

«УТВЕРЖДАЮ»

Директор



ГБУЗ ММНКЦ им. С.П. Боткина ДЗМ,
академик РАН, д.м.н., профессор
Шабунин Алексей Васильевич

«24» июня 2026 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Московский многопрофильный научно-клинический центр имени С.П. Боткина» Департамента здравоохранения города Москвы о научно-практической значимости диссертации Архири Петра Петровича «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.

Актуальность темы диссертации

Гастроинтестинальные стромальные опухоли (ГИСО) – редкие злокачественные новообразования, но про этом они самые часто встречаемые (до 80%) среди всех неэпителиальных опухолей желудочно-кишечного тракта. ГИСО чаще всего локализуются в желудке (60 – 70%), реже – в тонкой кишке (25 – 35%), двенадцатиперстной кишке (5%), толстой и прямой кишках (5%) и пищеводе (1 – 5%).

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

Роль неoadьювантной 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 сохраняющие операции, минимизируя необходимость обширных и калечащих вмешательств.

Для пациентов с метастатическими формами ГИСО стандартом лечения является таргетная терапия тирозин-киназными ингибиторами (ТКИ). Однако 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.

Таким образом, все вышесказанное определяет несомненную актуальность диссертационного исследования Архири Петра Петровича, которое посвящено современным подходам к хирургическому и комбинированному лечению пациентов с гастроинтестинальными стромальными опухолями (ГИСО).

Связь темы диссертации с планом основных научных работ

Диссертационная работа Архири П.П. выполнена в соответствии с основным планом научно-исследовательских работ федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения России. Представленные в работе цели, задачи и результаты направлены на разработку и внедрение современных методов лечения онкологических пациентов.

Научная новизна исследования и полученных результатов, выводов

и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Впервые на обширном клиническом материале проведена оценка целесообразности выполнения экономных, функционально сохраняющих операций у больных с гастроинтестинальными стромальными опухолями (ГИСО), включая случаи сложных анатомических локализаций. На основании сравнительного анализа определена оптимальная продолжительность адьювантной терапии иматинибом (1 год, 3 года, 5 лет). Разработаны четкие показания для органосохраняющих операций, что позволило улучшить функциональные результаты и минимизировать инвалидизацию пациентов.

Выделены группы риска и категории пациентов, 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, которые способствуют более точной стратификации пациентов по рискам и индивидуализации лечебных стратегий.

Дополнительно оценена роль циторедуктивных операций у больных с метастатическим процессом после нескольких линий таргетной терапии, что позволило уточнить место таких вмешательств в рамках комбинированного подхода к лечению.

Значимость полученных результатов для науки и практики

Полученные в ходе исследования данные позволяют выделить группы риска и оптимизировать подход к хирургическому, лекарственному и комбинированному лечению больных с локализованными и метастатическими ГИСО.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Результаты диссертационной работы Архири Петра Петровича представляют ценный вклад в развитие современной клинической онкологии. Результаты диссертации и выводы могут быть рекомендованы для использования в клинической практике специализированных онкологических учреждений, а именно внедрение комбинированного подхода к лечению у больных с высоким и промежуточным риском прогрессирования заболевания. Особенно актуален комбинированный подход у больных с ГИСО сложных анатомических локализаций. Полученные в ходе диссертационного исследования результаты в перспективе могут послужить основой для проведения дальнейших исследований по изучению персонифицированного подхода и эффективности реиндукции терапии иматинибом у больных с рефрактерными метастатическими ГИСО после полных циторедуктивных операций с включением молекулярно-генетических маркеров.

Личный вклад автора

Автором самостоятельно проведен анализ современной отечественной и зарубежной литературы, посвященной изучаемой проблеме, составлена структура и дизайн исследования, сформулированы цель и задачи работы. Автор самостоятельно выполнил сбор и систематизацию клинических данных, статистическую их обработку и интерпретацию результатов.

Общая характеристика диссертационной работы

Диссертация представляет собой репрезентативное клиническое исследование, выполненное на высоком и современном методологическом уровне.

Диссертация 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 кратко представлена ключевая информация о гастроинтестинальных стромальных опухолях (ГИСО), включая эпидемиологические данные, клинко-морфологические факторы, особенности клинического течения, диагностики и лечения. Также сформулированы цель и задачи исследования, обоснованы научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы.

Целью диссертационного исследования является улучшение результатов лечения больных с локализованными, местно-распространёнными и диссеминированными ГИСО за счёт оптимизации подходов к комбинированному лечению с учётом клинко-морфологических и молекулярно-генетических факторов прогноза.

