

## ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

кандидата медицинских наук, заведующего отделением противоопухолевой лекарственной терапии (химиотерапевтическое) №10 Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городской клинический онкологический диспансер» Беляк Натальи Петровны на диссертационную работу Анохина Александра Юрьевича «Значение полной неоадьювантной химиотерапии в лечении больных местно-распространенным раком желудка», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия

### Актуальность

Рак желудка (РЖ) на протяжении длительного времени сохраняет стабильные позиции по заболеваемости и смертности в структуре онкологических заболеваний. Несмотря на значительные усилия клиницистов по разработке новых опций лечения, прогноз у больных раком желудка остается неблагоприятным, поскольку в большинстве случаев заболевание выявляется на стадии местно-распространенного процесса или метастатической форме заболевания.

В течение длительного времени золотым стандартом лечения РЖ считалось выполнение резекции желудка или гастрэктомии в сочетании с D2-лимфодиссекцией. Однако самостоятельное хирургическое лечение сопряжено с высоким риском прогрессирования заболевания и неудовлетворительными отдалёнными результатами. Именно поэтому в настоящее время комбинированная стратегия является стандартом лечения местно-распространенных форм РЖ и кардиоэзофагеального перехода (КЭП).

Английское исследование MAGIC впервые продемонстрировало преимущество комплексного лечения, с включением периоперационной химиотерапии (ХТ) и операции, по сравнению с исключительно хирургическим лечением. В настоящее время, как во многих зарубежных странах, так и в нашей

стране стандартом лечения пациентов с местно-распространенным РЖ и КЭП является проведение периоперационной ХТ по схеме FLOT (доцетаксел, оксалиплатин, 5-фторурацил, лейковрин) и выполнение операции в сочетании с лимфодиссекцией D2. Режим FLOT, на основании результатов крупного исследования, продемонстрировал преимущества по сравнению с предшествующими схемами лекарственной терапии – улучшение как показателей безрецидивной выживаемости (БРВ), так и общей выживаемости (ОВ). Данный режим обладает приемлемым профилем токсичности, поэтому более 90% пациентов получают запланированный предоперационный блок ХТ, однако послеоперационный блок существенно осложняет реализацию всего комплексного лечения. В связи с общесоматическим и нутритивным статусом в послеоперационном периоде многие пациенты вовсе не начинают адъювантную ХТ, а завершенность всего запланированного послеоперационного блока ХТ составляет не более 50-60%. Переносимость всего запланированного объема системной лекарственной терапии является существенной проблемой в лечении пациентов с местно-распространенным РЖ и КЭП. Учитывая биологические характеристики аденокарциномы желудка и особенности метастазирования, эскалация ХТ в первичном лечении может обеспечить значимое улучшение отдаленных результатов лечения.

Особый интерес представляют результаты эффективности и безопасности полной неоадъювантной ХТ в режиме FLOT, оценка которых ранее не была представлена в отечественных работах по данному вопросу. Таким образом, решение задач, направленных на улучшение результатов лечения пациентов с местно-распространенным РЖ и КЭП, определяет актуальность работы Анохина Александра Юрьевича на тему «Значение полной неоадъювантной химиотерапии в лечении больных местно-распространенным раком желудка».

### **Научная новизна**

Научная новизна проведенного исследования определяется тем, что автором на российской популяции пациентов оценена эффективность и переносимость

переоперационной ХТ по схеме FLOT, также впервые на российской популяции пациентов оценена эффективность и безопасность 8 курсов полной неоадьювантной ХТ по схеме FLOT. В работе представлен сравнительный анализ данных подходов лекарственной терапии. Определена эффективность полной неоадьювантной ХТ, которая превосходит таковую при проведении периоперационной ХТ: однолетняя БРВ составила 79% и 68% соответственно, снижая риск развития рецидива более чем на 40% (ОР 0,54, 95% ДИ, 0,32-0,9,  $p=0,02$ ). Анализирую частоту нежелательных явлений (НЯ) в каждой группе исследования, автор отмечает удовлетворительный профиль токсичности полной неоадьювантной ХТ, а частота нейтропении 3-4 степени ниже в этой группе по сравнению с периоперационной ХТ – 30,5% и 44,6% соответственно ( $p=0,009$ ).

Автором также отмечено, что переносимость всех курсов ХТ оказалась выше в группе полной неоадьювантной ХТ: весь объем ХТ завершили 88,4% против 57,6% в группе периоперационной ХТ ( $p=0,0001$ ).

В результате проведенного исследования отмечено, что снижение стадии опухолевого процесса после операции и предшествующей ХТ является благоприятным предиктивным фактором снижения риска развития рецидива.

### **Достоверность полученных результатов, обоснованность выводов и практических рекомендаций**

Результаты проведенного исследования Анохина Александра Юрьевича являются итогом изучения значительного объема клинического материала, включающего данные 187 пациентов, характеризующего эффективность и безопасность полной неоадьювантной ХТ.

