

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, заведующего торакоабдоминальным хирургическим отделением отдела торакоабдоминальной онкохирургии Московского научно-исследовательского онкологического института имени П.А. Герцена – филиала федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России Хомякова Владимира Михайловича на диссертационную работу Авдюхина Ивана Геннадьевича «Периоперационная химиотерапия режимами FLOT и FOLFIRINOX у пациентов с операбельным раком желудка или кардиоэзофагеального перехода», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

Актуальность темы исследования

Рак желудка 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. На протяжении многих лет выполнение радикальной операции с лимфодиссекцией в объеме D2 оставалось единственной опцией лечения при местнораспространённом раке желудка, при этом отдаленные результаты лечения оставались малоудовлетворительными.

Значимо улучшить отдаленные результаты лечения пациентов с местно-распространенным раком желудка удалось лишь за счет комбинированного подхода – сочетания операции с проведением химиотерапии. На сегодняшний день стандартом лечения является радикальное хирургическое вмешательство с выполнением лимфодиссекции в объеме D2 в сочетании с периоперационной химиотерапией в режиме FLOT.

Однако, применение таксан-содержащего триплета ограничено рядом факторов, обусловленных фармакологическими свойствами и профилем токсичности доцетаксела.

Перспективным направлением в онкологической практике представляется применение периоперационного режима FOLFIRINOX: его клиническая эффективность в первой линии лечения диссеминированного рака желудка сопоставима с результатами, достигаемыми при использовании режима FLOT.

Таким образом, решение задач, направленных на улучшение и оптимизацию результатов комбинированного лечения больных резектабельным раком желудка и кардиоэзофагеального перехода, определяет актуальность работы Авдюхина Ивана Геннадьевича на тему «Периоперационная химиотерапия режимами FLOT и FOLFIRINOX у пациентов с операбельным раком желудка или кардиоэзофагеального перехода».

Научная новизна

Научная новизна диссертационной работы Авдюхина Ивана Геннадьевича не вызывает сомнений, поскольку впервые на большом и репрезентативном клиническом материале, включавшем 384 пациента с местно-распространенным раком желудка и кардиоэзофагеального перехода, проведен сравнительный анализ эффективности и безопасности комбинированного лечения с использованием режимов периоперационной химиотерапии FLOT и FOLFIRINOX.

Показано, что частота достижения полного патоморфологического регресса опухоли сопоставима в обеих группах: 11,2% в группе FLOT против 13,8% в группе FOLFIRINOX ($p=0.440$). Проведенный автором анализ отдаленных результатов не выявил достоверных различий в показателях 2-летней безрецидивной ($p=0.449$) и 2-летней общей выживаемости ($p=0.136$) между исследуемыми группами.

Необходимость редукции доз препаратов потребовалась большему числу пациентов в группе FOLFIRINOX в сравнении с группой FLOT (46,9% и 29,3%; $p=0.0003$, соответственно). Показатель летальности в период прохождения блоков лекарственной терапии был достоверно выше в группе FOLFIRINOX, чем в группе FLOT (5,1% и 1,1%; $p=0.022$). Режим FOLFIRINOX ассоциирован с

большой частотой послеоперационных осложнений ($p=0.012$), а именно осложнений III-V степени, связанных с декомпенсацией сопутствующей кардиальной патологии. Оба режима сопоставимы по частоте хирургических осложнений ($p=0.142$). Полученные результаты демонстрирует худшую переносимость экспериментального режима в сравнении со стандартом.

Обоснованность и достоверность полученных результатов, обоснованность выводов и практических рекомендаций

Диссертационная работа Авдюхина Ивана Геннадьевича основана на достаточном объеме клинического материала, включающего в себя результаты лечения 384 пациентов с местно-распространенным раком желудка и кардиоэзофагеального перехода II-III типа по классификации Siewert.

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 / оценка содержания диссертации

Диссертационная работа изложена в традиционном виде на 117 страницах машинописного текста, иллюстрирована 25 таблицами и 8 рисунками. Состоит из введения, трех глав (обзор литературы, материалы и методы, результаты исследования), заключения, выводов, практических рекомендаций, списка

сокращений и списка литературы, включающего 139 источников, из которых отечественных – 13.

