

ОТЗЫВ

член-корреспондента РАН, доктора медицинских наук, профессора, руководителя научно-практического центра опухолей костей и мягких тканей Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Московская городская онкологическая больница №62 Департамента здравоохранения города Москвы» Мусаева Эльмара Расимовича на автореферат диссертационной работы Архири Петра Петровича на тему: «Современные подходы к хирургическому и комбинированному лечению больных гастроинтестинальными стромальными опухолями (ГИСО)», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

ГИСО относятся к редким опухолям и является чрезвычайно гетерогенная группа злокачественных образований, различающихся по локализации, гистологическому типу клеток, прогнозу, клиническому течению и по своему молекулярному профилю. Отсутствие крупных контролируемых рандомизированных исследований определяет наличие ряда нерешенных проблем выбора тактики лечения. В настоящее время, помимо совершенствования хирургической техники расширяется и арсенал лекарственной терапии. Преимущественным подходом к лечению является комбинированный, что требует прецизионную оценку опухолевого процесса, включая мутационный статус.

Основным методом лечения больных с локализованными и местно-распространёнными ГИСО является хирургический. Адьювантная терапия иматинибом больным с высоким и промежуточным риском прогрессирования заболевания достоверно улучшает отдаленные результаты. При этом не определена оптимальная длительность адьювантной терапии; режим дозирования иматиниба при мутации в 9 экзоне *KIT*. Также нерешенным остается вопрос о тактики лечения больных с ГИСО сложных анатомических локализациях, роли и безопасности малоинвазивных операциях, циторедуктивных операциях при метастатической болезни.

У больных с метастатическими ГИСО основным методом лечения является таргетная терапия тирозинкиназными ингибиторами. В настоящее время в мире уже зарегистрированы четыре линии таргетной терапии и при ГИСО с точечной заменой D842V в 18 экзоне гена *PDGFRA*, при которой неэффективны традиционные таргетные препараты, FDA в 2020г зарегистрировала новый мультитаргетный препарат – авапритиниб. Ряд других препаратов находятся различных доклинических и клинических этапах исследования.

Проведена оценка прогностической и предиктивной значимости различных клинико-морфологических и молекулярно-генетических факторов с выделением групп больных высокого риска, которым показано комбинированное лечение. Основным предиктивным фактором эффективности таргетной терапии является генетический профиль опухоли.

Представляемая работа является одной из первых в отечественной популяции больных, посвященных разработке оптимальной тактики лечения в зависимости от клинико-морфологических и молекулярно-генетических характеристик опухоли. С учетом морфологических особенностей автором представлены обоснованные подходы к оптимизации диагностики и тактики лечения при локализованных, местно-распространенных и метастатических ГИСО.

Роль циторедуктивных операций у пациентов с метастатическим ГИСО остаётся дискуссионной. На данный момент отсутствуют рандомизированные исследования, посвящённые этой проблеме. Небольшое количество ретроспективных данных указывает на улучшение отдалённых результатов в подгруппе больных с эффектом или очаговой прогрессией на фоне терапии иматинибом.

Научная новизна работы заключается в том, что на основании обширного клинического материала, включающего результаты лечения 509 больных с ГИСО, оценена роль хирургического, лекарственного и комбинированного лечения больных с локализованными, местно-распространёнными и метастатическими ГИСО. Изучены прогностические и предиктивные свойства клинико-

морфологических и молекулярно-генетических критериев, что способствует более точной стратификации пациентов по рискам и индивидуализации лечебных стратегий. У больных с метастатическими ГИСО изучена эффективность, и профиль токсичности таргетной терапии ТКИ и роль комбинированного подхода к лечению.

Разработанные новые способы экономных операций у больных стромальными опухолями двенадцатиперстной кишки позволили улучшить непосредственные результаты хирургического лечения и функциональный статус этих больных. Разработанные алгоритмы хирургического и комбинированного лечения больных с локализованными и метастатическими гастроинтестинальными опухолями позволяют оптимизировать тактику лечения и улучшить отдаленные результаты данной когорты больных.

Достоверность результатов исследования, основных положений и выводов диссертации подтверждаются значительным объемом выборки, которая включает 509 пациентов, а также использованием адекватных методов статистической обработки данных.

Основные результаты исследования и вытекающие из них положения отражены в 94 опубликованных работах в научных журналах, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России, из них 8 – в научных журналах, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России, также получено 2 патента на изобретение.

Автореферат диссертации написан и оформлен в классическом стиле, структурирован, иллюстрирован в виде рисунков и таблиц, в полной мере отражает все этапы исследования и дает представление о массиве проделанной работы. Концепция автореферата, цели, задачи и представленные результаты соответствуют шифру специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

Принципиальных замечаний по автореферату нет.

