

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора, декана медико-биологического факультета, заведующего кафедрой общей патологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации Бойчука Сергея Васильевича на диссертационную работу Архири Петра Петровича на тему: «Современные подходы к хирургическому и комбинированному лечению больных гастроинтестинальными стромальными опухолями (ГИСО)», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

Актуальность темы исследования

Гастроинтестинальные стромальные опухоли относятся к группе редких онкологических заболеваний. Заболеваемость в мире составляет 10—20 случаев на 1 млн. населения, однако среди мезенхимальными злокачественными новообразованиями ГИСО является наиболее часто встречаемыми и составляет более 80% случаев. Отличительной чертой ГИСО является универсальная экспрессия антигена CD117 (рецептора KIT) в результате активирующих мутаций в генах *KIT* или *PDGFRA* кодирующих тирозинкиназные рецепторы факторов роста стволовых клеток и тромбоцитов. За последние два десятилетия достижения молекулярной онкологии значительно улучшили диагностические и терапевтические возможности больных с ГИСО. Таким образом, в настоящее время ГИСО представляют чрезвычайно гетерогенную группу опухолей, различающихся по молекулярно-генетическому профилю, локализации, гистологическому типу клеток, степени злокачественности, риску прогрессии и клиническому течению, требующие персонализированный подход к лечению данных пациентов.

Особый интерес к ГИСО связан с тем, что они являются первым примером успешной таргетной терапии солидных опухолей ингибиторами тирозинкиназ.

Выявление механизма опухолевой прогрессии и применение ингибиторов тирозинкиназ кардинальным образом повлияли на лечение и прогноз заболевания у больных ГИСО. В настоящее время достигнуты существенные успехи в лекарственном лечении больных с ГИСО и в мире уже зарегистрированы четыре линии таргетной терапии ТКИ: иматиниб, сунитиниб, регорафениб и рипретиниб. При ГИСО с точечной заменой D842V в 18 экзоне PDGFRA, при которой неэффективны вышеперечисленные препараты, FDA в 2020г зарегистрировала первый мультитаргетный препарат – авапритиниб. Ряд других препаратов находятся различных доклинических и клинических этапах исследования.

Хирургическое лечение является основным методом лечения больных локализованными формами ГИСО, однако даже после радикальной операции, у многих пациентов с высоким риском прогрессирования заболевания требуется комбинированный подход к лечению с применением нео- и адьювантной таргетной терапии.

Несмотря на доказанную эффективность адьювантной терапии иматинибом, по сей день не установлена ее оптимальная продолжительность. Также, остается открытым вопрос о наиболее эффективной дозировке у больных с ГИСО с мутациями в 9 экзоне KIT.

Не определена и роль неоадьювантной терапии иматинибом, о чем свидетельствует отсутствие опубликованных рандомизированных работ посвященных данному вопросу. Выполнение чрескожной core-биопсии у больных с локализованными ГИСО противопоказана, поскольку может привести к разрыву капсулы опухоли и диссеминации по брюшине и по ходу пункционного канала. Данный факт лимитирует клиницистов в адекватной оценке прогностических критериев и определении показаний к назначению неоадьювантной терапии иматинибом.

Особое внимание представляют больные с так называемыми «трудными локализациями» (двенадцатиперстная кишка, пищевод, кардиоэзофагеальный переход и прямая кишка). Для достижения функционально сохранных операций у

этих больных необходимо расширить показания для неоадьювантной терапии иматинибом.

Актуальным и нерешенным по сей день остается вопрос роли циторедуктивных операций у пациентов с метастатической болезнью. Опубликованных рандомизированных исследований посвященных данной тематике в мировой литературе к сожалению еще нет, за исключением небольшого количества ретроспективных работ, демонстрирующих улучшение отдаленных результатов хирургического лечения в подгруппе больных с эффектом или с очаговой прогрессией на фоне терапии иматинибом.

В 12-15% случаев ГИСО мутации в генах *KIT* и *PDGFRA* отсутствуют (ГИСО *KIT/PDGFRA* дикого типа). Эти пациенты представляют очень гетерогенную собирательную группу, при которой встречаются мутации в других генах: *SDH*, *RAS*, *RAF*, *MEK*, *NF1*, *ROS1*. До 80% случаев WT ГИСО драйверным механизмом является дефицит фермента сукцинатдегидрогеназы (*SDH-deficient - dSDH GIST*). Причиной dSDH могут быть как мутации в генах, кодирующие *SDH*, так и эпигеномные нарушения. В настоящее время не существует персонафицированного подхода в лечении больных с WT ГИСО как в первой, так и последующих линиях.

