

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, заведующего отделением противоопухолевой лекарственной терапии ГБУЗ МО «Подольская городская клиническая больница» Нариманова Мехти Наримановича на диссертационную работу Титовой Татьяны Александровны «Таргетная терапия при диссеминированной аденокарциноме желудка и кардиоэзофагеального перехода», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 - Онкология

Актуальность темы исследования

Диссертация Титовой Т.А. посвящена одному из самых сложных разделов лекарственного лечения солидных опухолей – лекарственной терапии диссеминированного рака желудка, где на сегодняшний день имеются лишь незначительные успехи. При этом рак желудка занимает второе место в структуре заболеваемости и смертности среди злокачественных новообразований в Российской Федерации и четвертое место в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями в мире. Более чем у двух третей больных заболевание выявляется в 4 стадии. И далее, при выявлении рака желудка в I-II стадии 5-летняя популяционная выживаемость в России не превышает 13%. Поскольку большинство больных нуждаются потенциально в химиотерапии, актуальным является поиск новых путей в лекарственном лечении этого заболевания и выявление прогностических факторов для индивидуализации выбора лекарственного лечения.

В последнее время по данным научно-практических исследований имеется прогресс в данном направлении. Благодаря применению лекарственной терапии удалось повысить продолжительность и качество жизни этих больных, а также уменьшить токсичность проводимой терапии. В настоящее время все така не существует стандартов II линии лекарственной химиотерапии резистентного рака желудка. Изучение современных режимов индукционной химиотерапии,

сравнение результатов лечения их со стандартными схемами, разработка новых химиотерапевтических режимов для лечения резистентного рака желудка, а также таргетная терапия распространенного рака желудка представляет одну из самых актуальных задач клинической онкологии и требует дальнейшего изучения.

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

Представленные в работе положения и выводы основаны на тщательном изучении достаточном объеме клинического материала и грамотном статистическом анализе полученных данных. В работе использованы современные методы исследования, полностью соответствующие поставленным задачам.

Автором на собственном клиническом материале изучена эффективность рамуцирумаба в монорежиме, в комбинации с паклитакселом и режимов на основе иринотекана, фторпиримидинов у пациентов диссеминированным РЖ во второй линии лечения. В рутинной клинической практике показана высокая эффективность и приемлемая токсичность режимов.

Особый интерес представляет разработанный автором новый режим химиотерапии на основе иринотекана, фторпиримидинов и рамуцирумаба. Чья высокая эффективность и управляемая токсичность позволяет считать его вариантом выбора во второй линии терапии пациентов диссеминированным раком желудка.

Учитывая данные международных исследований, крайне актуально изучение эффективности бевацизумаба в комбинации с химиотерапией во второй линии терапии. Схема бевацизумаб с иринотеканом и фторпиримидинами в группе пациентов с неблагоприятным прогнозом продемонстрировала высокие показатели эффективности и приемлемый профиль токсичности.

Впервые в России изучена эффективность трастузумаба в комбинации с трехкомпонентными режимами химиотерапии в первой линии лечения больных HER2-позитивным диссеминированным РЖ. Важным выводом является то, что

эффективность двух- и трехкомпонентных режимов химиотерапии в комбинации с трастузумабом у больных диссеминированным раком желудка статистически значимо не отличается, при значимо меньшей токсичности двухкомпонентных режимов.

Ценность работы для науки и практического здравоохранения

Ценность работы для науки и практического здравоохранения исследования не вызывает сомнения с учетом достаточно низких результатов современного лекарственного лечения диссеминированных форм рака желудка. С этой точки зрения рациональный выбор режима лечения на основании факторов прогноза эффективности представляется чрезвычайно важным.

Не менее важным является клиническая апробация новых режимов второй линии, значимо влияющих на выживаемость больных. Учитывая это, актуальность представленной работы не вызывает сомнений и подтверждает своевременность и научную ценность проведенного исследования.

Результаты, представленные в работе, позволили внедрить новый режим химиотерапии на основе рамуцирумаба, иринотекана и фторпиримидинов в рутинную клиническую практику в Российской Федерации.

Общая характеристика работы

Диссертация Титовой Т.А. написана по стандартному образцу, содержит 170 страниц, иллюстрирована 16 рисунками и 55 таблицами. Диссертация состоит из введения, трех глав (включая обзор литературы), обсуждения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, содержащего 14 отечественных и 116 иностранных источников. Диссертация написана грамотно и логично.

В главе «введение» сформулирована научная новизна, цели и задачи. Цель работы определена конкретно: улучшение результатов противоопухолевой терапии больных диссеминированного рака желудка и кадиоэзофагеального перехода путем применения таргетных препаратов (ингибиторов неоангиогенеза,

анти-Her2) в комбинации с различными режимами химиотерапии в первой и последующих линиях лечения. Практическая значимость работы несомненна, в результате решения поставленных задач в медицинскую практику внедрены новые комбинации и режимы, которые найдут свое место в лечении распространенного рака желудка. Методология и методы исследования, а также положения, выносимые на защиту написаны безупречно, замечаний к ним нет. В целом все положения, выносимые на защиту, звучат весомо и конкретно.

