

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

**доктора медицинских наук, заведующего торакоабдоминальным 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 Архири Петра Петровича
«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 являются наиболее часто встречаемыми (~80%) мезенхимальными злокачественными новообразованиями желудочно-кишечного тракта. Заболеваемость в мире составляет 10—20 случаев на 1 млн. населения. ГИСО характеризуются иммуногистохимическими и молекулярно-генетическими особенностями, которые имеют крайне важное значение для диагностики и, что особенно важно, для выбора лечебной тактики. Применение тирозинкиназных ингибиторов кардинально изменило всю лечебную стратегию в отношении больных ГИСО в последние годы.

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.

С применением таргетной терапии показатели выживаемости больных значительно улучшились. Медиана выживаемости у больных с метастатическими ГИСО до эпохи применения ТКИ составляла всего 10-12 месяцев. В настоящее время медиана выживаемости достигла 76 месяцев, и с расширением списка применяемых препаратов показатели выживаемости улучшаются.

Несмотря на успехи терапии тирозинкиназными ингибиторами, лечение больных с ГИСО представляют собой сложную, до конца не решенную проблему.

Низкие показатели выживаемости у больных с высоким риском прогрессирования заболевания после применения только хирургического лечения свидетельствуют о необходимости комбинированного подхода с использованием неоадьювантной и адьювантной 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.

Спорным и нерешенным вопросом до настоящего времени также остается роль хирургического лечения у больных с метастатическими ГИСО. В мировой литературе рандомизированных исследований, подтверждающих эффективность циторедуктивных операций, нет.

Таким образом, работа Архири Петра Петровича на тему «Современные подходы к хирургическому и комбинированному лечению больных гастроинтестинальными стромальными опухолями (ГИСО)», направленная на оптимизацию хирургического и комбинированного лечения с целью улучшения результатов лечения больных с локализованными, местно-распространенными и метастатическими ГИСО представляется актуальной и своевременной.

Научная новизна

В результате проведенной работы на обширном и репрезентативном клиническом материале оценена роль хирургического и комбинированного лечения больных с локализованными и местно-распространенными ГИСО. Проведен сравнительный анализ отдаленных результатов у больных после расширенных и экономных операций для оценки обоснованности выполнения последних. Расширены показания к выполнению экономных, функционально сохранных операций, в особенности, у больных со сложными анатомическими локализациями, к которым относятся ГИСО пищевода, кардиоэзофагеального перехода, двенадцатиперстной и прямой кишок. Для достижения возможности проведения экономных резекций при сложных локализациях рекомендовано расширить показания для неоадьювантной терапии иматинибом.

Впервые в России на большом клиническом материале оценена эффективность адьювантной терапии иматинибом. Проведен сравнительный анализ показателей безрецидивной и общей выживаемости в зависимости от продолжительности терапии иматинибом: 1 год, 3 года и 5 лет, определена оптимальная продолжительность лечения.

Впервые на обширной выборке больных оценена эффективность неоадьювантной терапии иматинибом, определена когорта пациентов, которым допустима чрескожная пункционная биопсия с целью установки диагноза на дооперационном этапе для проведения предоперационного лечения.

У больных с метастатическими ГИСО изучена эффективность и профиль токсичности таргетной терапии тирозинкиназными ингибиторами: иматинибом, сунитинибом и регорафенибом. Оценена эффективность хирургического лечения, в том числе с применением альтернативных методов локального воздействия (МЛВ) (термоабляция, криодиструкция, химиоэмболизация, стереотаксическая лучевая терапия). Оценена роль и эффективность комбинированного подхода при лечении больных с метастатической болезнью. Изучены прогностические и предикторные свойства различных клинико-морфологических и молекулярно-генетических характеристик опухоли.

Полученные данные позволили разработать алгоритм лечения больных с локализованными, местно-распространенными и метастатическими ГИСО с учетом прогностических и предиктивных особенностей.

Обоснованность и достоверность полученных результатов, обоснованность выводов и практических рекомендаций

Диссертационная работа Архири Петра Петровича основана на достаточном объеме клинического материала, включающего в себя результаты лечения 509 больных с ГИСО.

Сбор, систематизация, последующая обработка информации, а также интерпретация полученных результатов соответствуют актуальным требованиям, предъявляемым к подобным 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 и обоснованными.

Выводы и практические рекомендации логичны и полностью подтверждены полученными результатами. Их обоснованность подтверждается опытом применения в реальной клинической практике.

Структура и содержание диссертации / оценка содержания диссертации

Диссертационная работа изложена на 306 страницах машинописного текста и включает введение, пять глав, посвящённых результатам собственных исследований, заключение с обсуждением полученных данных, выводы, практические рекомендации и список литературы. Каждая из основных глав начинается с всестороннего обзора литературы по данной теме, что облегчает дальнейшее восприятие материала. Библиографический указатель содержит 337 источников, из которых 16 отечественных и 321 зарубежный. Работа иллюстрирована 67 таблицами и 111 рисунками.

