

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, доцента, заведующего онкологическим отделением №4 государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени С.С. Юдина Департамента здравоохранения города Москвы» Лядова Владимира Константиновича 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) относится к числу наиболее распространенных злокачественных новообразований как в мире, так и в Российской Федерации. У значительного числа пациентов (до 45%) заболевание диагностируется на стадии местно-распространенного процесса, при которой выполнение операции с лимфодиссекцией в объеме D2 оставалось единственной опцией лечения на протяжении многих лет.

Однако существенно улучшить непосредственные и отдаленные результаты лечения пациентов с местно-распространенным РЖ удалось лишь за счет комбинированного подхода – сочетания операции с проведением химиотерапии (ХТ). На сегодняшний день стандартом лечения является операция с выполнением лимфодиссекции в объеме D2 в сочетании с периоперационной ХТ на основе режима (FLOT). Несмотря на достигнутые результаты, данный подход характеризуется определенными недостатками. Во многих исследованиях отмечено, что до 50% пациентов не могут перенести послеоперационный компонент лечения вследствие периоперационных осложнений, низкого нутритивного и функционального статуса после хирургического лечения.

В последние годы все больше исследователей подчеркивают большое значение интенсификации неоадьювантной терапии для увеличения частоты

патоморфологических ответов опухоли и, потенциально, улучшения отдаленных результатов лечения различных опухолей ЖКТ, включая рак толстой кишки, поджелудочной железы и, конечно, желудка. Однако на фоне противоречивых данных ретроспективных исследований в настоящее время отсутствуют результаты рандомизированных исследований, посвященных данной проблеме.

Всем вышеизложенным определяется актуальность работы Анохина Александра Юрьевича «Значение полной неоадьювантной химиотерапии в лечении больных местно-распространенным раком желудка».

Научная новизна

Научная новизна диссертационной работы Анохина А.Ю. не вызывает сомнений, поскольку впервые на значительном клиническом материале изучена эффективность полной неоадьювантной ХТ при раке желудка, проведен сравнительный анализ эффективности и безопасности периоперационной и полной неоадьювантной ХТ по схеме FLOT.

Впервые показано, что переносимость 8 циклов ХТ по схеме FLOT значимо выше в группе неоадьювантной ХТ: весь планируемый объем ХТ завершили 88,4% против 57,6% в группе периоперационной ХТ ($p=0,0001$).

В ходе проведенного исследования также установлено, что режим полной неоадьювантной ХТ характеризуется приемлемым профилем токсичности и легко воспроизводим в реальной клинической практике, а частота нейтропении 3-4 степени значимо ниже в группе неоадьювантной ХТ по сравнению с группой периоперационной ХТ: 30,5% и 44,6% соответственно ($p=0,009$).

Проведенный автором многофакторный анализ продемонстрировал, что единственным независимым благоприятным фактором, ассоциировавшимся со снижением риска развития прогрессирования, является снижение стадии опухолевого процесса после неоадьювантной ХТ (ОР 0,4, 95% ДИ, 0,22-0,726, $p=0,0001$).

Достоверность полученных результатов, обоснованность выводов и практических рекомендаций

Диссертационная работа Анохина Александра Юрьевича основана на достаточном объеме клинического материала, включающего в себя результаты лечения 187 пациентов с местно-распространенным РЖ. 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. Выполненная работа позволила оценить целесообразность переноса адъювантных курсов периоперационной ХТ – проведение полной неоадъювантной ХТ, а также позволила оценить безопасность данного режима с целью потенциального экстраполирования метода в рутинную практику специалистов.

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

Научно-практическая значимость и внедрение результатов исследования

Результаты, полученные в ходе исследования, позволили Анохину Александру Юрьевичу сформулировать практические рекомендации по клиническому применению полной неоадъювантной ХТ в режиме FLOT в рамках комбинированного лечения пациентов с местно-распространенным РЖ и КЭП.

Автором выполнен сравнительный анализ профиля токсичности и периоперационных осложнений у пациентов, получивших полную неоадъювантную и периоперационную ХТ в режиме FLOT. Выполнен сравнительный анализ частоты патоморфологических ответов опухоли на фоне

проведенного лекарственного лечения в группе неoadъювантной и периоперационной ХТ. Также в работе проведен анализ клинико-морфологических и биологических факторов прогноза при проведении комбинированного лечения.

Полученные исследователем данные продемонстрировали эффективность и безопасность режима полной неoadъювантной ХТ в лечении пациентов с местно-распространенным РЖ и КЭП, который в перспективе может быть рекомендован к применению в широкой клинической практике.