Глава 1 (Обзор литературы) посвящен современному состоянию проблемы лекарственной терапии диссеминированного рака желудка с и изложена на 39 страницах машинописного текста. В главе обзор литературы обсуждается современное состояние лекарственной терапии рака желудка, прогностические факторы, позволяющие индивидуализировать лечение, а также вопросы, требующие дальнейшего изучения этой проблемы. Обзор литературы изложен достаточно подробно, со ссылками на современные отечественные и зарубежные источники. В целом представленная тема изложена полностью, на хорошем литературном языке, с изложением современных данных по обсуждаемой теме. Большой интерес представляет литературный обзор "Her 2 позитивного диссеминированного рака желудка", в которой изучены результаты исследований при Her 2 позитивном диссеминированном раке желудка. В главе представлена подробная характеристика исследований при Her 2 позитивном раке желудка, что впервые выполнено в Российских исследованиях и несомненно является достоинством работы. В целом глава формирует достаточно четкие представления о возможностях и нерешённых вопросах химиотерапии больных диссеминированным раком желудка на современном этапе.

Глава 2 (Материалы и методы) написана достаточно подробно, особенно, что это касается изложения групп пациентов, включения в исследование, критериев включения, методов обследования пациентов, методик лечения и количестве проводимых курсов лечения. Подробно представлены

методы оценки результатов лечения и статистическая обработка данных. Замечаний к главе нет.

Глава 3 (Результаты исследования эффективности и токсичности химиотерапии у больных диссеминированным раком желудка) написана достаточно подробно, особенно, что это касается изложения собственных результатов исследования. В работе анализу было подвергнуто 191 историй болезни пациентов с диссеминированным раком желудка, которые получили лекарственную терапию в Российском онкологическом научном центре, в период с 2015 г. по 2019 гг. Всем 191 больным проведена химиотерапия первой линии, часть больных получила лекарственную терапию второй и последующих линий. В работе использован весьма интересный стиль написания главы диссертации: в каждой подглаве отдельно описаны характеристика больных, характеристика проведенной терапии и непосредственные и отдаленные результаты собственных исследований, подробная характеристика токсичности. Характеристика больных в каждой подглаве написана подробно, в тексте изложены все характерологические особенности пациентов этой группы. Замечанием к этой главе является то, что в главе недостаточно описана семиотика заболевания на момент начала лечения, а также семиотика в процессе проводимой терапии после достижения эффективности. Данная характеристика при распространенном раке желудка является очень важной, потому что эта категория пациентов относится к палиативной и вопрос качества жизни для них является первостепенным.

Эффективность рамуцирумаба во второй линии терапии оценена у 11 пациентов диссеминированным раком желудка. Полной и частичной регрессии не отмечено ни у одного пациента. У 5 (38,5%) пациентов достигнута стабилизация процесса. Медиана наблюдения составила 3,9 месяцев, а медиана времени без прогрессирования 2,27 месяцев. В заключении подглавы 3.1 указано, что монотерапия рамуцирумабом позволяет достигнуть контроля над симптомами заболевания. Особенный интерес вызывает токсичность, вызванная антиангиогенным эффектом рамуцирумаба, частота которой была значимо

высокой у 11 пациентов: у 3-х пациентов из 11 была артериальная гипертензия, у 1 больного венозный тромбоз, у 2-х больных протеинурия и у одного больного кровотечение.. На 11 пациентов такая токсичность значимая.

Эффективность комбинации рамуцирумаба с паклитакселом оценена в подглаве 3.2. В исследование включено 34 пациента, которые получили рамуцирумаб с паклитакселом во второй линии терапии. В характеристике пациентов представлена полная характеристика пациентов, однако полностью отсутствует клиническая характеристика, за исключением общего статуса пациентов ECOG. Большим преимуществом комбинации паклитаксела и рамуцирумаба получился объективный эффект комбинации, который составил 36,4%, то есть у трети пациентов, получивших вторую линию терапии, зарегистрирована частичная регрессия опухоли. Как известно, частичная регрессия опухоли во второй линии терапии рака желудка наблюдается редко. Основная токсичность данной комбинации составила нейротоксичность, связанная с применением паклитаксела, а также вся токсичность, связанная с антиангиогенным препаратом. У 16 (57,1%) пациентов отмечены кровотечения, т.е. у половины пациентов. У 3 (10%) пациентов из 34 пациентов, выявлен венозный тромбоз, у 1 пациента перфорация сигмовидной кишки и у 1 пациента развитие ДВС синдрома. Режим обладает умеренной токсичностью, и было бы целесообразно оценить также симптоматический эффект у этой тяжелой категории пациентов и соизмеримость ее с токсичностью комбинации. Большим преимуществом комбинации явилось то, что пациенты сохраняли социальную активность и токсичность комбинации не лимитировала их повседневную деятельность.

