

ОТЗЫВ

официального оппонента

доктора медицинских наук Раскина Григория Александровича

на диссертацию Даниловой Натальи Владимировны

«Разработка молекулярной классификации рака желудка»,

представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук

по специальностям: 3.3.2 – патологическая анатомия, 3.1.6 – онкология,

лучевая терапия

Актуальность темы исследования

Рак желудка (РЖ) относится к наиболее распространенным онкологическим заболеваниям, занимающим значительное место в структуре заболеваемости и смертности. В нашей стране, несмотря на общее снижение заболеваемости, рак желудка по-прежнему занимает одно из первых мест среди злокачественных опухолей, являясь основной причиной летальности от онкологических заболеваний. Это заболевание характеризуется неблагоприятными прогностическими характеристиками. Большинство больных раком желудка на момент постановки диагноза имеют продвинутые стадии заболевания с общей пятилетней выживаемостью 20-40%.

В последнее время активно изучаются молекулярно-генетические основы формирования опухолей, в том числе, рака желудка. Особое внимание уделяется маркерам, перспективным с точки зрения возможного терапевтического воздействия, например, PD-L1 и белки системы репарации неспаренных нуклеотидов ДНК (MMR). Однако, несмотря на большой объем исследований по этой теме, остается множество нерешенных вопросов. До конца не изучена прогностическая роль экспрессии иммуногистохимических маркеров при раке желудка, не оценена их предиктивная значимость. В научном сообществе нет единого

мнения по вопросу разделения рака желудка на молекулярные подтипы. Таким образом, актуальность темы представленной диссертационной работы Даниловой Натальи Владимировны не вызывает сомнений.

Целью диссертационного исследования Даниловой Н.В. было изучение комплекса морфологических и молекулярно-биологических характеристик, определяющих прогноз рака желудка, и разработка новой молекулярной классификации рака желудка.

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

Достоверность и обоснованность научных положений, выводов и практических рекомендаций, содержащихся в диссертации, определяются достаточным объемом и репрезентативностью выборки (310 пациентов), а также спектром выбранных иммуногистохимических и молекулярно-генетических маркеров. Для определения присутствия вируса Эпштейна-Барр в ткани опухоли использован современный метод хромогенной гибридизации *in situ*, для других маркеров – иммуногистохимическая методика. Работа проведена на большом объеме операционного материала, что позволяет исключить фактор гетерогенности окрашивания. Результаты диссертационной работы иллюстрированы рисунками отличного качества, представлены в таблицах, что облегчает восприятие материала.

Автор применяет адекватные методы статистической обработки полученных результатов. Анализ выживаемости производился с использованием метода Каплана-Мейера. Оценку предикторов выживаемости диссертант проводил отдельно, с использованием многофакторной регрессионной модели Кокса с алгоритмом пошагового включения Вальда.

Цель исследования, выводы и практические рекомендации ясно и четко сформулированы, содержат новые научные результаты и положения,

выносимые на защиту, логично вытекают из результатов собственных исследований, научно аргументированы, полностью отражают содержание диссертации.

Новизна результатов диссертации.

Научная новизна диссертационной работы не вызывает сомнений. Автором разработан оригинальный алгоритм исследования экспрессии иммуногистохимических маркеров при раке желудка, используемый для разделения на молекулярные подтипы.

Впервые в нашей стране автор разработал оригинальную молекулярную классификацию рака желудка, включающую 5 молекулярных подтипов, два из которых (CDX2-позитивный и CDX2-негативный) выделены впервые в мире. Целесообразность выделения подтипа, связанного с aberrантной экспрессией p53 и описанного другими авторами, не подтверждена.

Впервые подробно и полно описаны клиничко-морфологические характеристики группы опухолей с aberrантной экспрессией E-кадгерина и показано, что данная группа характеризуется значимым преобладанием женщин, опухолей с субтотальным/тотальным поражением желудка, большим количеством инфильтративно-язвенных и диффузно-инфильтративных форм рака, преобладанием дискохезивного гистологического типа, более низкими степенями дифференцировки тубулярных, папиллярных и смешанных карцином.

Впервые выявлено, что группа EBER-позитивных аденокарцином характеризуется меньшим количеством диффузно-инфильтративных форм рака, значимым преобладанием тубулярного гистологического типа ($p=0,040$), более низкими степенями дифференцировки ($p=0,008$), меньшим количеством случаев с выявленными перстневидными клетками в опухолях ($p=0,001$) и значимым преобладанием промежуточного подтипа по P. Lauren ($p=0,000$).

Впервые подробно изучена экспрессия маркера PD-L1 в раке желудка с помощью клонов SP142 и SP263. Среди PD-L1-позитивных опухолей чаще выявляются опухоли с низкой степенью дифференцировки, новообразования тубулярного гистологического типа и промежуточного подтипа по классификации P. Lauren.

Впервые сформирован четкий список благоприятных и неблагоприятных прогностических факторов рака желудка, в котором к благоприятным факторам относятся: dMMR статус опухоли ($p=0,013$), положительная экспрессия CDX2, CLAU3, CLAU4, EBER, PD-L1 ($p=0,036$). Неблагоприятные прогностические факторы: положительная экспрессия MUC2, MUC5AC, CD10, CLAU1, LMP1, аберрантная экспрессия E-кадгерина ($p=0,019$), β -катенина ($p=0,001$) и p53. Помимо этого впервые выявлено, что положительная экспрессия PD-L1(SP142) является значимым независимым благоприятным прогностическим фактором и сопряжена со снижением шансов летального исхода в 4,35 раз ($p=0,005$), даже у пациентов, не получавших адъювантную терапию ингибиторами контрольных точек иммунитета. Также в работе показано, что dMMR в опухоли сопряжен с уменьшением шансов летального исхода в 2 раза ($p=0,05$).

