

**«Утверждаю»**  
**Генеральный директор**  
**ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России**  
**доктор медицинских наук, профессор,**  
**член-корреспондент РАН**

\_\_\_\_\_ **О.И. Кит**

« 22 » января 2021 г.

### ОТЗЫВ

ведущей организации – федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической значимости диссертационной работы Титовой Татьяны Александровны «Таргетная терапия при диссеминированной аденокарциноме желудка и кардиоэзофагеального перехода», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 - Онкология.

#### Актуальность темы диссертации

Рак желудка (РЖ) является одной из ведущих причин смерти в мире, обусловленной злокачественными новообразованиями, традиционно занимая третье место в структуре онкологической смертности соответственно. У большинства пациентов на момент постановки диагноза выявляется распространенной процесс (III -IV стадия – 60,9%), сложно поддающийся лечению. Летальность больных в течение первого года с момента установления диагноза РЖ в не зависимости от стадии составляет 45,8%. На фоне стандартной химиотерапии, общая выживаемость пациентов диссеминированного РЖ не превышает 12-16 мес., а 5-летняя общая выживаемость достигает - 2,5%.

Современные методы молекулярно-генетической диагностики, позволили выявить широкий спектр генетических аномалий при РЖ. Однако, лишь некоторые биомаркеры (HER2/neu, MSI/MMR, CPS, и EBV) показали клиническое значение. В настоящее время активно изучается таргетная терапия при диссеминированном РЖ. Актуальность исследования не вызывает сомнений, так как разработка и апробация новых режимов на основе таргетной терапии и внедрение их в клиническую практику позволит улучшить результаты лечения больных диссеминированным раком желудка.

### **Связь с планами советующих отраслей науки**

Диссертационная работа Титовой Т.А. непосредственно связана с планами научно-исследовательских работ и выполнена в соответствии с основными направлениями программы научных исследований НИИ клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Исследование посвящено изучению эффективности таргетной терапии у пациентов диссеминированной аденокарциномой желудка и кардиоэзофагеального перехода и соответствует задачам проекта «Борьба с онкологическими заболеваниями» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

### **Достоверность и новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

В настоящей в работе впервые в России на большом клиническом материале, перспективно, изучена эффективность и токсичность трастузумаба в комбинации с трехкомпонентными режимами химиотерапии у больных HER2 позитивным ДРЖ в первой линии лечения. Представлена эффективность и токсичность рамуцирумаба и режимов на его основе во второй линии терапии пациентов ДРЖ. Разработан и внедрен в клиническую практику новый режим на основе рамуцирумаба в комбинации с иринотеканом в фторпиримидинами. Проанализирован собственный опыт применения бевацизумаба



с иринотеканом и фторпиримидинами во второй линии терапии больных ДРЖ и сделан вывод о целесообразности дальнейшего изучения комбинации, возможно в сравнении с аналогичной комбинацией с рамуцирумабом.

Достоверность положений, выводов и рекомендаций подтверждена достаточным объемом экспериментального материала, применением современных методов исследований и статистической обработки полученных данных. Дизайн и построение научной работы отвечает требованиям научно-доказательной медицины. Положения, выводы и практические рекомендации логичны и выражают суть проведенного диссертационного исследования.

Апробация диссертация состоялась 12 июля 2019г. на совместной научной конференции клинической фармакологии и химиотерапии, отделения химиотерапии, отделения химиотерапии и комбинированных методов лечения злокачественных опухолей, отделения амбулаторной химиотерапии (дневной стационар), отделения клинических биотехнологий, отделения хирургического № 6 торако-абдоминального отдела, отделения хирургического № 2 диагностики опухолей НИИ КО ФГБУ «НМИЦ онкологии им Н.Н.Блохина» Минздрава России.

### **Значимость для науки и полученных автором диссертации результатов**

Результаты работы Титовой Т.А. внедрены в клиническую практику в России. В работе показана приемлемая токсичность и эффективность рамуцирумаба в монотерапии и в комбинации с различными режимами на его основе во второй линии лечения пациентов диссеминированным РЖ. Разработан и внедрен новый режим химиотерапии на основе рамуцирумаба в комбинации с иринотеканом и фторпиримидинами. Целесообразность его использования обусловлена высокой частотой полинейропатии, сохраняющейся после первой линии лечения. Показана эффективность трастузумаба в сочетании с двух – и трех компонентными режимами химиотерапии. Оценена возможность комбинации бевацизумаба с иринотеканом и фторпиримиди-

нами во второй линии терапии диссеминированного РЖ, продемонстрирована перспективность его дальнейшего изучения.

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

Работа выполнена на высоком научно-методическом уровне, с использованием современных исследовательских методик, адекватных поставленным задачам и соответствует принципам доказательной медицины. Результаты диссертации основываются на достаточном клиническом материале, скрупулёзном анализе клинического материала, применения современных методов исследования и статистической обработки данных. Цели, задачи и положения диссертации исследования сформулированы ясно и убедительно, результаты достоверны и обоснованы. Диссертация написана в традиционном стиле, изложена на 170 страницах компьютерного текста и состоит из введения, 3 глав, заключения, выводов и практических рекомендаций. Список литературы включает 14 отечественных и 116 зарубежных источников. Работа иллюстрирована 55 таблицами и 16 рисунками.

*Во введении* автором представлена актуальность проблемы, обоснованы цели и задачи, научная новизна и практическая значимость исследования.