Большой интерес вызывает изучение автором новой комбинации режимов FOLFIRI/XELIRI с рамуцирумабом. Особым достижением применения этого режима является достижение высокой частоты стабилизации болезни 76%. Режимы обладали значимой эффективностью во второй линии терапии, различия между группами больных были статистически достоверны. Изученные автором комбинации препаратов могут быть смело рекомендованы к использованию во

второй линии терапии, но у преимущественно у сохранной категории пациентов, что должно быть отмечено в заключении диссертационной работы. Далее проведен однофакторный анализ выживаемости по следующим показателям: возраст, пол, статус ECOG на момент начала второй линии, анемия на момент начала второй линии, локализация первичной опухоли, гистологический тип опухоли, степень дифференцировки опухоли, наличие метастазов в печень, по брюшине, режимы использованные в первой линии химиотерапии, время до прогрессирования с момента начала первой линии химиотерапии, объективный ответ на первой линии химиотерапии, потеря веса и асцит. Данный анализ позволил выделить отдельные факторы, достоверно влияющие на общую выживаемость. Проведен многофакторный регрессионный анализ Кокса, с целью выделения факторов, имеющих достоверное влияние на общую выживаемость больных. В этот анализ включены факторы, показавшие достоверное влияние на выживаемость при однофакторном анализе. Данные всех больных, получивших химиотерапию второй линии, были проанализированы по прогностической шкале и сортированы в соответствующие прогностические группы. Из многофакторного анализа следует, что возраст моложе 45 лет и отсутствие артериальной гипертензии на фоне терапии были независимыми факторами риска низкой ВП.

Следующие две подглавы результатов лечения, посвященные изучению Her позитивного рака желудка и применению трастузумаба и бивацизумаба, также представляют большой интерес. Замечаний к данной части диссертационной работы нет. Особенным интересным выводом является то, что полученные в диссертационной работе данные позволяют сделать вывод, непосредственная эффективность двух- и трехкомпонентных режимов химиотерапии в комбинации с трастузумабом в первой линии терапии у больных диссеминированным раком желудка статистически значимо не отличается, при значимо меньшей токсичности двухкомпонентных режимов.

Глава 4 (Обсуждение результатов исследования)

В главе “Обсуждение” выполнен подробный анализ каждой главы диссертации, даны общие характеристики больных в каждой группе. Глава подробно иллюстрирована сравнительными таблицами характеристики больных в каждой группе, клинической характеристики, объективного эффекта в каждой группе и отдаленных результатов лечения.

Таблицы требуют некоторого уменьшения в размерах для большей из читабельности. В главе выполнен также подробный сравнительный анализ токсичности режимов, а также приведены данные однофакторного и многофакторного анализа больных в каждой группе. В заключении подведены основные итоги диссертационной работы. В работе выделены и проанализированы прогностические факторы, позволяющие индивидуализировать использование лекарственной терапии у больных первичным диссеминированным и резистентным раком желудка. Замечаний к главе нет.

Имеются 7 выводов, выводы сформулированы достаточно четко, не нуждаются в переработке.

Автореферат и опубликованные по данной теме научные работы отражают основные положения диссертации.

Принципиальных замечаний по содержанию и выводам диссертации нет.

Заключение

Диссертационная работа Титовой Татьяны Александровны «Таргетная терапия при диссеминированной аденокарциноме желудка и кардиоэзофагеального перехода» является самостоятельной законченной научно-квалификационной работой, в которой решены актуальные задачи онкологии по лечению пациентов диссеминированным раком желудка. Диссертация соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 г. (в редакции постановлений Правительства Российской

Федерации от 21 апреля 2016 г. № 335, от 02 августа 2016 г. № 748, от 29 мая 2017 г. № 650, от 28 августа 2017 г. № 1024, от 01 октября 2018 г. №1168 и от 26 мая 2020 №751), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 - Онкология.

Официальный оппонент:

заведующий отделением противоопухолевой лекарственной терапии

ГБУЗ МО «Подольская городская клиническая больница»

Министерства здравоохранения Московской области,

доктор медицинских наук (14.01.12 – Онкология)

Нариманов Мехти Нариманович

«01» 02 2021 г.



Даю согласие ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России на сбор и обработку моих персональных данных.

Нариманов Мехти Нариманович



142100, МО, Подольск, Кирова, д. 38

Тел: +7(495) 945-75-51.

E-mail: gbuz_pgkb@mail.ru

Web-сайт: <http://muzpgkb.ru>

Подпись доктора медицинских наук Нариманова М.Н. «заверяю»

Главный врач

ГБУЗ МО «Подольская городская клиническая больница»

Министерства здравоохранения Московской области,

Кандидат медицинских наук

Геворкян Вардан Самвелович