Таким образом, решение задач, направленных на оптимизацию тактики лечения больных с ГИСО с учетом прогностических и предиктивных клинικο-морфологических и молекулярно-генетических факторов определяет актуальность работы Архири Петра Петровича на тему «Современные подходы к хирургическому и комбинированному лечению больных гастроинтестинальными стромальными опухолями (ГИСО)».

Научная новизна

Впервые в Российской Федерации большом клиническом материале проведен сравнительный анализ показателей безрецидивной и общей выживаемости в зависимости от продолжительности терапии иматинибом: 1 год,

3 года и 5 лет. Что позволило определить наиболее оптимальную продолжительность терапии иматинибом.

Определена целесообразность выполнения экономных операций посредством сравнительного анализа отдаленных результатов с группой больных после расширенных операций. Разработаны показания к выполнению экономных, функционально сохраненных операций, в особенности, у больных со сложными анатомическими локализациями (ГИСО пищевода, кардиоэзофагеального перехода, двенадцатиперстной и прямой кишок). Доказана важность проведения неоадьювантной терапии иматинибом для осуществления возможности выполнения органосохраненных экономных операций у больных со сложными анатомическими локализациями.

Определены группы риска, подгруппа больных, которым допустима чрескожная трепан-биопсия с целью установки диагноза на дооперационном этапе и проведения предоперационного лечения. На собственном клиническом материале оценена и эффективность неоадьювантной терапии иматинибом, расширены показания к последней. Также определены группы риска больных, которым необходим комбинированный подход с проведением неоадьювантной и адьювантной терапии.

Изучены прогностические и предикторные свойства различных клинικο-морфологических и молекулярно-генетических критериев. Впервые оценены отдаленные (15-20 летние) результаты комбинированного лечения большой популяции пациентов с ГИСО с учетом мутационного статуса и клинικο-морфологических характеристик.

Оценена роль и эффективность комбинированного подхода к лечению больных с метастатической болезнью. Изучены прогностические и предикторные свойства различных клинικο-морфологических и молекулярно-генетических критериев. Определена роль циторедуктивных операций у больных с метастатической болезнью на фоне первой и последующих линий лекарственного лечения. Изучено эффективность реиндукции терапии 1-й и

последующих линий лечения после полных циторедуктивных операций у больных с рефрактерными ГИСО.

Обоснованность и достоверность полученных результатов, выводов и практических рекомендаций

Диссертационная работа Архири Петра Петровича, основана на анализе данных комплексного обследования 509 пациентов с гастроинтестинальными стромальными опухолями. Полученные в исследовании данные имеют огромное практическое и теоретическое значение, поскольку на их основании выработана эффективная тактика молекулярно-генетической диагностики и лечения пациентов с гастроинтестинальными стромальными опухолями.

Сбор, систематизация, последующая обработка информации, а также интерпретация полученных результатов соответствуют актуальным требованиям, предъявляемым к подобным по методологии исследованиям. Статистическая обработка данных осуществлялась с использованием современных программных комплексов.

Высокий научный уровень проведенного исследования и представления полученных данных дают основания считать результаты, представленные исследователем, достоверными.

Выводы и практические рекомендации логичны и полностью обоснованы полученными результатами. Их обоснованность подтверждается реальной практической реализацией.

Структура и содержание диссертации

Диссертационная работа изложена на 306 страницах машинописного текста и включает введение, обзор литературы, пять глав, посвящённых результатам собственных исследований, заключение с обсуждением полученных данных, выводы, практические рекомендации и список литературы. Библиографический указатель содержит 337 источников, из которых 16 отечественных и 321 зарубежный. Работа иллюстрирована 67 таблицами и 111 рисунками.

Диссертация характеризуется единством, логической последовательностью изложения, обоснованным выбором цели и задач научного исследования.

Во введении представлена ключевая информация о ГИСО (эпидемиологические данные, клинико-морфологические факторы, особенности клинического течения, диагностики и лечения), сформулированы цель и задачи исследования, обоснованы актуальность работы, научная новизна, теоретическая и практическая значимость.

