

## **ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА**

**доктора медицинских наук, заведующего отделом инновационной хирургии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы» Израилова Романа Евгеньевича 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**

Применение таргетной терапии тирозинкиназными ингибиторами, привело к существенному улучшению отдаленных результатов лечения больных с ГИСО. До эпохи применения тирозинкиназных ингибиторов единственным эффективным методом являлось хирургическое лечение. Однако низкие показатели выживаемости больных после применения только хирургического лечения свидетельствуют о необходимости комбинированного подхода к лечению.

Несмотря на успехи терапии тирозинкиназными ингибиторами, лечение больных с ГИСО представляют собой сложную, до конца не решенную проблему. 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 КИТ. Отсутствие в мире рандомизированных исследований указывает на актуальность эффективности неоадъювантной 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 неоадъювантной 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. Также актуальным и спорным остается вопрос о лапароскопических операциях у этих больных

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.

Таким образом, решение освещенных выше задач, позволит оптимизировать подход к комбинированному лечению, что, в свою очередь, позволит улучшить результаты лечения больных, как с локализованными, так и с диссеминированными ГИСО, что определяет актуальность работы Архири Петра Петровича на тему «Современные подходы к хирургическому и комбинированному лечению больных гастроинтестинальными стромальными опухолями (ГИСО)».

### Научная новизна

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 неоадъювантной терапии иматинибом, определены группы риска, кому допустима чрескожная пункционная биопсия с целью установки диагноза на дооперационном этапе и проведения предоперационного лечения.

Определены и расширены показания к выполнению экономных, функционально сохраняющих 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 необходимо расширить показания для неоадъювантной терапии иматинибом, для этих локализаций. Разработаны, запатентованы и внедрены в клиническую практику два новых способа экономных операций у больных с ГИСО двенадцатиперстной кишки: дистальная резекция ДПК и панкреатосохранная дуоденэктомия с сохранением перипапиллярного лоскута стенки ДПК. Данные прототипы оперативных вмешательств позволили значительно улучшить непосредственные и функциональные послеоперационные результаты по сравнению с стандартным подходом выполнения гастропанкреатодуоденальной резекции.

У больных с метастатическими ГИСО изучена эффективность и профиль токсичности таргетной терапии ТКИ и роль комбинированного подхода к лечению. Оценена эффективность хирургического лечения и альтернативных методов локального воздействия: термоабляция, криодиструкция, химиоэмболизация, стереотаксическая лучевая терапия у данных больных. Также изучены прогностические и предиктивные свойства различных клинικο-морфологических и молекулярно-генетических критериев ГИСО.

На основании полученных данных составлен алгоритм лечения больных с локализованными, местно-распространенными и метастатическими ГИСО с учетом прогностических и предиктивных свойств ГИСО.



### **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.

Все научные положения, выводы аргументированы, достоверность обоснована результатами обработки материала современными методами математической статистики, соответствующие актуальным требованиям, предъявляемым к подобным по методологии исследованиям. Высокий научный уровень проведенного исследования и представления полученных данных дают основания считать результаты, представленные исследователем, достоверными и научно обоснованными.

Выводы диссертации отражают основные положения, защищаемые автором, и обладают важным научным и практическим значением. Их обоснованность подтверждается реальной практической реализацией.

### **Структура и содержание диссертации / оценка содержания диссертации**

Диссертационная работа написана в монографическом стиле, изложена на 306 страницах машинописного текста и включает введение, обзор литературы, пять глав, посвящённых результатам собственных исследований, заключение с обсуждением полученных данных, выводы, практические рекомендации и список литературы. Библиографический указатель содержит 337 источников, из которых 16 отечественных и 321 зарубежный. Работа иллюстрирована 67 таблицами и 111 рисунками.

**Во введении** убедительно обосновывается актуальность исследования, отражается общее состояние затронутой темы, определена научная новизна, практическая значимость работы и положения, выносимые на защиту, обосновывая необходимость своего исследования.

**Первая глава** диссертации посвящена клинико-морфологическим и иммуногистохимическим особенностям ГИСО.



В главе даны подробные морфологические и иммуногистохимические особенности ГИСО. Оценено прогностическое значение различных морфологических и иммуногистохимических критериев на основе которых сформированы прогностические подгруппы больных, которым необходим комбинированный подход к лечению.

При проведении собственного анализа определены наиболее значимые прогностические факторы у больных с локализованными ГИСО: размеры, локализация, митотический индекс, тип клеточного строения, местная распространенность и разрыв капсулы первичной опухоли.

