при диссеминированном раке желудка.**

В ней изучалась тактика повторного назначения эффективного режима 1-й линии химиотерапии после длительного интервала наблюдения исследована на 48 пациентах. Автор методом ROC-анализа определил пороговое значение интервала без лечения и прогрессирования процесса — 4,12 мес. При соблюдении этого критерия реинтродукция демонстрирует высокую эффективность (ЧОО ~48%, медиана общей выживаемости от начала 1-й линии - 31,3 мес., от начала реинтродукции –13,47 мес.), что значительно превосходит стандартные результаты монотерапии 2-й линии (мОВ 5,2–9,5 мес. по данным литературы) и соответствует результатам наиболее эффективной лекарственной терапии 2-й линии (мОВ при паклитакселе с рамуцирумабом 9,6 мес.). Тактика рекомендована для конкретной подгруппы пациентов с торпидным течением заболевания, у которых прогрессирование наступает спустя 4 и более мес. после завершения 1-й линии ПХТ.

Подгруппа пациентов небольшая всего 48 человек и набирались она 8 лет (с 2013 по 2021 г.г.), что указывает на редкость данной клинической ситуации. Результаты сложно экстраполировать на общую популяцию дРЖ, но они крайне ценны для маргинальной группы пациентов с высокочувствительными к химиотерапии опухолями.

**ГЛАВА 8. Анализ результатов наблюдательного исследования лекарственной терапии второй линии с включением рамуцирумаба при диссеминированном раке желудка** основана на многоцентровом российском наблюдательном исследовании, в анализ включено 163 пациента.

В результате проведенного анализа:

1. Подтверждена эффективность комбинации рамуцирумаба с паклитакселом в рутинной практике (мОВ 10,6 мес.), сопоставимая с данными международного исследованияRAINBOW.

2. Исследована комбинация рамуцирумаба с FOLFIRI и показана эффективность, сопоставимая с эффективностью рамуцирумаба с паклитакселом (мОВ 13,3 мес. и 10,6 мес., ОР 0,808, p=0,261, мВБП 7,5 и 6,1 мес., ОР 0,865 p=0,356, соответственно). Это явилось научным обоснованием для включения данной комбинации в национальные клинические рекомендации (RUSSCO), особенно для пациентов с сохраняющейся нейропатией после 1-й линии лечения.

3. Автор провел ценный субанализ по сравнению эффективности рамуцирумаба в комбинации с паклитакселом или FOLFIRI у пациентов с резистентностью к доцетакселу (n=34), доказав, что в этой группе эффективность рамуцирумаба с таксанами и с FOLFIRI также сопоставима.

В работе присутствует гетерогенность 1-й линии лечения, в отличие от международных исследований 44,8% получили триплеты, тогда как в международных исследованиях превалировали дуплеты; отсутствовала централизованная независимая оценка RECIST свойственно наблюдательным исследованиям, но однако автор корректно описывает данные ограничения.

**Заключение** логично обобщает все 8 глав собственных исследований, подчеркивая, что химиотерапия остается основой лекарственной терапии диссеминированного рака желудка, но при этом именно персонализация лечения позволяет улучшить ее результаты.

**Выводы** полностью соответствуют поставленным задачам, конкретны и доказательно подкреплены статистическими данными.

**Практические рекомендации** уже частично внедрены в клиническую практику и федеральные рекомендации, что является безусловным подтверждением их ценности.

**Автореферат** оформлен в соответствии с предъявляемыми требованиями, полностью отражает содержание диссертации, ее основные положения и выводы.

**Материалы диссертационных исследований изложены в полном объеме** в 46 публикациях, в том числе в 11 научных статьях, опубликованных в журналах, которые внесены в перечень рецензируемых изданий, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для опубликования основных результатов исследований.

**Достоинства диссертации:**

1. Уникальный клинический материал на 582 пациентах, что значимо для исследований такого уровня в России.

2. Научная новизна исследования: впервые в мировой онкологической практике доказана нецелесообразность эскалации ХТ при HER2-позитивном дРЖ, выделены предикторы для назначения триплетов или дуплетов, исследована динамика ДОК и определен "безопасный" интервал для выполнения конверсионной операции.