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 диссертации посвящена клинико-морфологическим и иммуногистохимическим особенностям ГИСО.

В главе 1 отражены обзор мировой литературы и результаты собственного исследования оценки диагностического и прогностического значения различных морфологических и иммуногистохимических маркеров у больных с ГИСО.

У пациентов с локализованными и местно-распространёнными ГИСО хирургическое вмешательство остается основным методом лечения. Однако у больных с наличием неблагоприятных прогностических признаков изолированное оперативное лечение не обеспечивает достаточной эффективности. В подобных случаях целесообразно проведение комбинированного подхода, включающего применение неоадьювантной и адьювантной терапии ингибиторами тирозинкиназ.

Ключевыми прогностическими факторами, которые используются для определения риска прогрессирования заболевания и оценки стадии опухолевого процесса при ГИСО считаются митотический индекс, размеры новообразования и его анатомическая локализация. В мировой литературе предложен ряд прогностических моделей, позволяющих выделять пациентов, которым необходимо проведение комбинированного лечения. Однако существующие номограммы имеют ряд недостатков: во-первых, не учтены все прогностически значимые критерии; во-вторых,

группа высокого риска включает очень обширный диапазон пациентов с риском прогрессирования заболевания, варьирующим от 34 до 100%.

По данным анализа собственного материала наиболее значимыми прогностическими факторами у больных с локализованными ГИСО являются размеры, локализация, митотический индекс, тип клеточного строения, местная распространенность и разрыв капсулы первичной опухоли.

Иммуногистохимическое исследование имеет важнейшее значение и является обязательным этапом диагностики ГИСО, однако корреляционной взаимосвязи между уровнем экспрессии исследованных маркеров, локализацией опухоли, ее размерами, митотической активностью и прогнозом заболевания установлено не было, что объясняется широким применением эффективных режимов лекарственной терапии.

Во второй главе представлено подробное описание молекулярно-генетических особенностей ГИСО.

Во введении главы подробно освещаются молекулярно-генетические особенности возникновения и прогрессирования ГИСО, включая активацию внутриклеточных сигнальных путей, инициирующих пролиферацию, дифференцировку и ингибирование апоптоза. В главе представлена подробная характеристика частоты и клинического значения большинства мутаций в ГИСО. Данные литературы, подчас противоречивые, характеризуют клинко-морфологические особенности ГИСО с мутациями в генах *KIT*, *PDGFRA*, а также с отсутствием таковых («wild type» - WT). В группе ГИСО с WT обращает внимание группа ГИСО с дефицитом сукцинатдегидрогеназы (SDH), которая наблюдается преимущественно у детей и женщин молодого возраста и характеризуется локализацией в желудке, эпителиоидноклеточным строением, высоким метастатическим потенциалом и устойчивостью к иматинибу. Обращает внимание важная роль сунитиниба и регорафениба в лекарственном лечении ГИСО с диким типом *KIT* и *PDGFRA*. На сегодняшний день персонифицированного подхода к лечению больных с WT ГИСО не существует.

В разделе 2.2 «Анализ собственных данных» подробно описаны клинко-морфологические характеристики для каждого типа и локализации выявленных мутаций с оценкой их клинической и прогностической значимости. 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.

Важным результатом проведенного автором анализа является тот факт, что больные ГИСО с одинаковым мутационным статусом в группах локализованного, местнораспространенного и метастатического поражения демонстрируют одинаковую ОВ независимо от локализации первичной опухоли. Прогностическое значение локализации первичной опухоли таким образом определяется преимущественно мутационным профилем опухоли. Так, ГИСО желудка чаще коррелируют с точечными заменами, дупликацией в 11 экзоне *KIT* и с мутацией гена *PDGFRA*, которые ассоциируются с благоприятным прогнозом. При ГИСО тонкой кишки преобладают мутации в 9, 11 (делеции), 13 и 17 экзоне *KIT*, которые ассоциируются с неблагоприятным прогнозом.

Третья глава посвящена хирургическому и комбинированному лечению больных с локализованными и местно-распространенными ГИСО. Основным методом лечения больных с локализованными и местно-распространенными стромальными опухолями ЖКТ в настоящий момент остается хирургический. Подтверждено, что отдаленные результаты лечения больных после экономных и стандартных резекций не отличаются, что делает экономные вмешательства процедурой выбора при резектабельных ГИСО. Аналогичным образом, мининвазивные операции не ухудшают отдалённые результаты лечения при более благоприятном течении послеоперационного периода, что позволяет считать малоинвазивные вмешательства стандартом хирургического лечения у пациентов с локализованными ГИСО размером до 10 см.

При выявлении элементов опухоли по краю резекции (R1) целесообразность повторного хирургического вмешательства в настоящее время не доказана. С учетом высокой эффективности тирозинкиназных ингибиторов выбор метода лечения (наблюдение, адъювантной терапия таргетными препаратами или реоперация) в этой группе больных нуждается в дальнейшем изучении.

