

## **ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА**

доктора медицинских наук, заведующей отделения химиотерапии отдела лекарственного лечения опухолей Московского научно-исследовательского онкологического института имени П.А. Герцена – филиала федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства Здравоохранения Российской Федерации Болотиной Ларисы Владимировны на диссертационную работу Титовой Татьяны Александровны «Таргетная терапия при диссеминированной аденокарциноме желудка и кардиоэзофагеального перехода», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 - Онкология.

### **Актуальность темы исследования**

Рак желудка (РЖ) занимает пятое место в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями в мире и третье в структуре смертности. В 40% случаев в мире РЖ выявляется на стадии местно-распространенного и диссеминированного процесса, а в РФ этот показатель увеличивается до 60%. Для этой группы пациентов только назначение лекарственной терапии позволяет увеличить продолжительность жизни и сохранить либо улучшить ее качество. Однако, несмотря на существенное расширение показаний к назначению лекарственной терапии, активное внедрение новых режимов лечения, включая различные таргетные препараты, медиана общей выживаемости пациентов диссеминированным РЖ в среднем не превышает 1 года. Все чаще РЖ диагностируется у пациентов молодого возраста, что еще более актуализирует проблему необходимости поиска оригинальных эффективных режимов терапии, что позволит рассчитывать на улучшение результатов лечения пациентов данной.

### **Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Научные положения диссертационной работы Титовой Т.А. соответствуют паспорту специальности 14.01.12 - Онкология, п.6. «Внедрение в клиническую

практику достижений фармакологии в области создания и использования цитостатиков, гормонов, биологически активных препаратов».

Автором изучена эффективность рамуцирумаба в монорежиме у пациентов диссеминированным РЖ во второй линии лечения. Продемонстрирован приемлемый и управляемый профиль токсичности препарата. Результаты соответствовали данным, полученным в международном исследовании.

Впервые в России оценена эффективность и токсичность рамуцирумаба в комбинации с паклитакселом во второй линии терапии. В клинической практике показана высокая эффективность и приемлемая токсичность режима, сопоставимая с данными рандомизированного исследования.

Автором разработан новый режим химиотерапии на основе иринотекана, фторпиримидинов и рамуцирумаба. Оценена эффективность и токсичность режима терапии во второй линии лечения пациентов диссеминированным РЖ. Обоснована целесообразность использования двухкомпонентного режима цитостатиков в том числе во 2 линии терапии, а добавление рамуцирумаба к режиму позволяет улучшить результаты лечения.

Автором предложен новый режим химиотерапии на основе бевацизумаба, иринотекана и фторпиримидинов, однако сформулированная гипотеза исследования привела к его досрочному завершению, что предполагает возможность дальнейшего изучения режима во второй линии лекарственного лечения диссеминированного РЖ с учетом полученных обнадеживающих результатов.

Впервые в России изучена и в настоящей в работе представлена эффективность трастузумаба в комбинации с трехкомпонентными режимами химиотерапии в первой линии лечения больных HER2-позитивным диссеминированным РЖ (ДРЖ). Показано, что добавление третьего цитостатика к стандартной комбинации трастузумаба с производными платины и фторпиримидинами нецелесообразно, так как не увеличивает ни объективный эффект, ни выживаемость больных без прогрессирования болезни. Полученные результаты представляются очень важными для клинической практики.



## **Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций**

Автором по результатам лечения 86 больных ДРЖ проведен анализ эффективности различных режимов лекарственной терапии 1 и 2 линии. С использованием современных взглядов разработана новая комбинация на основе иринотекана, фторпиримидинов и рамуцирумаба. В работе продемонстрирована безопасность предложенного режима и показано, что его использование позволяет статистически значимо улучшить непосредственные результаты терапии. Доказано негативное прогностическое влияние молодого возраста (моложе 45 лет) и наличия асцита на эффективности терапии режимов на основе рамуцирумаба во второй линии лечения пациентов ДРЖ.