3. Применение современного статистического аппарата (PSM, ROC-анализ, многофакторная регрессия Кокса) позволило получить достоверные выводы даже в ретроспективных частях исследования.

4. Высокая практическая значимость: разработаны четкие, легко воспроизводимые алгоритмы для врачей-онкологов, включая определение интервалов в качестве одного из показаний для конверсионной хирургии и реинтродукции, а также обоснование применения комбинации рамуцирумаба с химиотерапией по схеме FOLFIRI.

Принципиальных замечаний к работе нет.

**В ходе прочтения работы появились вопросы к соискателю в рамках научной дискуссии:**

1. В диссертации не детализирована тактика поддерживающей химиотерапии у пациентов с HER2-негативным дРЖ после завершения планового объема 1-й линии ПХТ до прогрессирования. Учитывая, что в группе FOLFIRINOX мВБП достигла 8,33 мес., а мОВ – 13,7 мес., могли ли различия в при назначении поддерживающей терапии повлиять на отдаленные результаты лечения ? Считаете ли вы, что пауза в лечении (без поддерживающей терапии) у части пациентов могла повлиять на возможность реинтродукции ?

2. В главе 7 в качестве основного предиктора эффективности реинтродукции выделена длительность интервала без лечения (> 4,12 мес.). Однако в группе реинтродукции преобладали пациенты с агрессивными вариантами опухолей (высокая степень злокачественности, неудаленная первичная опухоль и перитонеальный канцероматоз).

Каким образом вы рекомендуете стратифицировать пациентов, имеющих указанные неблагоприятные факторы прогноза для принятия решения о реинтродукции ?

Является ли длительность интервала единственным критерием или все таки требуется комплексная оценка ?

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, диссертационная работа Бесовой Наталии Сергеевны «Персонализация тактики лечения пациентов с диссеминированным раком желудка», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия, является завершенной научной квалификационной работой, актуальной по своей новизне и практической значимости, в которой согласно совокупности полученных результатов проведенных исследований содержится решение важной научной проблемы современной онкологии: разработан алгоритм выбора режима химиотерапии первой линии при HER2-негативном раке желудка, впервые в мировой практике доказана нецелесообразность эскалации химиотерапевтической составляющей при HER2-позитивном раке желудка, разработаны показания для конверсионной хирургии и реинтродукции режима, обоснование применения комбинации рамуцирумаба с FOLFIRI во 2-й линии терапии как альтернативы существующему стандарту, что способствует совершенствованию персонализации лечебной тактики, расширению возможностей и повышению эффективность лечения, приводя в итоге к увеличению продолжительности жизни больных диссеминированным раком желудка.

Диссертация Бесовой Наталии Сергеевны по своей актуальности, новизне полученных результатов, их теоретическому и практическому значению полностью соответствует п.п. 9, 10, 11, 13 и 14 Положения о присуждении ученых степеней (постановление Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 (редакции постановлений Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 г. № 335, от 20 марта 2021 года № 426, от 11 сентября 2021 г. № 1539, от 26 октября 2023 г. №1786, от 25 января 2024 г. № 62), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

**Официальный оппонент:**

Ведущий научный сотрудник

ГБУЗ ММНКЦ им. С.П. Боткина ДЗМ,

доктор медицинских наук (3.1.6. онкология, лучевая терапия),

профессор К.С. Титов

«16» 11 2026 г.

Подпись д.м.н., профессора К. С. Титова «заверяю»

Заместитель главного врача по кадрам

ГБУЗ ММНКЦ им. С. П. Боткина ДЗМ Н.А. Брызгалова

*Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Московский многопрофильный научно-клинический центр имени С.П. Боткина» Департамента здравоохранения города Москвы (ГБУЗ ММНКЦ им. С.П. Боткина ДЗМ). Адрес: 125284, Москва, 2-ой Боткинский проезд, 5, телефон: +7 (495) 653-16-90, E-mail: botkinhospital@zdrav.mos. Сайт: https://botkinmoscow.ru/.*