Полученные данные основаны на результатах математической обработки данных с использованием современных программных пакетов (Microsoft Excel 2016, Microsoft Corporation, 2016; IBM SPSS Statistics for Windows, версия 20.0, IBM Corp. Released 2011; MedCalc, версия 20.104, MedCalc Software Ltd, 2018).

Проведенное исследование позволило оценить концепцию эскалации неоадьювантной ХТ с целью увеличения частоты выполнения всего

запланированного объема терапии, что в конечном итоге позволит улучшить непосредственные и отдаленные результаты лечения пациентов с местно-распространенным РЖ и КЭП.

Высокий научно-профессиональный уровень диссертационного исследования и представления полученных данных позволяют считать результаты, представленные исследователем, обоснованными и достоверными. Выводы и практические рекомендации логичны и полностью обоснованы полученными результатами.

### **Структура и содержание диссертации**

Диссертационная работа изложена в традиционном виде на 124 страницах машинописного текста, состоит из введения, четырех глав (обзор литературы, материалы и методы, результатов исследования, обсуждения), заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы. Литературный указатель включает 114 источников, из которых 21 работа отечественных авторов и 93 зарубежных. Диссертация содержит 16 таблиц и 8 рисунков.

**Во введении** автор излагает общее состояние затронутой темы, определяет цель и задачи, научную новизну, практическую значимость работы и положения, выносимые на защиту, обосновывая необходимость своего исследования.

**Первая глава** – обзор литературы представлен анализом как отечественных, так и зарубежных работ, которые отражают современное представление о комбинированном лечении местно-распространенного РЖ и КЭП. Также представлено значение каждого компонента, предоперационного и послеоперационного, периоперационной ХТ; автором отмечено значение патоморфологического ответа опухоли на лекарственную терапию; упомянуто в соответствующем разделе о предиктивной роли микросателлитной нестабильности и ее влиянии на потребность в цитостатической терапии. Также автором упомянуты попытки эскалации цитостатических комбинаций посредством добавления таргетных агентов к режимам периоперационной ХТ.

Важно отметить, что обзор литературы изложен последовательно, хорошим литературным языком.

**Во второй главе** представлен подробный дизайн исследования с описанием статистической гипотезы, а также методы статистической обработки полученных данных. В главе представлено описание каждого лечебного этапа, а также основные методы исследования. Оптимальная и современная статистическая обработка полученных результатов исследования пациентов позволяет высказаться о достоверности полученных данных.

**Третья глава** посвящена результатам всестороннего анализа данных 187 пациентов. Глава включает 9 подглав, в ней представлены общая характеристика пациентов включенных в исследование (всего 187 пациентов включены в две группы), а также схематическое изображение каждого этапа лечения.

Подглава 3.2 посвящена анализу дозовой интенсивности в двух группах исследования – периоперационной и неoadъювантной ХТ. Автором, на основании поведенного анализа, отмечено снижение дозовой интенсивности адъювантной ХТ у пациентов, получавших периоперационную ХТ.

Подглава 3.3. Анализируя собственные результаты, автор в данной главе отмечает, что переносимость всего запланированного объема ХТ оказалась выше в группе полной неoadъювантной ХТ, также отмечена и более высокая частота патоморфологических ответов 1-2 степени по Mandard у пациентов, получивших полную неoadъювантную ХТ. Аналогичны показатели частоты снижения стадии опухолевого процесса, которая оказалась достоверно выше у пациентов в группе полной неoadъювантной ХТ. Отмечено, что значимых различий по частоте полных патоморфологических ответов выявлено не было.

Подглава 3.4. Автором в данной подглаве представлен анализ выживаемости – первичная конечная точка исследования. Медиана БРВ в группе неoadъювантной ХТ составила 27,2 месяцев и 19,5 месяцев в группе периоперационной ХТ. Однолетняя БРВ в группе неoadъювантной ХТ составила

79% против 68% в группе периоперационной ХТ (ОР 0,54, 95% ДИ, 0,32-0,9,  $p=0,02$ ).

В подглаве 3.5 представлен анализ ОВ. Автор отмечает, что однолетняя ОВ в группе неoadьювантной ХТ составила 94%, в группе периоперационной ХТ – 93% (ОР 0,97, 95% ДИ, 0,42-2,2,  $p=0,95$ ). Вероятнее всего, отсутствие различий в ОВ можно объяснить недостаточной медианой наблюдения в группе периоперационной ХТ на момент анализа данных.

Подглава 3.6 посвящена анализу безопасности полной неoadьювантной и периоперационной ХТ. Автором структурированы все НЯ на фоне системной лекарственной терапии, а далее представлен подробный сравнительный анализ профиля токсичности двух исследуемых режимов. Отмечено, что режим полной неoadьювантной ХТ характеризуется приемлемым профилем токсичности, увеличение количества курсов неoadьювантной ХТ не приводит к увеличению как гематологических, так и негематологических НЯ. Отмечено, что частота нейтропении 3-4 степени ниже у пациентов, получавших полную неoadьювантную ХТ. Анализируя подробно профиль токсичности периоперационной ХТ, отмечено, что частота НЯ адьювантной ХТ выше, чем соответствующих курсов неoadьювантной терапии.