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

Первая глава – обзор литературы представлен анализом как современных (последние 5 лет) публикаций, так и классическими исследованиями по теме.

Глава представлена в виде исторической ретроспективы и создает у читателя представление о поэтапной трансформации парадигмы лечения местно-распространенного рака желудка и кардиоэзофагеального перехода II-III типа по классификации Siewert. Детально описана современная концепция комбинированного лечения рака желудка, включая исследуемые режимы с таргетными препаратами.

Представленный материал раскрывает актуальность проблемы и подтверждает необходимость дальнейших исследований рациональных лекарственных режимов. Обзор раскрывает необходимость данного исследования.

Во второй главе представлен подробный дизайн работы с описанием статистической гипотезы, отражены критерии включения и невключения больных в протокол. В полной мере представлена методология каждого лечебно-диагностического этапа. Оптимальная и современная статистическая обработка полученных результатов исследования позволяет высказаться о достоверности полученных данных.

Третья глава посвящена результатам собственного исследования, и включает 9 подглав.

Подглава 3.1 отражает общий ход исследования, в ней представлены общая характеристика пациентов, включенных в анализ (всего 384 пациента), а также характеристика исследования в виде схематического изображения.

В подглаве 3.2 отражена подробная клинико-морфологическая характеристика исследуемых групп, а также оценен функциональный статус пациентов на момент начала комбинированного лечения. Исследуемые группы

были сбалансированы по основным клинико-морфологическим показателям и в отношении коморбидного статуса, однако среди пациентов в группе FOLFIRINOX отмечается большее количество сердечно-сосудистых операций в анамнезе.

Подглава 3.3. В данном разделе представлен анализ хирургического этапа лечения. Подробно отражены объемы операций, оценена частота комбинированных органных резекций между группами. Подробно представлена характеристика послеоперационных осложнений с оценкой 30- и 90-дневной летальности. При подробном анализе структуры послеоперационных осложнений автором выявлена статистически значимая разница в числе терапевтических осложнений между группами (7,5% в группе FLOT против 13,3% в группе FOLFIRINOX; $p=0.062$). Характер и число случаев осложнений хирургического профиля не продемонстрировали значимых различий ($p=0.142$).

Подглава 3.4. Представлены непосредственные результаты лечения, а именно частота достижения R0-резекций, полного патоморфологического ответа опухоли на лечение, достижения снижения стадии заболевания. У трёхсот тридцати семи (96,3%) оперированных пациентов проанализированы данные патоморфологического исследования. Частота достижения R0-резекций в обеих группах была сопоставима и не имела статистически значимой разницы ($p=0.759$). Частота достижения полного патоморфологического регресса опухоли (TRG-1 по Mandard) между группами FLOT и FOLFIRINOX не продемонстрировала статистически значимой разницы (11,2% против 13,8% соответственно; $p=0.440$).

Подглава 3.5. В данном разделе представлен анализ безопасности исследуемых режимов. Структурированы все нежелательные явления на фоне системной лекарственной терапии, представлен подробный сравнительный анализ профиля токсичности исследуемых режимов. При анализе нежелательных явлений за весь период лечения не выявлено статистически значимых различий в профиле гематологической и гастроинтестинальной токсичности между группами. При этом отмечена тенденция к более частому возникновению диареи III-IV степени при назначении режима FOLFIRINOX, тем не менее, полученные

различия статистически не достоверны ($p=0.078$). Периферическая полинейропатия I-II степени достоверно чаще возникала у пациентов в группе FLOT, как и ладонно-подошвенный синдром ($p=0.046$). Уровень летальности в период прохождения блоков лекарственной терапии был значимо выше в группе FOLFIRINOX ($p=0.022$).

Подглава 3.6. Автор приводит анализ дозовой интенсивности режимов на каждом из блоков периоперационной терапии. Отмечено, что режим FOLFIRINOX продемонстрировал худшую переносимость. Необходимость редукции доз препаратов потребовалась большему количеству пациентов в группе FOLFIRINOX, чем в группе FLOT (46,9% и 29,3%; $p=0.0003$, соответственно).