Для достижения поставленной цели автором сформулированы и успешно решены 7 задач. Положения, выносимые на защиту, обосновывают концептуальную основу исследования и включают четыре пункта.

Глава 1 посвящена клинко-морфологическим и иммуногистохимическим особенностям гастроинтестинальных стромальных опухолей (ГИСО). В этом разделе автор представил подробное описание клинических и морфологических данных, включая тип опухоли, её локализацию, размеры, митотическую активность и иммуногистохимические характеристики. Установлено, что опухоли, локализующиеся в желудке, ассоциированы с благоприятным прогнозом в сравнении с внежелудочными опухолями, которые, напротив, характеризуются более агрессивным течением и неблагоприятным исходом, что подтверждено для всех исследованных групп, включая пациентов с метастатическими ГИСО.

Таким образом, глава 1 подчёркивает важность учёта локализации опухоли как одного из основных прогностических критериев при планировании лечения и оценки долгосрочных результатов.

В главе 2 автором оценено прогностическое и предиктивное значение типа и локализации мутаций в генах *KIT* и *PDGFRA*. Автор подчеркнул, что генетический профиль опухоли имеет огромное диагностическое, прогностическое и предиктивное значение. В случаях CD117 и DOG1 отрицательных ГИСО исследование генетического профиля позволяет

установить диагноз и правильно планировать тактику лечения больных. Стромальные опухоли ЖКТ с точечными заменами и дупликациями ассоциированы с более благоприятным прогнозом, по сравнению с ГИСО с делециями в 11 экзоне *KIT*. Мутации в 9 экзоне *KIT* более чем в 90% случаев представлены дупликацией 6 нуклеотидов, кодирующих Ala502 и Tyr503. Они практически в 100% случаев ассоциированы со стромальными опухолями тонкой кишки и ассоциированы с плохим прогнозом. ГИСО с WT и PDGFRA мутациями чаще ассоциированы с желудочной локализацией, эпителиоидным и смешанным клеточным строением, низкой митотической активностью и более благоприятным клиническим течением.

Лучший терапевтический ответ иматиниба отмечен при ГИСО с мутациями в 11 экзоне *KIT* (в 85% случаев отвечают на лечение), хуже – с мутациями в 9 (48%) и 13 экзонах *KIT*, 12 и 14 экзонах PDGFRA и WT. Первичная резистентность отмечается в ГИСО с локализацией мутации в 17 экзоне *KIT*, 18 экзоне PDGFRA и dSDH. Вторичная резистентность ГИСО развивается в процессе таргетной терапии ТКИ и предполагает разные *KIT* - зависимые и *KIT* - независимые механизмы.

Автором показано, что ГИСО с диким типом *KIT* и PDGFRA представляют собирательную гетерогенную группу, которая включает опухоли с мутациями SDH, RAS, RAF, MEK, NF1, ROS1.

Глава 3 посвящена оптимизации подходов к хирургическому и комбинированному лечению больных с локализованными ГИСО. Основным методом лечения локализованных и местно-распространенных стромальных опухолей ЖКТ остается хирургический. Объем операции определяется локализацией и характером роста опухоли. Энуклеация противопоказана из-за высокого риска рецидива. Экономные операции демонстрируют схожие показатели общей и безрецидивной выживаемости по сравнению со стандартными резекциями что оправдывает их выполнение.

Автор анализирует малоинвазивные технологии, ранее ограниченные опухолями до 5 см из-за риска разрыва капсулы. Новые данные показывают, что такие операции оправданы и для опухолей до 10 см, хотя частота разрыва капсулы и опухолевых клеток в краях резекции несколько выше (6,8% против 0,9% при открытых операциях).

Предоперационная терапия иматинибом увеличивает резектабельность, долю экономных операций (91,3% против 22,0%) и улучшает показатели общей и безрецидивной выживаемости. Общая 5-летняя выживаемость достигает 90,5% при адъювантной терапии в течение 3 лет и 90,9% при 5-летнем лечении против 78,4% в группе только хирургического лечения.

Глава 4 посвящена оптимизации тактики лечения у больных с метастатическими ГИСО. Основным методом лечения этих больных является таргетная терапия ТКИ. Препаратом первой линии является иматиниб в стандартном режиме 400 мг/сут непрерывно до прогрессирования.

При прогрессировании заболевания препаратом 2-й линии является сунитиниб и 3-й – регорафениб. В мире зарегистрированы еще 2 ТКИ – рипретиниб в качестве 4-й линии и авапритиниб. При ГИСО с мутацией D842V в 18 экзоне *PDGFRA*.