Подглава 3.7 посвящена анализу периоперационных осложнений. Автором отмечено, что 8 курсов неoadьювантной ХТ не способствуют увеличению частоты периоперационных осложнений.

Подглава 3.8. В данном разделе представлены подгрупповые анализы БРВ в зависимости от наличия или отсутствия патоморфологического ответа 1-2 степени. Статистически значимых различий БРВ выявлено не было, однако, вероятнее всего, это обусловлено малым количеством пациентов в каждой подгруппе и неравномерным их распределением.

Подглава 3.9. Данный раздел результатов посвящен анализу предиктивных факторов. Автором отмечено, на основании проведенного многофакторного анализа, что снижение стадии онкологического процесса является независимым прогностическим фактором, который снижает риск развития рецидива у

пациентов с РЖ. А проведение неоадьювантной ХТ ассоциировано с тенденцией к снижению риска развития рецидива. Также в данном разделе представлены подгрупповые анализы БРВ в зависимости от наличия/отсутствия снижения стадии онкологического процесса после операции. Отмечено, что снижение стадии онкологического процесса улучшает показатели БРВ.

**Четвертая глава** посвящена обсуждению полученных результатов. В ней автор анализирует и сравнивает результаты собственных данных с другими исследованиями и еще раз подчеркивает актуальность данной работы. Полученные данные, несомненно, являются перспективными и актуальными.

**В заключении** автор подводит итог проведенному исследованию, представляя основные тезисы каждого раздела диссертации.

Выводы работы компактные, четко сформулированы и соответствуют поставленным задачам исследования. Практические рекомендации актуальны для врачей-онкологов.

Автореферат полностью отражает основные положения диссертационного исследования.

Принципиальных замечаний к работе нет. Отдельные опечатки и неудачные выражения не умаляют ценности исследования. Работа является хорошей основой для проведения проспективного рандомизированного исследования, что позволит более объективно высказаться о роли полной неоадьювантной ХТ в лечении пациентов с местно-распространенным РЖ и КЭП. Особый интерес для дополнительного анализа могут представлять пациенты в зависимости от наличия микросателлитной нестабильности, для которых эскалация цитостатической терапии в неоадьювантном режиме, вероятно, не требуется.

### **Научно-практическая значимость и внедрение результатов исследования**

Результаты диссертационного исследования Анохина Александра Юрьевича имеют высокую практическую значимость. В проведенном исследовании выполнен сравнительный анализ эффективности полной неоадьювантной и

периоперационной ХТ, на основании результатов которого отмечено, что проведение полной неоадьювантной ХТ обеспечивает увеличение однолетней БРВ. Также автором проведен подробный анализ профиля токсичности режимов и периоперационных осложнений, что позволяет характеризовать режим полной неоадьювантной ХТ как безопасный. Принимая во внимание эффективность и безопасность полной неоадьювантной ХТ по схеме FLOT, данная опция в перспективе может быть широко внедрена в рутинную клиническую практику.

Основные положения диссертационного исследования Анохина Александра Юрьевича были представлены на научных конференциях и конгрессах. Результаты, полученные соискателем, внедрены в учебный процесс кафедры онкологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) и в лечебный процесс отделения противоопухолевой лекарственной терапии №2 отдела лекарственного лечения ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России.

### **Заключение**

Диссертационное исследование Анохина Александра Юрьевича «Значение полной неоадьювантной химиотерапии в лечении больных местно-распространенным раком желудка» является законченной, самостоятельной научно-квалификационной работой, выполненной на высоком научно-методическом уровне.

В диссертационной работе представлено решение актуальной научной задачи – оптимизация комбинированного лечения местно-распространенного рака желудка и кардиоэзофагеального перехода. Работа является актуальной и имеет важное значение для врачей-онкологов.

По своей актуальности, уровню и объему проведенных исследований, научной новизне полученных результатов и их практической значимости, способу решения поставленных задач диссертационная работа Анохина Александра Юрьевича «Значение полной неоадьювантной химиотерапии в лечении больных

местно-распространенным раком желудка» соответствует всем требованиям пп. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013 года (в редакции постановлений Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 года № 335, от 20 марта 2021 года №426, от 11 сентября 2021 года №1539, от 25 января 2024 года №62), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

*Даю согласие на сбор, обработку, хранение и передачу персональных данных в диссертационный совет 21.1.032.01, созданного на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России*

#### **Официальный оппонент**

кандидат медицинских наук

(3.1.6. Онкология, лучевая терапия

в действующей номенклатуре),

заведующий отделением противоопухолевой

лекарственной терапии (химиотерапевтическое) №10

СПб ГБУЗ «ГКОД»



Беляк Наталья Петровна

12.05.2025г.

Подпись к.м.н. Беляк Н.П. **заверяю**

Начальник отдела кадров

СПб ГБУЗ «ГКОД»



Бакулина Мария Сергеевна

Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городской клинический онкологический диспансер»

Адрес: 197022, г. Санкт-Петербург, 2-я Березовая аллея, 3/5, тел. +7(812)756-99-00

www.oncospb.ru, E-mail: goronkod@zdrav.spb.ru