Иммуногистохимическое исследование играет значимую роль и является обязательным этапом в диагностике ГИСО, при этом не обладает прогностическими и предиктивными свойствами у данных больных.

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

В главе подробно описаны молекулярно-генетические характеристики стромальных опухолей. Оценено прогностическое и предиктивное значение типа и локализации мутаций в генах *KIT* и *PDGFRA*. Показано, что ГИСО с диким типом *KIT* и *PDGFRA* представляют собирательную гетерогенную группу, которая включает опухоли с мутациями *SDH*, *RAS*, *RAF*, *MEK*, *NF1*, *ROS1*. Чаще всего при WT ГИСО драйверным механизмом является дефицит фермента сукцинатдегидрогеназы (*SDH-deficient* - *dSDH GIST*). *SDH*-дефицитные ГИСО могут быть спорадическими, или представлять с собой компонент одного из признанных синдромов, триады Карнея и синдром (диада) Карнея-Стратакиса. *SDH*-компетентные ГИСО включает в себя нейрофиброматоз 1 типа (*NF-1*) ассоциированные ГИСО и стромальные опухоли ЖКТ с мутациями *BRAF*, *KRAS*, *PIK3CA* и *ETV6-NTRK3*. В данной группе пациентов необходимо рассматривать применение *BRAF*, *MEK*, *ROS1*, *PIK3/mTOR*, *ETV6-NTRK3* ингибиторов: вемурафениб, биниметиниб, кризотиниб, ларотректиниб. В настоящее время не существует персонифицированного подхода в лечении больных с WT ГИСО как в первой, так и последующих линиях.



В разделе 2.2 «Анализ собственных данных» подробно описаны клинико-морфологические характеристики для типа и локализации мутаций с проведением оценки их прогностической и предиктивной значимости. Исследование генетического профиля опухоли проведено 260 больным.

Важной констатацией автора является, что показатели выживаемости у больных с локализованными ГИСО с одинаковым мутационным статусом не зависят от первичной локализации опухоли. По сути, прогностическое значение локализации первичной опухоли приобретает за счет корреляционной связи с 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. Тогда как, в ГИСО тонкой кишки преобладают делеции 11 экзоне и мутации в 9, 13 и 17 экзонах гена *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 ГИСО в настоящий момент остается хирургический. Выбор объема операции при ГИСО зависит от характера роста и локализации новообразования. Показано, что энуклеация опухоли не является адекватным радикальным объемом хирургического вмешательства и не должна применяться больным с ГИСО независимо от прогностических характеристик.

Показатели выживаемости после стандартных и экономных резекций не различаются, при этом экономные операции сопряжены с лучшей послеоперационной морбидности, летальности и функциональными характеристиками, в особенности у больных с ГИСО сложных анатомических локализаций. Также различия в показателях общей и безрецидивной выживаемости в группах больных после операций из открытого и малоинвазивного доступа не отмечено. При этом, показатели послеоперационной морбидности, интраоперационной кровопотери и пребывания в стационаре существенно ниже у больных после операций с



использованием. МИТ. Отсутствие различия в отдаленных результатах и существенно лучшие непосредственные и функциональные результаты оправдывает выполнение экономных операций из малоинвазивных доступов.

Впервые в России на собственном материале автором оценена эффективность и определена наиболее оптимальную продолжительность адьювантой терапии иматинибом. Проведена оценка эффективности адьювантной терапии в зависимости от риска прогрессирования заболевания и молекулярно-генетического профиля опухоли. Достоверное улучшение показателей ОВ и БРВ отмечено только в результате проведения адьювантной терапии продолжительностью 3 и 5 лет. Адьювантная терапия продолжительностью 1 год не приводила к улучшению отделенных результатов. С увеличением продолжительности адьювантной терапии иматинибом отмечается и улучшение результатов выживаемости, за исключением больных с мутациями в 9 экзоне *KIT*.

Автором также изучена эффективность и разработаны показания для проведения неоадьювантной терапии иматинибом. Предоперационная терапия приводит к повышению резектабельности и улучшению показателей выживаемости, особенности у больных с ГИСО сложных анатомических локализаций.