Низкие показатели выживаемости у больных с высоким риском прогрессирования заболевания после применения только хирургического лечения свидетельствуют о необходимости комбинированного подхода с использованием неоадъювантной и адъювантной терапии иматинибом. Адъювантная терапия проводилась больным только с умеренным и высоким риском прогрессирования заболевания. Адъювантная терапия иматинибом приводит к достоверному улучшению отдаленных результатов при локализованных и местно-распространённых ГИСО. Достоверное улучшение показателей ОВ и БРВ отмечено только в результате проведения адъювантной терапии

продолжительностью 3 и 5 лет, в то время как адъювантная терапия продолжительностью 1 год не приводила к улучшению отделенных результатов.

Предоперационная терапия иматинибом ведет к повышению резектабельности, повышению доли радикальных (R0) резекций, уменьшению объема хирургических вмешательств и улучшению отдаленных результатов.

Четвертая глава посвящена лекарственному и комбинированному лечению больных с метастатическими ГИСО.

В исследовании включены 274 больных с метастатическими ГИСО. Из них 81 больной с первичными метастатическими ГИСО и 193 – с вторичной метастатической болезнью (в результате прогрессирования заболевания после проведения лечения по поводу локализованных ГИСО).

В отличие от локализованных форм заболевания, основным методом лечения больных с метастатической болезнью является таргетная терапия тирозинкиназными ингибиторами. В настоящее время в мире зарегистрированы четыре линии ТКИ: иматиниб, сунитиниб, регорафениб и рипретиниб. При ГИСО с точечной заменой D842V в 18 экзоне PDGFRA, при которой неэффективны вышеперечисленные препараты, в 2020г был зарегистрирован новый мультитаргетный препарат – авапритиниб. С применением таргетной терапии показатели выживаемости больных значительно улучшились. Так медиана выживаемости больных с метастатическими ГИСО до эпохи применения ТКИ составляла всего 10-12 месяцев, в то время как в настоящее время она достигла 76 месяцев.

Собственный опыт циторедуктивной хирургии по поводу метастатической ГИСО составил 142 наблюдения. Обращает внимание высокий процент достижения полной (R0) или макроскопически (R1) циторедукции – 61,8, что обусловлено эффективностью проводимой лекарственной терапии ТКИ при метастатических ГИСО. Автором показано, что 5-летняя ОВ в группе первично-метастатических опухолей составила 50,7 % и достоверно не отличалась от таковой в группе вторично-метастатических опухолей (41,9 %).

В диссертации на собственном материале проведен анализ эффективности и профиля токсичности препаратов, применяемых на каждой из линий лекарственного лечения. Оценена прогностическая значимость различных клинико-морфологических и молекулярно-генетических факторов при проведении лекарственного лечения метастатических ГИСО.

Анализ отдалённых результатов у пациентов с метастатическими ГИСО показал, что основными прогностическими факторами являются мутационный статус опухоли, распространённость заболевания (количество метастатических узлов), радикальность выполненных циторедуктивных операций, возможность реализации повторных вмешательств.

Пятая глава посвящена особенностям хирургического и комбинированного лечения больных с ГИСО сложных анатомических локализаций.

К стромальным опухолям сложных анатомических локализаций автором отнесены ГИСО пищевода и кардиоэзофагеального перехода (КЭП), а также ГИСО двенадцатиперстной и прямой кишки. В стандартном подходе пациентам с опухолями данных локализаций выполняют обширные и травматичные хирургические вмешательства, которые сопряжены с высоким риском послеоперационных осложнений и летальности, а также неудовлетворительными функциональными результатами.

Для целью обоснованного сокращения объёмов оперативных вмешательств, этим больным необходим особый подход с расширением показаний к индукционной лекарственной терапии. Разработанные новые способы экономных операций у больных с ГИСО двенадцатиперстной кишки улучшают непосредственные и функциональные результаты хирургического лечения по сравнению с гастропанкреатодуоденальными резекциями.

В заключении автор кратко излагает ключевые положения диссертационной работы и подводит итоги своего научного исследования. Заключение имеет логичную концепцию и полностью совпадает с ранее представленными результатами собственных исследований.

Выводы работы сформулированы корректно 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, неоднократно представлены на различных научных конференциях.

Принципиальных замечаний к работе нет. Имеются отдельные опечатки, стилистические погрешности, не влияющие на общее положительное впечатление о диссертационном исследовании.

Научно-практическая значимость и внедрение результатов исследования

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

Разработанные алгоритмы хирургического и комбинированного лечения больных с локализованными и метастатическими гастроинтестинальными опухолями позволяют выбрать оптимальную лечебную тактику, улучшить непосредственные и отдаленные результаты лечения больных с ГИСО.

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

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

Таким образом, 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), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

Официальный оппонент

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

Хомяков Владимир Михайлович

03.09.2026г.

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