

## ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертацию  
Даниловой Натальи Владимировны на тему  
«Разработка молекулярной классификации рака желудка», представленной к  
защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по  
специальностям: 3.3.2 – патологическая анатомия, 3.1.6 – онкология, лучевая  
терапия

**Актуальность** выбранной темы не вызывает сомнений. Рак желудка остается одной из основных онкологических причин смерти в мире. Ежедневно в России диагностируют 107 новых случаев рака желудка и регистрируют 90 летальных исходов от его осложнений. Ввиду отсутствия скрининговых программ поздняя выявляемость опухоли остается частой проблемой. В 60-65% случаях диагноз рака желудка ставят на III–IV стадии заболевания, до 47-55% больных умирают в течение 1 года. Современные классификации карцином желудка, предложенные Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) и P. Lauren, берут за основу гистологическое строение опухоли и не дают представления о молекулярных характеристиках и прогнозе заболевания. Предлагаемые на сегодняшний день молекулярные классификации не находят применения в клинической практике.

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

Поставленные диссертантом задачи успешно решены в ходе исследования. Проанализирована экспрессия 23 иммуногистохимических и генетических маркеров рака желудка, оценена их клиничко-морфологическая и прогностическая значимость, разработана новая молекулярная классификация рака желудка, а также алгоритм иммуногистохимического тестирования карцином желудка.

Диссертация представляет собой рукопись на 490 страницах печатного текста, включает «Введение», 4 главы («Обзор литературы», «Материалы и методы», «Результаты исследования», «Обсуждение результатов исследования»), а также «Выводы» и «Список литературы». Рукопись подробно иллюстрирована 180



рисунками и 133 таблицами. Указатель литературы содержит 300 литературных источников, в том числе 274 зарубежных.

**Достоверность результатов диссертационного** исследования определяется достаточным объемом и репрезентативностью выборки (310 пациентов), комплексным исследованием опухоли желудка классическим гистологическим методом, а также современными молекулярно-генетическим и иммуногистохимическим методом. Полученные результаты были подвергнуты адекватной и необходимой статистической обработке.

**Научная новизна диссертационной работы** не вызывает сомнений. Автором впервые описан оригинальный алгоритм применения иммуногистохимических и молекулярно-генетических маркеров для определения молекулярного подтипа рака желудка; впервые описаны подробные клинко-морфологические характеристики каждого из молекулярных подтипов, подтвержденные статистическими методами; выявлены два новых молекулярных подтипа рака желудка, не описанные ранее в литературе (CDX2-позитивный и CDX2-негативный), что позволит применять более персонализированный подход к выбору тактики лечения пациентов. Впервые показано, что значимыми независимыми благоприятными прогностическими факторами являются PD-L1(SP142), положительная экспрессия которого сопряжена со снижением шансов летального исхода в 4,35 раз ( $p=0,005$ ) и негативный MMR-статус опухоли, который сопряжен с уменьшением шансов летального исхода в 2 раза ( $p=0,05$ ).

В работе Даниловой Н.В. отмечается высокая степень **обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций**, которая подтверждается достаточным количеством наблюдений, применением современных морфологических методов. Дизайн исследования, методология и методы исследования, выводы и практические рекомендации полностью соответствуют поставленным целям и задачам, и отвечают современным требованиям, предъявляемым к научным работам. В работе использованы актуальные методы статистической обработки материала, соответствующие поставленным задачам.

Работа Даниловой Н.В. имеет несомненную **теоретическую и практическую значимость**, полученные результаты позволят ввести в практику новый подход к классификации рака желудка, а также способствуют улучшению морфологической



диагностики рака желудка, что в свою очередь приведет к разработке новых подходов для персонализированного лечения пациентов.

По материалам диссертации опубликовано 28 печатных работ, в том числе 20 статей в журналах, индексируемых в международных базах цитирования, а также 1 монография. Статьи и тезисы полностью отражают результаты и выводы работы.

**Автореферат** к диссертационной работе имеет классическую структуру, выполнен и оформлен в традиционном стиле. Его содержание соответствует основным положениям диссертации.

Принципиальных замечаний по рецензируемой диссертации нет. Имеется некоторое количество опечаток и стилистических неточностей, которые не снижают положительную оценку работы в целом. В рамках обсуждения хотелось бы получить ответы на следующие вопросы:

1. Могут ли быть некоторые результаты, в частности положительная прогностическая роль экспрессии PD-L1, связаны с применением иммунотерапии у данных пациентов? Если да, то можно ли утверждать, что экспрессия PD-L1 является независимым предиктором выживаемости пациентов?
2. Какова общая выживаемость пациентов во всей исследованной выборке?

### **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, имеющей 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 генерального директора по хирургии  
ФГБУ «НМИЦ радиологии» МЗ РФ, руководитель  
отдела торакоабдоминальной онкохирургии  
МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ  
«НМИЦ радиологии» Минздрава России, доктор  
мед. наук (14.01.12 – онкология)

А.Б. Рябов

Подпись Рябова Андрея Борисовича удостоверяю,  
Ученый секретарь ФГБУ «НМИЦ радиологии»  
Минздрава России



Е.П. Жарова

31.05.2023

Федеральное государственное бюджетное учреждение Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, филиал – Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена.

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

Телефон/факс: +7(495)150-11-22; E-mail: mnioi@mail.ru; Сайт: https://new.nmicr.ru