Согласно представленному автореферату, диссертационная работа Архири Петра Петровича «Современные подходы к хирургическому и комбинированному лечению больных гастроинтестинальными стромальными опухолями (ГИСО)» является актуальным научно-квалификационным значимым завершенным трудом,

в котором решена важная проблема повышения качества диагностики, лечения и оценки прогноза заболевания пациентов с гастроинтестинальными стромальными опухолями, имеющей важное значение для клинической онкологии.

Диссертация полностью соответствует требованиям пп. 9-14 «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 20 марта 2021 года №426, от 11 сентября 2021 г. №1539, от 26 октября 2023 г. №1786, от 25 января 2024 г. №62), 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. член-корреспондента РАН, доктора медицинских наук, профессора, руководителя научно-практического центра опухолей костей и мягких тканей государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Московская городская онкологическая больница №62 Департамента здравоохранения города Москвы»



Мусаев Эльмар Расимович
23.09.2024г.

Подпись член-корреспондента, д.м.н., профессора Мусаева Э.Р. «Заверяю»



Начальник отдела кадров
ГБУЗ «МГООБ №62 ДЗМ»



Н. А.Кузьмина

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Московская городская онкологическая больница №62 Департамента здравоохранения города Москвы»

Адрес: 121205, г. Москва, инновационный центр «Сколково», Большой бульвар, д. 67.

Тел.: +7 (495) 536-01-00, e-mail: gob62@zdrav.mos.ru, сайт: <https://onco62.ru>

ОТЗЫВ

доктора медицинских наук, профессора РАН, заведующего отделением противоопухолевой лекарственной терапии федерального государственного бюджетного учреждения «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента Российской Федерации Носова Дмитрия Александровича на автореферат диссертационной работы Архири Петра Петровича на тему: «Современные подходы к хирургическому и комбинированному лечению больных гастроинтестинальными стромальными опухолями (ГИСО)», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

Гастроинтестинальные стромальные опухоли (ГИСО) относятся к крайне редким опухолям желудочно-кишечного тракта, а также являются первой моделью в применении таргетных препаратов в лечении больных солидными злокачественными опухолями. ГИСО чрезвычайно гетерогенная группа злокачественных образований, различающихся по локализации, гистологическому типу клеток, прогнозу, клиническому течению и по своему молекулярному профилю. Преимущественным подходом к лечению является комбинированный, что требует прецизионную оценку опухолевого процесса, включая мутационный статус.

Хирургическое вмешательство остаётся основным методом лечения больных с локализованными и местно-распространёнными формами ГИСО. Адьювантная терапия иматинибом больным с высоким и промежуточным риском прогрессирования заболевания достоверно улучшает отдаленные результаты. Однако остаётся открытым вопрос об оптимальной продолжительности и дозировки иматиниба для пациентов с мутациями в 9-м экзоне гена *KIT*.

Роль неоадьювантной терапии иматинибом остаётся неопределённой, что подтверждается отсутствием рандомизированных исследований по данной теме. Выполнение чрескожной биопсии противопоказано что ограничивает возможности клиницистов в оценке прогностических факторов и определении показаний к предоперационной терапии. Особую значимость представляет исследование предоперационной терапии иматинибом у пациентов со сложными анатомическими локализациями (двенадцатиперстная кишка, пищевод, кардиоэзофагеальный переход,

прямая кишка). Проведение неоадьювантной терапии в этих случаях позволяет выполнить функционально сохранные операции, минимизируя необходимость обширных и калечащих вмешательств.

Для пациентов с метастатическими формами ГИСО стандартом лечения является таргетная терапия тирозинкиназными ингибиторами. 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 для данной группы больных – авапритиниб. Ряд других препаратов находятся различных доклинических и клинических этапах исследования.

Роль циторедуктивных операций у пациентов с метастатическим ГИСО остаётся дискуссионной. На данный момент отсутствуют рандомизированные исследования, посвящённые этой проблеме. Небольшое количество ретроспективных данных указывает на улучшение отдалённых результатов в подгруппе больных с эффектом или очаговой прогрессией на фоне терапии иматинибом.

Научная новизна работы заключается в том, что на основании обширного клинического материала, включающего результаты лечения 509 больных с ГИСО, оценена роль хирургического, лекарственного и комбинированного лечения больных с локализованными, местно-распространёнными и метастатическими ГИСО. Проведённый сравнительный анализ хирургического и комбинированного лечения показал высокую эффективность адьювантной терапии иматинибом продолжительностью не менее 3 лет. Предоперационная терапия иматинибом приводит к повышению резектабельности, радикальных (R0) резекций, уменьшению объёма хирургических вмешательств и улучшению отдалённых результатов. Выделены группы высокого риска, для которых допустимо выполнение чрескожной трепан-биопсии на дооперационном этапе для постановки диагноза и проведения предоперационной терапии. Также идентифицированы группы пациентов, которым требуется комбинированный подход с использованием неоадьювантной и адьювантной терапии.

