

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

кандидата медицинских наук, заведующего отделением противоопухолевой лекарственной терапии (химиотерапевтическим) №10 Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городской клинический онкологический диспансер» Беляк Натальи Петровны на диссертационную работу Авдюхина Ивана Геннадьевича «Периоперационная химиотерапия режимами FLOT и FOLFIRINOX у пациентов с операбельным раком желудка или кардиоэзофагеального перехода», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

Актуальность темы исследования

Рак желудка по-прежнему представляет собой одну из наиболее значимых медико-социальных проблем, занимая второе место по распространенности среди злокачественных новообразований желудочно-кишечного тракта.

Основным фактором, определяющим неблагоприятное течение заболевания, остается его поздняя диагностика: примерно у половины пациентов опухолевый процесс носит местно-распространенный характер и требует применения комплексных лечебных подходов.

Несмотря на постоянное совершенствование терапевтических стратегий, прогноз у этой категории больных остаётся неудовлетворительным. На сегодняшний день общепринятым стандартом лечения резектабельного рака желудка является проведение периоперационной химиотерапии в режиме FLOT в сочетании с радикальным хирургическим вмешательством. Однако, применение доцетаксела сопряжено с рядом ограничений, которые определяются фармакологическим профилем препарата и спектром его токсичности.

Особый интерес представляют результаты эффективности и безопасности периоперационной химиотерапии в режиме FOLFIRINOX, продемонстрировавшем свою эффективность и сопоставимые результаты с триплетом FLOT в 1-й линии диссеминированного рака желудка.

Таким образом, решение задач, направленных на улучшение и оптимизацию результатов комбинированного лечения больных резектабельным раком желудка и кардиоэзофагеального перехода, определяет актуальность работы Авдюхина Ивана Геннадьевича на тему «Периоперационная химиотерапия режимами FLOT и FOLFIRINOX у пациентов с операбельным раком желудка или кардиоэзофагеального перехода».

Научная новизна

Научная новизна диссертационной работы Авдюхина Ивана Геннадьевича не вызывает сомнений, поскольку впервые на большом клиническом материале популяции больных местно-распространенным раком желудка произведен сравнительный анализ эффективности и безопасности комбинированного лечения с использованием режимов периоперационной химиотерапии FLOT и FOLFIRINOX. Продемонстрирована равная эффективность и безопасность исследуемых режимов лекарственной терапии.

Показано, что частота достижения полного патоморфологического регресса опухоли сопоставима в обеих группах: 11,2% в группе FLOT против 13,8% в группе FOLFIRINOX ($p=0.440$). Проведенный автором анализ отдаленных результатов не выявил достоверных различий в показателях 2-летней безрецидивной ($p=0.449$) и 2-летней общей выживаемости ($p=0.136$) между исследуемыми группами. Необходимость редукции доз препаратов потребовалась большему числу пациентов в группе FOLFIRINOX в сравнении с группой FLOT (46,9% и 29,3%; $p=0.0003$, соответственно), что указывает на худшую переносимость экспериментального режима в сравнении со стандартом.

Обоснованность и достоверность полученных результатов, обоснованность выводов и практических рекомендаций

Представленный в диссертационном исследовании объем материала и его качество являются достаточными для решения поставленных задач, обеспечивают достоверность результатов исследования, сформулированных выводов.

Продемонстрированные результаты основаны на результатах анализа и обработки данных посредством использования современных программных пакетов Microsoft Excel, IBM SPSS v.27 и RStudio (Version 2023.09.0+463, Posit Software, PBC).

Проведенное исследование позволило оценить эффективность и безопасность применения экспериментального периоперационного режима химиотерапии FOLFIRINOX в сравнении со стандартным режимом FLOT в комбинированном лечении местно-распространенного рака желудка и кардиоэзофагеального перехода в рамках проспективного рандомизированного исследования.

Высокий научно-профессиональный уровень диссертационного исследования и представления полученных данных позволяют считать результаты, представленные исследователем, обоснованными и достоверными. Выводы и практические рекомендации логичны и полностью обоснованы полученными результатами.

Структура и содержание диссертации / оценка содержания диссертации

Диссертационная работа изложена в традиционном виде на 117 страницах машинописного текста, состоит из введения, трех глав (обзор литературы, материалы и методы, результаты исследования), заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы. Литературный указатель включает 139 источников, из которых 13 работ отечественных авторов и 126 зарубежных. Диссертация иллюстрирована 25 таблицами и 8 рисунками.

Во введении автор излагает общее состояние затронутой темы, определяет цель и задачи исследования, научную его новизну, практическую значимость работы и положения, выносимые на защиту, обосновывая необходимость своего исследования.

Первая глава – обзор литературы представлен анализом как отечественных, так и зарубежных работ, отражающих современное представление

о комбинированном лечении местно-распространенного рака желудка и кардиоэзофагеального перехода. Представленный материал раскрывает актуальность проблемы и подтверждает необходимость дальнейших исследований рациональных лекарственных режимов. Обзор раскрывает необходимость данного исследования.