Циторедуктивные операции выполнены у 142 больных, с 5-летней общей выживаемостью (ОВ) 44,5% и медианой 52 месяца. Успех хирургического лечения отмечен при выполнении операций на эффекте ТКИ или при очаговом прогрессировании. Повторные циторедукции повышают выживаемость. R0-резекция улучшает результаты реиндукции ТКИ, обеспечивая терапевтический ответ в 50% случаев.

Иматиниб хорошо переносится, медиана выживаемости без прогрессирования (ВДП) составляет 27 месяцев. Повышение дозы до 800 мг улучшает контроль над болезнью, но эффект ограничен (ВДП – 4 месяца, 1-годовая выживаемость – 12,9%).

Благоприятные факторы: эффективность ТКИ (особенно иматиниба), мутации в 11 экзоне *KIT*, R0-резекции, ≤ 10 метастатических очагов, их размер ≤ 10 см. Неблагоприятные факторы: мутации в 17 экзоне *KIT*, > 10 метастатических узлов, метастазы в печени и брюшине, размер очага > 10 см.

Глава 5 посвящена особенностям хирургического и комбинированного лечения больных с ГИСО сложных анатомических локализаций: пищевода, кардиоэзофагеального перехода, двенадцатиперстной и прямой кишки. В стандартной практике операции для таких локализаций являются травматичными, сопровождаются высокой послеоперационной морбидностью и летальностью, а также приводят к снижению функциональности. Предоперационная терапия иматинибом позволила достичь клинически значимого положительного эффекта и выполнить экономные органосохранные вмешательства. Экономные резекции показали лучшие непосредственные результаты и функциональные исходы, при этом их отдаленные результаты сопоставимы со стандартными вмешательствами.

Глава 6 посвящена обсуждению полученных данных, обобщению результатов исследования и их интерпретации. Автор анализирует эффективность различных подходов к лечению гастроинтестинальных стромальных опухолей (ГИСО) в зависимости от локализации, стадии и молекулярного профиля опухолей.

Основное внимание уделено сравнению хирургического и комбинированного лечения, включая пред- и адъювантную терапию иматинибом, их влиянию на показатели общей и безрецидивной выживаемости. Рассмотрены различия в результатах лечения в зависимости от локализации опухолей (желудок, тонкая и прямая кишка, двенадцатиперстная кишка) и их молекулярных особенностей (мутации в генах *KIT*, *PDGFRA*).

Автор подчеркивает, что экономные органосохранные резекции являются предпочтительным методом лечения в сложных анатомических локализациях, демонстрируя лучшие функциональные результаты и сопоставимые показатели выживаемости. Также анализируется роль малоинвазивных операций и их ограничения.

Заключительная часть главы посвящена предложению алгоритмов лечения для больных с локализованными, местнораспространенными и метастатическими формами ГИСО, а также выявлению прогностических и предиктивных факторов, влияющих на исходы лечения.

Полученные выводы и практические рекомендации полностью соответствуют полученным результатам.

Замечания по диссертации

Принципиальных замечаний к работе нет. Структура диссертации, стиль изложения материала, обоснованность выводов и практических рекомендаций соответствует требованиям, предъявляемым к научным исследованиям.

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Архири Петра Петровича «Современные подходы к хирургическому и комбинированному лечению больных гастроинтестинальными стромальными опухолями (ГИСО)» является законченной научно-квалификационной работой, содержащей решение актуальной проблемы современной онкологии – оптимизации подходов к хирургическому, лекарственному и комбинированному лечению с учетом морфологических и молекулярно-генетических факторов прогноза у больных с ГИСО.

По своей актуальности, новизне, научно-практической значимости полученных результатов диссертационная работа Архири Петра Петровича «Современные подходы к хирургическому и комбинированному лечению больных гастроинтестинальными стромальными опухолями (ГИСО)», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013 года (в редакции постановлений Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 года №335, от 20 марта 2021 года №426, от 11 сентября 2021 года №1539, от 25 января 2024 года №62), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а ее автор, Архири Петр Петрович, заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

Отзыв обсужден и одобрен на Ученом Совете государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Московский многопрофильный научно-клинический центр имени С.П. Боткина» Департамента здравоохранения города Москвы 20 июня 2026 года, протокол № 6.

Ведущий научный сотрудник
ГБУЗ ММНКЦ им. С.П. Боткина ДЗМ,
доктор медицинских наук, профессор
(14.01.17 – Хирургия, 3.1.9. Хирургия по
действующей номенклатуре
научных специальностей)



Багателья Зураб Антонович

Подпись д.м.н., профессора Багателья З. А. «заверяю»

Заместитель главного врача по кадрам
ГБУЗ ММНКЦ им. С.П. Боткина ДЗМ



Брызгалова Нонна Анатольевна