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.

Структура и содержание диссертации

Диссертационная работа изложена в традиционном виде на 124 страницах машинописного текста, иллюстрирована 16 таблицами и 8 рисунками. Состоит из введения, четырех глав (обзор литературы, материалы и методы, результатов исследования, обсуждения), заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы, включающего 114 источника, из которых отечественных – 21.

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

Первая глава – обзор литературы представлен как современными (последние 5 лет) публикациями, так и классическими исследованиями по теме. Глава представлена в виде исторической ретроспективы и создает у читателя

представление о поэтапной трансформации парадигмы лечения местно-распространенного РЖ и КЭП. Детально описана современная концепция комбинированного лечения РЖ. Каждому варианту комбинированного лечения РЖ, включая исследуемые режимы с таргетными препаратами, посвящен соответствующий раздел. Анализируя потенциальную эффективность полной неоадьювантной ХТ с точки зрения увеличения частоты патоморфологических ответов, автор подробно представляет данные о клиническом значении патоморфологического ответа опухоли. Оценивая перспективы интенсификации лекарственного лечения посредством проведения полной неоадьювантной ХТ, автор подчеркивает необходимость деэскалации терапии при наличии микросателлитной нестабильности.

В обзоре литературы автору удалось в достаточной мере осветить предпосылки для проведения полной неоадьювантной ХТ по схеме FLOT у пациентов с местно-распространенным РЖ. В то же время хочется отметить, что автор исключительно детально описывает целый ряд исследований, имеющих на сегодняшний день историческое значение. Более сфокусированное изложение материала, с моей точки зрения, повысило бы информативность обзора литературы и позволило яснее очертить контуры намеченного исследования.

Во второй главе представлены критерии включения и исключения, дизайн исследования с методологическим описанием каждого лечебного этапа, а также основные методы исследования и статистическая гипотеза, принципы статистической обработки полученных данных. Адекватная современная статистическая обработка результатов исследования групп пациентов позволяет судить о значимости полученных показателей и различий.

Третья глава посвящена результатам исследования и включает 9 подглав. Представлены общая характеристика пациентов включенных в исследование (всего 187 пациентов), а также характеристика исследования в виде схематического изображения.

Подглава 3.2. Автор выполнил анализ дозовой интенсивности ХТ в каждой группе пациентов, получающих периоперационную и полную неоадьювантную

ХТ. В данном разделе показано, что дозовая интенсивность снижена в группе периоперационной ХТ за счет послеоперационного блока ХТ.

Подглава 3.3. В данном разделе представлены непосредственные результаты лечения. Проведение полной неoadъювантной ХТ было ассоциировано с лучшей переносимостью всего запланированного объема лечения по сравнению с группой периоперационной ХТ. Также отмечены значимо более высокие показатели частоты патоморфологического ответа 1-2 степени и снижения стадии опухолевого процесса в группе неoadъювантной ХТ.

Подглава 3.4. В данном разделе представлены отдаленные результаты лечения – БРВ. Был проведен анализ выживаемости в группе полной неoadъювантной ХТ (95 пациентов) и периоперационной ХТ (92 пациентов). Автором отмечено, что медиана наблюдения в группе неoadъювантной ХТ составила 19,8 месяцев, в группе периоперационной ХТ 14,6 месяцев. В обеих группах была достигнута медиана БРВ, которая в группе неoadъювантной ХТ составила 27,2 месяцев против 19,5 месяцев в группе периоперационной ХТ. Показатель 1-летней БРВ (первичная конечная точка исследования) также был выше в группе неoadъювантной ХТ и достиг 79% против 68% в группе периоперационной ХТ (ОР 0,54, 95% ДИ, 0,32-0,9, $p=0,02$).

Подглава 3.5. В данном разделе представлен анализ общей выживаемости (ОВ). Медиана ОВ была достигнута только в группе неoadъювантной ХТ и составила 37,7 месяцев. Автор отмечает, что однолетняя ОВ в группе неoadъювантной ХТ составили 94%, в группе периоперационной ХТ – 93% (ОР 0,97, 95% ДИ, 0,42-2,2, $p=0,95$).