В настоящей работе у больных HER2-позитивным раком желудка проспективно изучена эффективность и токсичность трёхкомпонентных режимов химиотерапии в комбинации с трастузумабом. Показано, что комбинация трастузумаба с химиотерапевтическими триплетами не приводит к увеличению непосредственной эффективности в сравнении со стандартным двухкомпонентным режимом химиотерапии с добавлением трастузумаба.

В диссертационной работе представлены данные об эффективности во второй линии лечения пациентов ДРЖ еще одного оригинального режима терапии на основе бевацизумаба в комбинации с иринотеканом и фторпиримидинами. Несмотря на небольшую группу больных (n=12) полученные результаты предполагают перспективность дальнейшего изучения представленного режима.

### **Ценность работы для науки и практического здравоохранения**

Результаты работы внедрены в ежедневную практику онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтического) № 1 НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им Н.Н. Блохина» Минздрава России. Там же продолжается дальнейшее изучение режима химиотерапии на основе бевацизумаба в комбинации с иринотеканом и фторпиримидинами.

Режим на основе иринотекана, фторпиримидинов и рамуцирумаба рекомендован в качестве второй линии лечения пациентов ДРЖ, что отражено в клинических рекомендациях «Ассоциации онкологов России», одобренных на

заседании научно-практического совета Министерства здравоохранения Российской Федерации.

### **Общая характеристика работы**

#### **Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации**

Диссертация написана в традиционном стиле, изложена на 170 страницах машинописного текста и состоит из введения, 3 глав, заключения, выводов и практических рекомендаций. Список литературы включает 14 отечественных и 116 зарубежных источников. Работа иллюстрирована 55 таблицами и 16 рисунками. Диссертация написана хорошим литературным языком, легко читается. В тексте встречаются отдельные грамматические и стилистические ошибки, которые не мешают общему восприятию работы.

Во введении сформулирована научная новизна, обоснована теоретическая и практическая значимость исследования, четко сформулированы цели и задачи. К замечаниям можно отнести избыточность положений, выносимых на защиту (7), что полностью повторяет сформулированные задачи исследования.

Первая глава представляет собой литературный обзор, отражающий в полной мере современное состояние проблемы и особенности лечения ДРЖ. Проведен анализ работ отечественных и зарубежных авторов, посвященных изучаемой теме. Сведения, изложенные в данной главе, дают исчерпывающую информацию по современной стратегии лечения ДРЖ, однако, глава несколько перегружена некоторыми аспектами, не относящимися к теме диссертации.

Вторая глава посвящена характеристике материалов и методов. Методы исследования соответствуют поставленным цели и задачам. Всего в диссертационную работу проспективно включен 191 пациент ДРЖ, клинический материал набран за 4 года (2015- 2019гг). Глава представляет собой описание диагностического обследования, схем лечения и методико-статистического анализа и обработку полученных данных. Рассматриваются критерии включения и исключения из исследования. К замечаниям можно отнести также избыточный объем информации, детально описывающий стандартные режимы лекарственной терапии с детальным описанием не только доз, но и методик введения, пре- и



постмедикации, коррекции дозы, что изложено в инструкциях к использованию лекарственных средств. Однако данное замечание не является принципиальным и не мешает целостному восприятию материала.

В третьей главе проанализированы результаты лечения пациентов ДРЖ в зависимости от изучаемого режима противоопухолевой терапии. Данная глава полноценно иллюстрирована таблицами и рисунками. Подробно описаны полученные автором результаты, частота развития токсических реакций, в том числе отдельно описана специфическая токсичность. Проанализированы взаимосвязь клинико-морфологических факторов и непосредственной эффективности терапии.

С учетом использованных схем лечения в работе рассмотрена эффективность рамуцирумаба в мототерапии во второй линии лечения. К недостаткам можно отнести крайне небольшое число пациентов ( $n = 13$ ), однако полученные результаты заслуживают внимания. Максимальный достигнутый ответ был представлен стабилизацией и отмечен у 5 (38,5%), при медиане ВБП в 2,3 мес., и МОВ в 7,8 мес. Особый интерес представляет специфическая токсичность рамуцираба, которая подробно описана автором.