Подглава 3.7. В данном разделе представлен анализ отдаленных результатов лечения. Медиана наблюдения за пациентами составила 20,4 месяцев. Автор демонстрирует, что показатели безрецидивной выживаемости (БРВ) у больных в группе FOLFIRINOX не хуже, чем у больных в группе FLOT (2-летняя БРВ 67,1% против 65,3% соответственно; $p=0.449$). Показатели общей выживаемости (ОВ) также не имели достоверных различий (2-летняя ОВ 79,8% в группе FLOT против 78,8% в группе FOLFIRINOX; $p=0.136$).

Подглава 3.8. Представлен подгрупповой анализ факторов, ассоциированных с достижением регрессии опухоли. Не удалось выявить факторы, оказывающие статистически значимое влияние на достижение полной регрессии опухоли (TRG-1 по Mandard). Однако, отмечено, что возраст пациента старше 60 лет и отсутствие распространения опухоли на пищевод ассоциировались с большим шансом достижения так называемого «большого патоморфологического ответа» (степени регрессии опухоли (TRG-1,2 по Mandard)).

Подглава 3.9. В данном разделе представлены подгрупповые анализы БРВ и ОВ в зависимости от клинико-морфологических характеристик. При многофакторном регрессионном анализе выявлено, что факторами, оказывающими влияние на БРВ, являются распространение опухоли на пищевод, а также поражение парагастральных лимфоузлов. По результатам

однофакторного анализа влияния клинико-морфологических факторов на ОВ выявлен только один параметр, значимость влияния которого имеет тенденцию к достоверности – это степень дифференцировки опухоли.

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 работы корректно сформулированы и соответствуют поставленным задачам. 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 Авдюхина Ивана Геннадьевича имеют высокую практическую значимость. Соискателем изучены непосредственные и отдаленные результаты комбинированного лечения пациентов с местно-распространенным раком желудка и кардиоэзофагеального перехода II-III типа по классификации Siewert в зависимости от режима периоперационной химиотерапии.

Оценена частота достижения полного патоморфологического ответа (pCR) опухоли в зависимости от проведенного лечения, показатели 1-годовой и 2-годовой выживаемости. Продемонстрирована равная непосредственная

эффективность исследуемых режимов лекарственной терапии. Однако, режим FOLFIRINOX продемонстрировал худшую переносимость и частоту послеоперационных осложнений в сравнении с режимом FLOT, что не позволяет рассматривать его как стандарт терапии резектабельного рака желудка и кардиоэзофагеального перехода в рутинной клинической практике.

Полученные в ходе исследования данные позволяют рассматривать режим химиотерапии FOLFIRINOX в качестве альтернативной опции стандартному режиму FLOT в рамках комбинированного лечения резектабельного рака желудка при наличии у пациентов противопоказаний к назначению доцетаксела.

Основные положения диссертационного исследования Авдюхина Ивана Геннадьевича 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

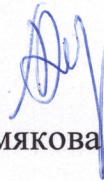
Диссертационное исследование Авдюхина Ивана Геннадьевича «Периоперационная химиотерапия режимами FLOT и FOLFIRINOX у пациентов с операбельным раком желудка или кардиоэзофагеального перехода» является законченной, самостоятельной научно-квалификационной работой, выполненной на высоком научном и методологическом уровне, в которой осуществлено решение актуальной научной задачи по оптимизации комбинированного лечения местно-распространенного рака желудка и кардиоэзофагеального перехода. Работа является 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 Авдюхина Ивана Геннадьевича «Периоперационная химиотерапия режимами FLOT и FOLFIRINOX у пациентов с операбельным раком желудка или кардиоэзофагеального перехода» 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 кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

Официальный оппонент

доктор медицинских наук,
заведующий торакоабдоминальным хирургическим отделением
отдела торакоабдоминальной онкохирургии
МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала
ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России



Хомяков Владимир Михайлович

28.04.2026г

Подпись д.м.н. Хомякова В.М. «заверяю»

Ученый секретарь

ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России

Кандидат биологических наук




Жарова Елена Петровна

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Адрес: 125284, г. Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3, тел. +7(495)945-80-20
www.new.nmicr.ru, E-mail: mail@nmicr.ru