В Главе 1 диссертации продемонстрированы клинико-морфологические и иммуногистохимические особенности ГИСО. Для оценки эффективности хирургического, лекарственного и комбинированного лечения, изучены результаты лечения 339 (66,6%) больных с локализованными ГИСО, 89 (17,5%) - с местно-распространенными и 81-го пациента (15,9%) - с первично метастатическим процессом. Представлена подробная характеристика больных в трех исследуемых группах: локализованные, местнораспространенные и метастатические опухоли.

В разделе анализ собственных данных наиболее значимые прогностические факторы у больных с локализованными и местно-распространенными ГИСО являются: размеры, локализация, митотический индекс, тип клеточного строения, местная распространенность и разрыв капсулы первичной опухоли. Нарушение целостности капсулы опухоли является значимым критерием неблагоприятного прогноза. Однако схожие отдаленные результаты свидетельствуют о том, что нарушение целостности капсулы опухоли теряет свою прогностическую значимость у больных с местно-распространенными ГИСО и размерами опухоли более 10 см и этих пациентов целесообразно объединить в одну группу неблагоприятного прогноза.

Учитывая крайне неблагоприятный прогноз в этой группе больных, необходимо пересматривать существующие стандартные подходы к лечению. Этим больным необходим комбинированный подход к лечению; выполнение пункционной биопсии для предоперационной верификации диагноза с

проведением неоадьювантной и более продолжительной адьювантной терапии иматинибом до 5 или 6 лет, в отличие от существующего стандарта – до 3 лет.

Подробно описан иммунофенотип различных подтипов ГИСО. Иммуногистохимическое исследование является обязательным этапом в диагностики ГИСО, однако не имеет прогностическую и предиктивную значимость и не влияет на выбор тактики лечения.

Глава читается с большим интересом, содержит много исторических и последних исследований по проблеме клинико-морфологических, молекулярно-генетических характеристик и возможных мутационных механизмов, влияющих на развитие опухоли. Замечаний не содержит.

В главе 2 диссертантом изучены молекулярно-генетические особенности ГИСО. Исследование генетического профиля опухоли проведено 260 больным. Мутации в гене *KIT* были обнаружены у 182 (70,0%) больных, *PDGFRA* – у 28 (10,8%) и *WT* – 50 (19,2%) больных. Оценено прогностическое и предиктивное значение типа и локализации мутаций в генах *KIT* и *PDGFRA*. Автор подчеркнул, что генетический профиль опухоли имеет огромное диагностическое, прогностическое и предиктивное значение. В случаях *CD117* и *DOG1* отрицательных ГИСО исследование генетического профиля позволяет установить диагноз и правильно планировать тактику лечения больных. Стромальные опухоли ЖКТ с точеными заменами и дупликациями ассоциированы с более благоприятным прогнозом, по сравнению с ГИСО с делециями в 11 экзоне *KIT*. Мутации в 9 экзоне *KIT* более чем в 90% случаев представлены дупликациями 6 нуклеотидов, кодирующих *Ala502* и *Tyr503*. Они практически в 100% случаев ассоциированы со стромальными опухолями тонкой кишки и ассоциированы с плохим прогнозом. ГИСО с *WT* и *PDGFRA* мутациями чаще ассоциированы желудочной локализацией, эпителиоидным и смешанным клеточным строением, низкой митотической активностью и более благоприятным клиническим течением.

Лучший терапевтический ответ иматиниба отмечен при ГИСО с мутациями в 11 экзоне *KIT* (в 85% случаев отвечают на лечение), хуже – с мутациями в 9

(48%) и 13 экзонах *KIT*, 12 и 14 экзонах *PDGFRA* и *WT*. Первичная резистентность отмечается в ГИСО с локализацией мутации в 17 экзоне *KIT*, 18 экзоне *PDGFRA* и *dSDH*. Вторичная резистентность ГИСО развивается в процессе таргетной терапии ТКИ и предполагает разные *KIT* - зависимые и *KIT* - независимые механизмы.

Важной констатацией автора является: больные ГИСО с одинаковым мутационным статусом в группах локализованного, местно-распространенного процесса демонстрируют одинаковую ОВ независимо от локализации первичной опухоли.

Автором показано, что ГИСО с диким типом *KIT* и *PDGFRA* представляют собирательную гетерогенную группу, которая включает опухоли с мутациями *SDH*, *RAS*, *RAF*, *MEK*, *NF1*, *ROS1* и требует персонифицированный подход, как в первой, так и в последующих линиях лечения. Замечаний не содержит.