*Первая глава* представлена литературным обзором, который написан на хорошем уровне. Глава посвящена современной стратегии лечения диссеминированного рака желудка, представлены ключевые исследования. Отдельно в главе описаны молекулярно-генетические особенности рака желудка и потенциальные мишени таргетной терапии.

*Вторая глава* «Материалы и методы» написаны подробно. Описаны режимы химиотерапии, принципы редукции доз препаратов и купирования явлений токсичности. Представлены критерии включения и исключения. Указаны методы статистической обработки.

*Третья глава* посвящена результатам исследования.



Представлен собственный опыт применения рамуцирумаба в монотерапии и в различных комбинациях. Монотерапия рамуцирумабом во второй линии лечения позволила достигнуть МВБП в 2,27 мес. и МОВ в 7,69 мес. Комбинированный режим рамуцирумаб с паклитакселом продемонстрировал ОЭ равный 36,4%, МВБП в 4,63 мес. и МОВ – в 12,32 мес. Представлены результаты изучения нового режима рамуцирумаба в комбинации с иринотеканом и фторпиримидинами, показывающие его высокую эффективность (КРО - 92,3%, МВБП - 7,58 мес. и МОВ не достигнута) при удовлетворительной переносимости. Выявлены факторы прогноза, влияющие на выживаемость без прогрессирования болезни больных во второй линии терапии получающие рамуцирумаб или режимы его на основе. При многофакторном анализе артериальная гипертензия явилась благоприятным прогностическим фактором выживаемости больных без прогрессирования болезни, в качестве неблагоприятных факторов выделены возраст моложе 45 лет и наличие асцита. Проведен анализ эффективности первой линии лечения больных HER2- позитивным диссеминированным РЖ, показавший, что добавление третьего цитостатика к стандартной комбинации трастузумаба с производными платины и фторпиримидинами нецелесообразно. Разработан новый режим химиотерапии на основе бевацизумаба с иринотеканом и фторпиримидинами, который позволил получить КРО у 50,0% при МВБП в 4,6 мес. в группе пациентов с неблагоприятным прогнозом течения заболевания.

В четвертой главе представлено обсуждение результатов исследования, оценка полученных данных и сопоставление их с литературными данными.

В заключении кратко резюмированы основные результаты работы.

*Выводы* диссертации конкретны, обоснованы и полностью соответствуют поставленным задачам. Представлены практические рекомендации. Список литературы полностью соответствует ссылкам в тексте.

Автореферат полностью отражает основные положения диссертации.

По теме диссертации опубликовано 11 печатных работ, из них 11 статей в журналах, рекомендованных перечнем ВАК при Минобрнауки России.

## **Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации**

Результаты диссертационной работы внедрены в практическое здравоохранение. Во второй линии лечения больных ДРЖ рамуцирумаб в монотерапии и в комбинации с паклитакселом демонстрируют высокую эффективность и приемлемый и управляемый профиль токсичности и может активно использоваться в рутинной клинической практики. Новая лекарственная комбинация рамуцирумаба с иринотеканом и фторпиримидинами одобрена на заседании научно-практического совета Министерства здравоохранения, как вариант выбора второй линии терапии у пациентов диссеминированным раком желудка. При HER2- позитивном ДРЖ в первой линии терапии показано, что добавление третьего цитостатика к стандартной комбинации трастузумаба с производными платины и фторпиримидинами нецелесообразно.

## **Вопросы и замечания**

Принципиальных замечаний по содержанию и оформлению диссертации нет.

## **Заключение**

Диссертационная работа Титовой Татьяны Александровны на тему «Таргетная терапия при диссеминированной аденокарциноме желудка и кардиоэзофагеального перехода», представленная к защите на соискание ученой степени кандидата наук по специальности 14.01.12 – онкология, является самостоятельной, законченной научно-квалификационной работой, посвященной решению актуальной проблемы современной онкологии – улучшению результатов лечения больных диссеминированной аденокарциномой желудка и определению роли и места таргетной терапии в лечении этой группы пациентов.

Таким образом, работа Титовой Татьяны Александровны на тему «Таргетная терапия при диссеминированной аденокарциноме желудка и кардиоэзофагеального перехода», представленная к защите на соискание ученой степени кандидата наук по специальности 14.01.12 – онкология представляет



собой законченное научное исследование. По актуальности, новизне, теоретической и практической значимости диссертация полностью соответствует критериям, содержащимся в п. 9 Положения о порядке присуждения ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 (с изменениями от 01.10.2018 г. № 1168), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор, Титова Татьяна Александровна, заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология.

Отзыв на диссертацию обсужден и одобрен на заседании отдела лекарственного лечения опухолей, протокол №1 от 21.01.2021г.

Заведующая отделом

лекарственного лечения опухолей

ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России

доктор медицинских наук, профессор

Владимирова Л.Ю.

Подпись доктора медицинских наук, профессора Владимировой Любови Юрьевны «заверяю»



Ученый секретарь

ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России

доктор биологических наук, доцент

Дженкова Е.А.

**Контактная информация:**

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

344037, Российская Федерация, Ростовская область, г. Ростов-на-Дону, ул. 14 линия, д.63

Тел. 8 (863) 200-10-00, 8 (863) 300-02-00

e-mail: onko-secretar@mail.ru, сайт: www.rnioi.ru