**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 ТКИ. Медиана выживаемости у до эпохи применения ТКИ составляла всего 10-12 месяцев, а с применением таргетной терапии медиана выживаемости достигла 76 месяцев. 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. Изучена эффективность и профиль токсичности таргетной терапии ТКИ: иматинибом, сунитинибом и регорафенибом. Оценена эффективность циторедуктивных операций и альтернативных методов локального воздействия, а также их комбинация для достижения полного циторедуктивного эффекта. Хирургическое лечение улучшает показатели выживаемости больных, у которых отмечается положительный эффект на таргетную терапию. Считается, что оперативное лечение оптимальнее всего проводить на максимальном эффекте лечения, который достигается в течение 6-12 мес.

Циторедуктивные операции также возможны и больным, у которых отмечается очаговое прогрессирование на фоне лечения ТКИ, с обязательным удалением прогрессирующих очагов с последующим продолжением таргетной терапии. У больных с диффузным прогрессированием заболевания на фоне терапии иматинибом хирургическое лечение не приводит к улучшению отдаленных результатов. Методом выбора у этих больных является повышение дозы иматиниба до 800 мг/сутки или замена линии лечения.

У больных с рефрактерными ГИСО на всех 3 линиях ТКИ стандартным подходом является назначение терапии иматинибом 400 мг в сутки. Важно отметить, что автором описано эффективность хирургического лечения при условии достижения R0 циторедукции с последующей реиндукции 1-й и последующих линий. Также изучены прогностические и предикторные свойства различных клинико-морфологических и молекулярно-генетических критериев при каждой линии лечения.

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



В стандартном подходе больным с опухолями данных локализаций выполняются большие и травматичные объёмы хирургических вмешательств, которые сопряжены с высокой послеоперационной морбиностью, летальностью и плохими функциональными характеристиками.

Анализируется опыт лечения больных локализованными ГИСО пищевода и кардиоэзофагеального перехода 10 больных. С учетом особенностей у больных с ГИСО пищевода оправдано энуклеация опухоли при инкапсулированных опухолях с четкими контурами, без признаков инвазии мышечного и слизистого слоев стенки пищевода размерами до 5 см. При более крупных опухолях (более 5 см) и/или с инвазией слизистой и мышечной оболочек, следует рассматривать и опцию стандартной радикальной резекции.

В работе рассматривается собственный опыт лечения 50 больных с ГИСО двенадцатиперстной кишки. Автором систематизированы виды операций у больных с ГИСО ДПК в результате чего выделены 5 видов экономных операций: атипичная резекция, проксимальная резекция, дистальная сегментарная резекция, дистальная резекция и панкреатосохранная дуоденэктомия. Автором разработаны и запатентованы 2 прототипа экономных операций: дистальная резекция ДПК и панкреатосохранная дуоденэктомия с сохранением перипапиллярного лоскута. Проведен сравнительный анализ непосредственных и отдаленных результатов после экономных операций и ГПДР. В результате, отмечены лучшие непосредственных результаты и функциональные характеристики после выполнения экономных операций.

Опыт лечения больных ГИСО прямой кишки включает 25 пациентов. Экономные операции выполнены 4 больным. Различия в отдаленных результатах у больных после экономных и стандартных операций не выявлено. При этом отмечены лучшие функциональные и непосредственные результаты хирургического лечения.

Для достижения оптимальных технических условий выполнения экономных операций необходимо расширить показания к неoadьювантной терапии иматинибом у больных с ГИСО сложных анатомических локализаций.



Для предотвращения выполнения стандартных объёмов оперативных вмешательств, этим больным необходим особый подход с расширением показаний к предоперационной терапии иматинибом.

**В заключении** представлены ключевые положения диссертационной работы и подводятся итоги 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 Архири Петра Петровича имеют высокую практическую значимость. Соискателем изучены непосредственные и отдаленные результаты хирургического, лекарственного и комбинированного лечения пациентов с локализованными, местно-распространенными и метастатическими ГИСО.

Проведенный сравнительный анализ хирургического и комбинированного лечения показал высокую эффективность адъювантной 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.

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**

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)»

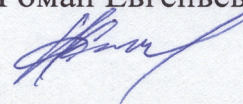


соответствует всем требованиям пп. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013 года (в действующей редакции Постановлений Правительства Российской Федерации), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой 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 отделом инновационной хирургии  
ГБУЗ МКНЦ имени А.С. Логинова ДЗМ

Роман Евгеньевич Израйлов



Подпись д.м.н., Израйлова Романа Евгеньевича «заверяю»

Учёный секретарь  
ГБУЗ МКНЦ имени А.С. Логинова ДЗМ  
кандидат медицинских наук



Татьяна Александровна Косачева

« 18 » 08 2026г.