Глава 3 посвящена хирургическому и комбинированному лечению больных с локализованными и местно-распространенными ГИСО. Глава начинается с анализа мировой литературы. Основным методом лечения локализованных и местно-распространенных стромальных опухолей ЖКТ остается хирургия. Операции выполняются на фоне эффекта предоперационной терапии (не ранее чем через полгода от начала лечения) с последующей адъювантной терапией в течение 3 лет.

Объем операции определяется локализацией и характером роста опухоли. Энуклеация противопоказана из-за высокого риска рецидива. Опухоли до 2 см в желудке и двенадцатиперстной кишке наблюдаются, а в других локализациях требуют хирургического лечения. Экономные операции демонстрируют лучшие показатели общей (92,9% против 78,1%, $p=0,0025$) и безрецидивной (79,2% против 47,3%, $p=0,0001$) выживаемости по сравнению со стандартными резекциями.

Автор анализирует малоинвазивные технологии, ранее ограниченные опухолями до 5 см из-за риска разрыва капсулы. Новые данные показывают, что такие операции оправданы и для опухолей до 10 см, хотя частота разрыва

капсулы и опухолевых клеток в краях резекции несколько выше (6,8% против 0,9% при открытых операциях).

Предоперационная терапия иматинибом увеличивает резектабельность, долю экономных операций (91,3% против 22,0%) и улучшает показатели общей и безрецидивной выживаемости. Общая 5-летняя выживаемость достигает 90,5% при адъювантной терапии в течение 3 лет и 90,9% при 5-летнем лечении против 78,4% в группе только хирургического лечения. Замечаний не содержит.

В Главе 4 диссертации показано лекарственное и комбинированное лечение больных с метастатическими ГИСО. Глава начинается с анализа мировой литературы, подчеркивая, что основным методом лечения метастатических ГИСО является таргетная терапия ТКИ, поскольку опухоли резистентны к химио- и лучевой терапии. Препаратом первой линии выступает иматиниб (400 мг/сут), при прогрессировании назначаются сунитиниб (вторая линия) и регорафениб (третья линия). Сунитиниб эффективен при мутациях в 13 и 14 экзонах *KIT*, а регорафениб – в 17 экзоне *KIT* и 18 экзоне *PDGFRA*.

Препаратами четвертой линии стали рипретиниб и авапритиниб. Последний одобрен FDA в 2020 году для лечения опухолей с мутацией D842V в 18 экзоне *PDGFRA*, которая составляет до 2/3 мутаций этого экзона.

Циторедуктивные операции выполнены у 142 больных, с 5-летней общей выживаемостью (ОВ) 44,5% и медианой 52 месяца. Успех хирургического лечения отмечен при выполнении операций на эффекте ТКИ или при очаговом прогрессировании. Повторные циторедукции повышают выживаемость. R0-резекция улучшает результаты реиндукции ТКИ, обеспечивая терапевтический ответ в 50% случаев.

Иматиниб хорошо переносится, медиана выживаемости без прогрессирования (ВДП) составляет 27 месяцев. Повышение дозы до 800 мг улучшает контроль над болезнью, но эффект ограничен (ВДП – 4 месяца, 1-годовая выживаемость – 12,9%).

Благоприятные факторы: эффективность ТКИ (особенно иматиниба), мутации в 11 экзоне *KIT*, R0-резекции, ≤ 10 метастатических очагов, их размер ≤ 10

см. Неблагоприятные факторы: мутации в 17 экзоне *KIT*, >10 метастатических узлов, метастазы в печени и брюшине, размер очага >10 см. Замечаний не содержит.

Глава 5 посвящена особенностям хирургического и комбинированного лечения ГИСО сложных анатомических локализаций (пищевод, кардиоэзофагеальный переход, двенадцатиперстная кишка, прямая кишка). Предоперационная терапия иматинибом позволила достичь клинически значимого положительного эффекта и выполнить экономные органосохранные вмешательства.

В стандартной практике операции для таких локализаций являются травматичными, сопровождаются высокой послеоперационной морбидностью и летальностью, а также приводят к снижению функциональности. Для локализованных ГИСО двенадцатиперстной кишки основным методом лечения является хирургия, причем гастропанкреатодуоденальная резекция часто связана с неблагоприятными исходами. Разработанные новые способы экономных операций у больных с ГИСО двенадцатиперстной кишки показали лучшие непосредственные результаты и функциональные исходы, при этом их отдаленные результаты сопоставимы со стандартными вмешательствами.