Ценность для науки и практики результатов работы

Результаты диссертационного исследования Даниловой Н.В. уточняют и углубляют имеющиеся сведения о патологической анатомии рака желудка. Разработанный алгоритм иммуногистохимического исследования при раке желудка значительно расширяет диагностический арсенал лабораторий при типировании опухолей. Результаты исследования экспрессии маркеров MMR, CDX2, CLAU3, CLAU4, EBER, PD-L1 могут быть использованы в качестве прогностических и предиктивных для планирования тактики

лечения пациентов. Результаты иммуногистохимического исследования существенно дополняют имеющиеся данные о канцерогенезе рака желудка.

Подтверждение опубликования основных результатов диссертации в научной печати

По теме диссертационной работы опубликовано 28 научных работ, 19 из в рецензируемых журналах, входящих в МБД Scopus и WoS. Результаты диссертационной работы изложены в публикациях в полном объеме.

Структура и содержание диссертации

Диссертация Даниловой Н.В. построена по стандартному образцу. Текст диссертации состоит из введения и 4 глав: обзора литературы, материалов и методов, результатов исследования, обсуждения результатов исследования, а также выводов и списка литературы. Объем текста составляет 490 страниц, содержащих 180 рисунков и 133 таблицы. Указатель литературы содержит 300 литературных источников.

Введение раскрывает актуальность выбранной автором темы.

Цель и задачи сформулированы четко. Научная новизна, практическая значимость и выводы логично вытекают из результатов собственных исследований.

Обзор литературы подробный, что свидетельствует о достаточной информированности автора об исследуемой проблеме. Глава состоит из восьми частей, в которых приводятся современные сведения о раке желудка, всех имеющихся попыток разработки молекулярных классификаций и их недостатках. Также подробно описаны все перспективные прогностические маркеры рака желудка.

Глава «Материалы и методы» представляет собой совокупность подходов, используемых для выполнения диссертационной работы. Подробно описана методика иммуногистохимического исследования, в том

числе для маркеров, имеющих отдельные методы окраски (HER2, PD-L1, EBER). Тщательно описаны методики оценки экспрессии маркеров со ссылками на использованную литературу, а также даны подробные характеристики методов статистического анализа полученных данных.

Глава «Результаты исследования» содержит основную часть работы и состоит из 9 разделов. В главе представлены результаты оценки экспрессии иммуногистохимических маркеров, их сопоставление с клинко-морфологическими и прогностическими характеристиками рака желудка, приведены подробные статистические графики, описаны уровни значимости полученных различий. Результаты исследований иллюстрированы подробными микрофотографиями.

В главе «Обсуждение результатов» автор приводит обобщение и сопоставление полученных им результатов с данными литературы.

Автореферат соответствует основному содержанию диссертации, написан грамотным литературным языком.

Имеются отдельные стилистические замечания, которые не влияют на положительную оценку и не снижают научной и практической значимости диссертационной работы. Принципиальных замечаний к работе не имею.

В качестве дискуссии хотелось бы задать ряд вопросов:

1. Учитывая, что в Вашей работе выпадение экспрессии белков MMR происходило только парно, как Вы относитесь к первоначальной оценке MMR/MSI при помощи изучения только MSH6 и PMS2?
2. Имеется ли корреляция между выделенными Вами молекулярными вариантами рака желудка: E-кадгерин-аберрантный, CDX2-позитивный, CDX2-негативный - и описанными в литературе геномно-стабильным и хромосомно-нестабильным?
3. Как часто в Вашей работе наблюдалась гетерогенность экспрессии оцениваемых маркеров?

Заключение

Диссертационное исследование Даниловой Натальи Владимировны на тему «Разработка молекулярной классификации рака желудка» является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится новое решение научной проблемы по созданию молекулярной классификации рака желудка, имеющих важное значение для патологической анатомии и онкологии. Работа соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук, согласно п.2.1 раздела II Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», утвержденного Ученым советом РУДН протокол № 12 от 23.09.2019г., а её автор, Данилова Наталья Владимировна, заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.3.2 – патологическая анатомия, 3.1.6 – онкология, лучевая терапия

Официальный оппонент:

заместитель главного врача по лабораторной медицине ООО «ЛДЦ МИБС», доктор мед. наук (14.03.02 – патологическая анатомия; 14.01.12 – онкология)

Григорий Александрович Раскин

Подпись заместителя главного врача по лабораторной медицине ООО «ЛДЦ МИБС», д.м.н. Раскина Григория Александровича «заверяю»
Генеральный директор ООО «ЛДЦ МИБС»
М.М. АРХИПКИНА



26.05.2023

Общество с ограниченной ответственностью «Лечебно-диагностический центр
Международного института биологических систем имени Сергея Березина».

Юридический адрес: 194214, Санкт-Петербург, ул. Есенина, д.2, корпус 3. Тел: +7 (812) 244-06-31; Официальный сайт: <https://ldc.ru>; e-mail: raskin@ldc.ru