Изучены прогностические и предиктивные свойства клинико-морфологических и молекулярно-генетических критериев, что способствует более точной стратификации

пациентов по рискам и индивидуализации лечебных стратегий. У больных с метастатическими ГИСО изучена эффективность, и профиль токсичности таргетной терапии ТКИ и роль комбинированного подхода к лечению.

Разработанные новые способы экономных операций у больных стромальными опухолями двенадцатиперстной кишки позволили улучшить непосредственные результаты хирургического лечения и функциональный статус этих больных. Разработанные алгоритмы хирургического и комбинированного лечения больных с локализованными и метастатическими гастроинтестинальными опухолями позволяют оптимизировать тактику лечения и улучшить отдаленные результаты данной когорты больных.

Достоверность результатов исследования, основных положений и выводов диссертации подтверждаются значительным объемом выборки (509 пациентов), а также использованием адекватных методов статистической обработки данных.

Основные результаты исследования и вытекающие из них положения отражены в 94 опубликованных работах в научных журналах, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России, из них 8 – в научных журналах, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России, также получено 2 патента на изобретение.

Автореферат диссертации написан и оформлен в классическом стиле, структурирован, иллюстрирован в виде рисунков и таблиц, в полной мере отражает все этапы исследования и дает представление о массиве проделанной работы. Концепция автореферата, цели, задачи и представленные результаты соответствуют шифру специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

Принципиальных замечаний по автореферату нет. Автореферат полностью отражает содержание диссертации.

Согласно представленному автореферату, диссертационная работа Архири Петра Петровича является самостоятельным научно-квалификационным завершенным трудом, в котором решена актуальная проблема разработки современных подходов хирургического и комбинированного лечения ГИСО, имеющей важное значение для клинической онкологии.

По научной новизне, актуальности, и практической значимости диссертация полностью соответствует требованиям пп. 9 - 14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства

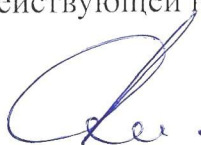
Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013 г. (в редакции постановлений Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 г. № 335, от 20 марта 2021 года №426, от 11 сентября 2021 г. №1539, от 26 октября 2023 г. №1786, от 25 января 2024 г. №62), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

заведующий отделением противоопухолевой лекарственной терапии

ФГБУ «ЦКБ с поликлиникой» Управления делами Президента РФ.

доктор медицинских наук, профессор РАН

(3.1.6. Онкология, лучевая терапия в действующей номенклатуре)



Носов Дмитрий Александрович

25.09.2026.

Подпись д.м.н., профессора РАН Носова Д.А. «Заверяю»

Заместитель главного врача

ФГБУ «ЦКБ с поликлиникой» Управления делами Президента РФ,

кандидат медицинских наук



Денисов Дмитрий Борисович

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента Российской Федерации.

Адрес: 121359, г. Москва, ул. Маршала Тимошенко, 15

Тел.: 8 (495) 530-01-11, e-mail: ckboms@cchp.ru, сайт: <https://www.cchp.ru>



ОТЗЫВ

**доктора медицинских наук, заместителя главного врача по заместитель
главного врача по онкологической помощи, заведующий онкологическим
отделением №2, государственного бюджетного учреждения здравоохранения города
Москвы «Городская клиническая больница имени С.С. Юдина Департамента
здравоохранения города Москвы» Ерыгина Дмитрия Валерьевича на автореферат
диссертационной работы Архири Петра Петровича на тему: «Современные
подходы к хирургическому и комбинированному лечению больных
гастроинтестинальными стромальными опухолями (ГИСО)», представленной на
соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.6.
Онкология, лучевая терапия.**

Несмотря на значительные достижения в молекулярной диагностике и лечении, ГИСО остаются чрезвычайно гетерогенной группой опухолей, требующей персонализированный подход в терапии. Применение таргетной терапии тирозинкиназными ингибиторами, привело к существенному улучшению отдаленных результатов лечения больных с ГИСО. Однако, несмотря на успехи лекарственной терапии, лечение данных пациентов представляет собой сложную, до конца не решенную проблему.

Хирургическое лечение является основным методом лечения локализованных форм ГИСО, однако наилучшие отдаленные результаты были достигнуты только в результате комбинированного подхода к лечению с применением нео- и адъювантной терапии иматинибом. В настоящее время доказана эффективность адъювантной терапии, но до конца не определена ее оптимальная продолжительность. Остается открытым вопрос о наиболее эффективной дозировке у больных с ГИСО с мутациями в 9 экзоне *KIT*. Отсутствие в мире рандомизированных исследований указывает на актуальность эффективности неoadъювантной терапии иматинибом. Чрескожная пункционная биопсия у больных с локализованными ГИСО противопоказана, что затрудняет адекватно оценить прогностические и предиктивные критерии и в последующем и показания к проведению неoadъювантной терапии иматинибом.