ГИСО прямой кишки встречаются редко (около 0,1% всех новообразований прямой кишки и 5% стромальных опухолей ЖКТ). Они чаще связаны с высокой митотической активностью, делециями в 11 экзоне и мутациями в 9 экзоне *KIT*, что определяет их агрессивное течение. Основным методом лечения локализованных и местнораспространенных ГИСО прямой кишки остается хирургия. Стандартные объемы операций (брюшнопромежностная экстирпация и брюшноанальная резекция) ассоциируются с высокой травматичностью и плохими функциональными характеристиками, часто приводя к инвалидизации.

Экономные резекции с сохранением целостности капсулы и отсутствием опухолевых клеток по линии резекции являются предпочтительным методом лечения, обеспечивая лучшие непосредственные результаты, улучшенную

функциональность и сопоставимые отдаленные результаты. Замечаний не содержит.

В заключении автор лаконично представляет краткие ключевые итоги выполненного научного исследования. Заключение имеет логичную концепцию в соответствии с результатами исследований.

Выводы работы корректно сформулированы, логически вытекают из полученных результатов и поставленных задач данного исследования. Практические рекомендации актуальны для практикующих врачей-онкологов.

Автореферат полностью отражает основные положения диссертационного исследования.

Основные результаты проведенного исследования опубликованы в научной печати, доложены на научных конференциях.

Принципиальных замечаний к работе нет. Работа представляет собой репрезентативное клиническое исследование, что соответствует современным тенденциям персонализированной клинической онкологии и принципам доказательной медицины.

Научно-практическая значимость и внедрение результатов исследования

Результаты диссертационного исследования Архири Петра Петровича имеют высокую практическую значимость. Соискателем изучены непосредственные и отдаленные результаты хирургического, лекарственного и комбинированного лечения пациентов с локализованными, местно-распространенными и метастатическими ГИСО.

Разработанные алгоритмы лечения больных с локализованными и метастатическими гастроинтестинальными опухолями позволяют оптимизировать тактику лечения и улучшить показатели выживаемости. Проведенный сравнительный анализ хирургического и комбинированного лечения показал высокую эффективность адъювантной терапии иматинибом продолжительностью 3 и 5 лет. Предоперационная терапия иматинибом приводит к повышению

резектабельности, радикальных (R0) резекций, уменьшению объема хирургических вмешательств и улучшению отдаленных результатов.

Разработанные новые прототипы экономных операций у больных стромальными опухолями двенадцатиперстной кишки позволили улучшить непосредственные результаты хирургического лечения и функциональный статус этих больных.

Основные положения диссертационного исследования Архири Петра Петровича апробированы и используются в клинической практике НИИ клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Заключение

Диссертационное исследование Архири Петра Петровича «Современные подходы к хирургическому и комбинированному лечению больных гастроинтестинальными стромальными опухолями (ГИСО)» является законченной, самостоятельной научно-квалификационной работой, выполненной на высоком научном и методологическом уровне, в которой осуществлено решение актуальной научной проблемы по оптимизации хирургического, лекарственного и комбинированного лечения больных с локализованными, местно-распространенными и метастатическими ГИСО. Работа имеет важное прикладное значение для практикующих врачей-онкологов.

По своей актуальности, уровню и объему проведенных исследований, научной новизне полученных результатов и их практической значимости, способу решения поставленных задач диссертационная работа Архири Петра Петровича «Современные подходы к хирургическому и комбинированному лечению больных гастроинтестинальными стромальными опухолями (ГИСО)» соответствует всем требованиям пп. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013 года (в действующей редакции Постановлений Правительства Российской Федерации), предъявляемым к

диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук, а ее автор, Архири Петр Петрович, заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

Официальный оппонент

Декан медико-биологического факультета,
заведующий кафедрой общей патологии
ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России,
член-корреспондент Академии Наук Республики
Татарстан, профессор, доктор медицинских наук



Бойчук Сергей Васильевич

« 17 » 08 2026г.

Подпись д.м.н., профессора Бойчука Сергея Васильевича «заверяю»

Ученый секретарь Ученого совета
ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России,
доктор медицинских наук, профессор



Мустафин Ильшат Ганиевич

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Адрес: 420012, Приволжский федеральный округ, Республика Татарстан, г. Казань, ул. Бутлерова, д.49. Телефон: 8 (843) 236-06-52
E-mail: rector@kazangmu.ru Адрес в сети Интернет: <https://kazangmu.ru/>