Обзор литературы изложен грамотным языком.

Во второй главе подробно представлен дизайн работы с описанием статистических гипотез второй и третьей фаз исследования. В главе отражены критерии включения и невключения больных в протокол. В полной мере представлено описание и методология каждого лечебно-диагностического этапа. Оптимальная и современная статистическая обработка полученных результатов исследования позволяет высказаться о достоверности полученных данных.

Третья глава посвящена результатам собственного исследования, включающего в себя полноформатный анализ 384 пациентов. Глава включает 9 подглав.

Подглава 3.1 отражает общий ход исследования, в ней представлены общая характеристика и схематическое изображение каждого лечебного этапа.

В подглаве 3.2 отражены клинико-морфологическая характеристика исследуемых групп, а также оценен функциональный статус пациентов на момент начала комбинированного лечения. Исследуемые группы были сбалансированы по основным клинико-морфологическим показателям и в отношении коморбидного статуса, однако среди пациентов в группе FOLFIRINOX отмечается большее количество сердечно-сосудистых операций в анамнезе.

Подглава 3.3. Автор анализирует хирургический этап лечения. Подробно отражены объемы выполненных вмешательств, оценена частота комбинированных мультивисцеральных резекций между группами. Автором подробно представлена характеристика послеоперационных осложнений терапевтического и хирургического профиля с оценкой 30- и 90-дневной летальности. При подробном анализе структуры послеоперационных осложнений автором выявлена статистически значимая разница в числе терапевтических

осложнений между группами (7,5% в группе FLOT против 13,3% в группе FOLFIRINOX; $p=0.062$). Характер и число случаев осложнений хирургического профиля не продемонстрировали значимых различий ($p=0.142$).

Подглава 3.4 посвящена непосредственным результатам комбинированной терапии, а именно частоте достижения R0-резекций, полного патоморфологического ответа опухоли на лечение, достижения снижения стадии заболевания. У трёхсот тридцати семи (96,3%) оперированных пациентов проанализированы данные патоморфологического исследования. Частота достижения R0-резекций в обеих группах была сопоставима и не имела статистически значимой разницы ($p=0.759$). Патоморфологические показатели уровня глубины инвазии опухоли, статуса парагастральных лимфатических узлов и стадии опухолевого процесса после проведенного лекарственного лечения не продемонстрировали значимых различий между исследуемыми группами. Оценка частоты достижения снижения стадии по вышеуказанным показателям также была сопоставима. Частота достижения полного патоморфологического регресса опухоли (TRG-1 по Mandard) между группами FLOT и FOLFIRINOX не продемонстрировала статистически значимой разницы (11,2% против 13,8% соответственно; $p=0.440$). Режим периперационной химиотерапии FLOT имел тенденцию к статистически значимому влиянию на достижение уровня патоморфологической регрессии TRG-2 ($p=0.058$), однако при оценке так называемого «большого патоморфологического ответа» (TRG-1 и 2) между группами не получено достоверных различий ($p=0.557$).

Подглава 3.5 посвящена анализу безопасности исследуемых режимов. Автором структурированы все нежелательные явления на фоне системной лекарственной терапии, а далее представлен подробный сравнительный анализ профиля токсичности режимов FLOT и FOLFIRINOX. При анализе нежелательных явлений исследуемых режимов за весь период лечения не выявлено статистически значимых различий в профиле гематологической и гастроинтестинальной токсичности. При этом отмечена тенденция к более частому возникновению диареи III-IV степени при назначении режима

FOLFIRINOX, тем не менее, полученные различия статистически не достоверны ($p=0.078$). Периферическая полинейропатия I-II степени достоверно чаще возникала у пациентов в группе FLOT, как и ладонно-подошвенный синдром ($p=0.046$). Уровень летальности в период прохождения блоков лекарственной терапии был значимо выше в группе FOLFIRINOX ($p=0.022$).

Подглава 3.6. Автор приводит анализ дозовой интенсивности режимов на каждом из блоков периоперационной терапии. Отмечено, что режим FOLFIRINOX продемонстрировал худшую переносимость. Необходимость редукции доз препаратов потребовалась большему количеству пациентов в группе FOLFIRINOX, чем в группе FLOT (46,9% и 29,3%; $p=0.0003$, соответственно).

Подглава 3.7. В данном разделе представлен анализ отдаленных результатов лечения. Медиана наблюдения за пациентами составила 20,4 месяцев. Автор демонстрирует, что показатели безрецидивной выживаемости (БРВ) у больных в группе FOLFIRINOX не хуже, чем у больных в группе FLOT (2-летняя БРВ 67,1% против 65,3% соответственно; $p=0.449$). Показатели общей выживаемости (ОВ) также не имели достоверных различий (2-летняя ОВ 79,8% в группе FLOT против 78,8% в группе FOLFIRINOX; $p=0.136$).