Подглава 3.6 посвящена анализу профиля токсичности режимов полной неoadъювантной и периоперационной ХТ. Профиль гематологической токсичности в двух группах исследования в целом сопоставим за исключением частоты нейтропении 3–4 степени (30,5% против 44,6% в группе контроля). В структуре негематологической токсичности значимые различия были выявлены лишь по частоте астении 3–4 степени (9,8% в группе контроля против 1,1%). Важной частью исследования стала оценка профиля гематологической и

негематологической токсичности 5-8 курсов терапии. В послеоперационном блоке периоперационной ХТ частота нейтропении 3-4 степени составила 34,7% против 17,9% ($p=0,02$). Астения 3-4 степени также встречалась чаще в послеоперационном блоке ХТ по сравнению с аналогичными курсами неoadъювантной ХТ – отмечена у 9,3% и 1,1% соответственно ($p=0,02$). Таким образом, именно адъювантный блок ХТ увеличивает частоту НЯ в группе периоперационной ХТ.

Подглава 3.7. В данном разделе представлен тщательный анализ периоперационных осложнений, частота которых не отличалась между группами.

Подглава 3.8 посвящена анализу выживаемости в зависимости от наличия или отсутствия патоморфологического ответа 1-2 степени. Автор отмечает, что ни в одной из групп не было выявлено статистически значимого увеличения показателей БРВ при наличии патоморфологического ответа 1-2 степени. Однако отмечена тенденция расхождения графика в пользу подгруппы с наличием патоморфологического ответа. Отсутствие значимых различий, вероятнее всего, обусловлено небольшим количеством пациентов в каждой подгруппе.

Подглава 3.9. С целью оценки предиктивных факторов развития прогрессирования заболевания автором был проведен многофакторный анализ. Установлено, что снижение стадии онкологического процесса и проведение неoadъювантной ХТ являются независимыми прогностическими факторами, которые снижают риск прогрессирования у пациентов с РЖ. Также представлены подгрупповые анализы БРВ в каждой группе исследования, полной неoadъювантной и периоперационной ХТ, в зависимости от наличия/отсутствия снижения стадии заболевания после операции. Автор отмечает, что именно снижение стадии опухолевого процесса способствовало снижению БРВ в каждой из подгрупп.

Четвертая глава посвящена обсуждению полученных результатов в контексте существующих литературных данных. Автор проводит всестороннее сравнение своих результатов с данными международной и отечественной литературы по обсуждаемой проблеме. Обсуждает сильные и слабые стороны

исследования, предлагает потенциально перспективные векторы для будущих исследований. Такой подход демонстрирует глубокое понимание исследуемой проблемы и способность к критическому мышлению. Глава хорошо структурирована и написана.

В заключении автор лаконично представляет ключевые положения диссертационной работы и подводит итоги своего научного исследования. Заключение имеет логичную концепцию в соответствии с результатами исследований.

Выводы и практические рекомендации четко сформулированы, обоснованы, соответствуют цели и задачам исследования.

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

Замечания по диссертационной работе в целом

1. Автор проводит обоснованное сравнение предложенной методики интенсификации неоадьювантного лекарственного лечения рака желудка со стандартным протоколом периперационной ХТ. Учитывая отсутствие полной неоадьювантной терапии в актуальных клинических рекомендациях, было бы желательно отметить во второй главе номер протокола и дату заседания локального этического комитета, утвердившего схему исследования.

2. Автор делает первичной конечной точкой исследования одногодичную безрецидивную выживаемость. Учитывая, что набор клинического материала был завершен в 2020 г., представляется обоснованной оценка трехлетних и даже пятилетних показателей выживаемости, хотя бы расчетной. В связи с этим хотелось бы задать автору исследования вопрос, проведена ли уже такая оценка и каковы ее результаты?

Хотя отмеченные недостатки несколько снижают качество исследования, однако они были детально обсуждены с диссертантом и не влияют на основные теоретические и практические результаты диссертации, а также достоверность и обоснованность ее выводов.

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 научном и методологическом уровне, в которой осуществлено решение научной задачи по оценке эффективности и безопасности полной неоадьювантной химиотерапии по схеме FLOT в комбинированном лечении пациентов с местно-распространенным раком желудка и кардиоэзофагеального перехода. Работа имеет важное практическое 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

доктор медицинских наук

(3.1.6. Онкология, лучевая терапия

в действующей номенклатуре),

доцент, заведующий онкологическим отделением №4

ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина ДЗМ»

Лядов Владимир Константинович

07.05.2025г.

Подпись д.м.н., доцента Лядова В.К. **заверяю**

Начальник отдела кадров

ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина ДЗМ»



Спицына Анна Михайловна

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени С.С. Юдина Департамента здравоохранения города Москвы»

Адрес: 115446, г. Москва, Коломенский проезд, д.4, тел. +7(499)782-30-69

www.gkbyudina.ru, E-mail: gkb-yudina@zdrav.mos.ru