Комбинированную терапию рамуцирумабом и паклитакселом во второй линии получили 34 пациента, эффект оценен у 33. У 36,4% из них достигнут частичный ответ, КЭ составил 66,4%. При медиане наблюдения 7,7 мес., медиана ВБП составила 4,76 мес. (95% ДИ 0,0 до 10,5 мес.,  $n = 33$ ) и МОВ - 12,32 мес. Полученные автором результаты как монотерапии рамуцирумабом, так и его комбинации с паклитакселом оказались схожими с данными, полученными в предшествующих исследованиях.

Также в данной главе исследован новый комбинированный режим лечения, который представляет интерес в силу его потенциально меньшей нейротоксичности в сравнении с вышеупомянутой стандартной комбинацией рамуцирумаба с паклитакселом. Включение в схему иринотекана обосновывается тем, что к началу 2 линии большинство пациентов имеют лимитирующую нейротоксичность (как следствие ранее примененных таксанов и оксалиплатина).

Медиана ВВП в группе предложенного режима FOLFIRI/XELIRI + рамуцирумаб достигла 7,58 мес. [95 % ДИ 6,64 - 8,53 мес.].

В диссертационной работе в первой линии терапии изучены двух- и трехкомпонентные лечебные комбинации при HER2-позитивном диссеминированном раке желудка. Вопрос целесообразности применения интенсивных режимов терапии при диссеминированном процессе довольно активно обсуждается в литературе, но не имеет единого взгляда. В работе группа пациентов составила 50 человек, что достаточно много для одного центра и позволяет оценивать полученные результаты как значимые. Необходимо отметить, что режим mFOLFIRINOX + трастузумаб является авторским. Два других 3-компонентных режима включали таксановые производные.

Контроль роста опухоли при использовании двух или трех цитостатиков оказался одинаков – 97% и 95%. Медианы длительности сохранения эффекта / стабилизации также были сопоставимы в обеих группах. Медианы ВВП также статистически не различались и составили 9,7 и 11 мес. соответственно. Замечаний к главе нет.

В четвертой главе автор проводит обсуждение полученных результатов, сопоставляет их с данными других исследований, подчеркивает их значение для рутинной практики.

Диссертация логично завершается 7 выводами, которые полностью соответствуют сформулированным задачам исследования, обоснованы и убедительны.

Автореферат и опубликованные по данной теме научные работы отражают основные положения диссертации.

*Принципиальных замечаний по содержанию автореферата нет.*

### **Заключение**

Диссертационная работа Титовой Татьяны Александровны «Таргетная терапия при диссеминированной аденокарциноме желудка и кардиоэзофагеального перехода» является самостоятельной законченной научно-квалификационной работой, в которой решены актуальные задачи онкологии по лечению пациентов



диссеминированным раком желудка. Диссертация соответствует требованиям п. 9 «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 2016г. № 335, от 2 августа 2016 г. № 478, от 29 мая, 28 августа 2017 г. № 650, от 28 августа 2017г., № 1024 от 1 октября 2018 г., №1168), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 - Онкология.

**Официальный оппонент:**

Заведующая отделением химиотерапии отдела лекарственного лечения опухолей МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, доктор медицинских наук (14.01.12 – Онкология)

Болотина Лариса Владимировна

«11» января 2021 г.

*Даю согласие ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России на сбор и обработку моих персональных данных.*

Доктор медицинских наук

Болотина Лариса Владимировна

Адрес: 125284, г. Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3.

Тел: +7(495) 945-75-51.

E-mail: [mnioi@mail.ru](mailto:mnioi@mail.ru)

Web-сайт: <https://www.mnioi.nmicr.ru/>

Подпись доктора медицинских наук Болотиной Л.В. «заверяю»

Учёный секретарь

МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала  
ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрав России

Жарова Елена Петровна



*Handwritten signature of Zharkova Elena Petrovna.*