В отличие от локализованных форм заболевания, основным методом лечения больных с метастатической болезнью является таргетная терапия ТКИ. В настоящее

время для лечения больных с метастатическими ГИСО уже зарегистрированы четыре линии лечения: иматиниб, сунитиниб, регорафениб и рипретиниб. В плане лечения больных с ГИСО с мутацией D842V в 18 экзоне PDGFRA в 2020 году зарегистрирован селективный KIT и PDGFRA ингибитор BLU – 285 – авапритиниб. С расширением списка применяемых препаратов в лечении этих больных улучшаются и показатели выживаемости. Также актуальным и спорным вопросом до настоящего времени остается роль хирургического метода в плане комбинированного лечения больных с метастатическими ГИСО. В мировой литературе рандомизированных исследований, подтверждающих эффективность циторедуктивных операций, нет.

Особое внимание представляют больные с ГИСО сложных анатомических локализаций. Для достижения оптимальных условий к выполнению функционально сохраняющих операций у этих больных необходимо расширить показания для неоадьювантной терапии иматинибом. Также актуальным и спорным остается вопрос о малоинвазивных операциях у этих больных. В связи с этим, актуальность представленной работы целью которой является изучение клинико-морфологических, молекулярно-генетических характеристик ГИСО для оптимизации комбинированного лечения данной группы пациентов и определения факторов прогноза заболевания, не вызывает сомнений.

Ценность научной работы диссертанта заключается в том, что исследование основана на достаточном объеме клинического материала, включающего в себя результаты лечения 509 больных с ГИСО. Проведенный сравнительный анализ хирургического и комбинированного лечения показал высокую эффективность адьювантной терапии иматинибом продолжительностью не менее 3 лет. Предоперационная терапия иматинибом приводит к повышению резектабельности, радикальных (R0) резекций, уменьшению объема хирургических вмешательств и улучшению отдаленных результатов.

Разработанные новые способы экономных операций у больных стромальными опухолями двенадцатиперстной кишки позволили улучшить непосредственные результаты хирургического лечения и функциональный статус этих больных. Разработанные алгоритмы хирургического и комбинированного лечения больных с локализованными и метастатическими гастроинтестинальными опухолями позволяют оптимизировать тактику лечения и улучшить отдаленные результаты данной когорты больных.

Научная новизна работы заключается в том, впервые в России на собственном клиническом материале оценена роль хирургического, лекарственного и комбинированного лечения больных с локализованными, местно-распространёнными и метастатическими ГИСО. Определена эффективность и оптимальная продолжительность адъювантной терапии иматинибом. Также оценена эффективность неoadъювантной терапии иматинибом, определены группы риска, кому допустима чрескожная пункционная биопсия с целью установки диагноза на дооперационном этапе и проведения предоперационного лечения. У больных с метастатическими ГИСО изучена эффективность, и профиль токсичности таргетной терапии ТКИ и роль комбинированного подхода к лечению.

Достоверность результатов исследования, основных положений и выводов диссертации подтверждаются репрезентативным объемом исследования – 509 пациентов, детально описанными клинико-морфологическими и молекулярно-генетическими данными, оценкой отдаленных результатов на протяжении 15-20 лет, а также применением адекватных методик статистической обработки данных.

Основные результаты исследования и вытекающие из них выводы и положения отражены в 94 опубликованных работах, из них 8 – в научных журналах, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России, получено 2 патента на изобретение. Автореферат диссертации написан и оформлен в классическом стиле, структурирован, иллюстрирован в виде рисунков и таблиц, отражает все этапы исследования и дает полное представление о проделанной работе. Концепция автореферата, цели, задачи и представленные результаты соответствуют шифру специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

Принципиальных замечаний по автореферату нет.

Согласно представленному автореферату, диссертационная работа Архири Петра Петровича «Современные подходы к хирургическому и комбинированному лечению больных гастроинтестинальными стромальными опухолями (ГИСО)» является самостоятельно выполненным, завершённым, научно-квалификационным исследованием, в котором решена важная для развития клинической онкологии проблема современных подходов комбинированного лечения больных гастроинтестинальными стромальными опухолями.

Диссертация полностью соответствует требованиям пп. 9-14 «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 20 марта 2021 года №426, от 11 сентября 2021 г. №1539, от 26 октября 2023 г. №1786, от 25 января 2024 г. №62), 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.

доктор медицинских наук,
заместитель главного врача по онкологической помощи,
заведующий онкологическим отделением №2
ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина ДЗМ»



Ерыгин Дмитрий Валерьевич

28.09.2026г.

Подпись д.м.н. Ерыгина Д. В. 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