Подглава 3.8. Представлен подгрупповой анализ факторов, ассоциированных с достижением регрессии опухоли. Автору не удалось выявить факторы, оказывающие статистически значимое влияние на достижение полной регрессии опухоли (TRG-1 по Mandard). Однако, выявлено, что возраст пациента старше 60 лет и отсутствие распространения опухоли на пищевод ассоциировались с большим шансом достижения так называемого «большого патоморфологического ответа» (степени регрессии опухоли (TRG-1,2 по Mandard)).

Подглава 3.9. В данном разделе представлены подгрупповые анализы БРВ и ОВ в зависимости от клинико-морфологических характеристик. При многофакторном регрессионном анализе выявлено, что факторами, оказывающими влияние на БРВ, являются распространение опухоли на пищевод, а также поражение парагастральных лимфоузлов. По результатам

однофакторного анализа влияния клинико-морфологических факторов на ОВ выявлен только один параметр, значимость влияния которого имеет тенденцию к достоверности – это степень дифференцировки опухоли.

В заключении автор приводит итог проведенному исследованию, представляя основные тезисы каждого раздела диссертации, анализирует и сравнивает результаты собственных данных с другими исследованиями, подчеркивая актуальность данной работы.

Выводы работы корректно сформулированы и соответствуют поставленным задачам. Практические рекомендации актуальны для практикующих врачей-онкологов.

Автореферат полностью отражает основные положения диссертационного исследования.

Интересным было бы выполнение дополнительного анализа влияния молекулярных подтипов рака желудка (например, HER2, MSI или EBV) на непосредственные и отдаленные результаты лечения, что могло бы помочь в стратификации пациентов для выбора оптимального режима химиотерапии.

В рамках дискуссии хотелось бы получить ответ на следующий вопрос, который не влияет на общую положительную оценку работы:

- Медиана выживаемости без прогрессирования пациентов, включенных в исследование, составляет 46,2 и 41,8 месяцев и в 2 раза превышает медиану наблюдения (20,4 месяца). Как Вы можете объяснить данный факт?

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 Авдюхина Ивана Геннадьевича имеют высокую практическую значимость. Соискателем изучены

непосредственные и отдаленные результаты комбинированного лечения пациентов с местно-распространенным раком желудка и кардиоэзофагеального перехода II-III типа по классификации Siewert в зависимости от режима периоперационной химиотерапии.

Оценена частота достижения полного патоморфологического ответа (pCR) опухоли в зависимости от проведенного лечения, показатели 1-годовой и 2-годовой выживаемости. Продемонстрирована равная эффективность и безопасность исследуемых режимов лекарственной терапии.

Полученные в ходе исследования данные позволяют рассматривать режим химиотерапии FOLFIRINOX в качестве альтернативной опции стандартному режиму FLOT в рамках комбинированного лечения резектабельного рак желудка, особенно при наличии у пациентов противопоказаний к назначению доцетаксела.

Основные положения диссертационного исследования Авдюхина Ивана Геннадьевича 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 Авдюхина Ивана Геннадьевича «Периоперационная химиотерапия режимами FLOT и FOLFIRINOX у пациентов с операбельным раком желудка или кардиоэзофагеального перехода» является законченной, самостоятельной научно-квалификационной работой, выполненной на высоком научно-методическом уровне.

В диссертационной работе представлено решение актуальной научной задачи – оптимизации комбинированного лечения местно-распространенного рака желудка и кардиоэзофагеального перехода. Работа является актуальной и имеет важное прикладное значение для врачей-онкологов.

По своей актуальности, уровню и объему проведенных исследований, научной новизне полученных результатов и их практической значимости, способу решения поставленных задач диссертационная работа Авдюхина Ивана

Геннадьевича «Периоперационная химиотерапия режимами FLOT и FOLFIRINOX у пациентов с операбельным раком желудка или кардиоэзофагеального перехода» соответствует всем требованиям пп. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», 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 кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

Официальный оппонент

кандидат медицинских наук

(3.1.6. Онкология, лучевая терапия

в действующей номенклатуре научных специальностей)

заведующий отделением противоопухолевой

лекарственной терапии (химиотерапевтическим) №10

СПб ГБУЗ «ГКОД»



Беляк Наталья Петровна

14.04.2026г.

Подпись к.м.н. Беляк Н.П. **заверяю**

Заместитель главного врача по кадрам

СПб ГБУЗ «ГКОД»



Антонова Жанна Викторовна

Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городской клинический онкологический диспансер»

Адрес: 197022, г. Санкт-Петербург, 2-я Березовая аллея, д. 3/5, тел. +7 (812) 756-99-00

www.oncospb.ru, E-mail: goronkod@zdrav.spb.ru