

ОТЗЫВ

официального оппонента

доктора медицинских наук Мозгового Сергея Игоревича

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

Статистические показатели высокого уровня смертности от рака желудка (второе место среди всех опухолей в Российской Федерации в сопоставлении с четвертым местом по данным общемировой статистики) диктуют необходимость разработки современных предиктивных и прогностических оценочных систем и подходов. Наиболее вероятным направлением решения проблемы может являться ранняя диагностика и точный прогноз варианта прогрессирования рака желудка у конкретного пациента (тренды прецизионной и персонифицированной медицины). В соответствии с обозначенными направлениями происходит модификация существующих диагностических подходов и классификаций.

Являющиеся уже традиционными и признанными молекулярные классификации рака желудка «Атлас генома рака» (TCGA) и классификация Азиатской группы по исследованию (ACRG) построены на генетических исследованиях. С позиций же практического использования представляет интерес разработка адаптивных, так называемых суррогатных молекулярно-генетических классификаций, основанных прежде всего на маркерном принципе с использованием методов

иммуногистохимии. И в настоящее время существует несколько таких подходов, отраженных в публикациях (Di Pinto F, et al. 2020; Nshizirungu J.P. et al., 2021; Daun T. et al., 2021; Pretzsch E. et al., 2022). Критическим элементом всех этих исследований, является сравнительно небольшая выборка как пациентов, так и образцов с применением техники тканевых матриц. В действительности же, несмотря на стандартизованный характер исследований, подобный подход нивелирует существующий гетерогенный характер молекулярных перестроек в опухоли. В этой связи рассматриваемая диссертационная работа выгодно отличается наличием грамотно и тщательно сформированной выборки пациентов.

Таким образом, актуальность темы представленной диссертационной работы Даниловой Натальи Владимировны с позиций научного анализа патологических процессов, а именно молекулярно-клеточных и молекулярно-генетических механизмов развития рака желудка и его прогнозной оценки не вызывает никаких сомнений.

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

Полученные в ходе исследования результаты и сформулированные выводы и выносимые на защиту положения соответствуют цели и задачам работы. Предложен обоснованный дизайн и алгоритм исследования, четко согласующийся с выбранными методиками исследования и построением практических рекомендаций. Научные положения, выводы и практические рекомендации, сформулированные в работе, подкреплены убедительными фактическими данными, наглядно отражены в таблицах, графиках и фотографиях.

В ходе проведенного исследования автор применяет различные валидизированные методы оценки экспрессии маркеров, адекватно применяет подходящие статистические методы. Диссертантом проведена корректная статистическая обработка полученных результатов с применением параметрические и непараметрические сравнительных статистических критериев, анализ выживаемости методом Каплана-Мейера, использованием построения многофакторной регрессионной модели.

Новизна результатов диссертации.

Научная новизна диссертационной работы не вызывает сомнений. В процессе решения поставленных задач проведен анализ экспрессии широкого спектра прогностических и предиктивных маркеров рака желудка на крупной выборке пациентов (310 случаев) с использованием полноразмерного операционного материала. За счет проведения комплексного исследование экспрессии маркеров желудочной и кишечной дифференцировки в раке желудка впервые показано, что экспрессия кишечного муцина MUC2 статически значимо чаще представлена в муцинозных опухолях желудка, а MUC5AC в дискогезивных раках. Впервые выявлена связь между положительной экспрессией CD10 и язвенным макроскопическим типом по традиционной классификации R. Vormann. Продемонстрировано, что CDX2-позитивные опухоли имеют значимо меньший размер и реже являются субтотальными по распространенности.

Привлекательным компонентом является представленная оценочная прогностическая характеристика каждого рассматриваемого маркера, причем в условиях анализа выживаемости и проведения клинкоморфологических сопоставлений показана их сравнительно низкая ценность с возможностью применения лишь в комплексной оценки.

Впервые на репрезентативном объеме материала обоснованы особенности группы пациентов с иммуногистохимически оцененной aberrантной экспрессией E-кадгерина, определяющей неблагоприятный прогноз: субтотальной/тотальной локализации опухоли, преобладание дискогезивного гистологического типа и более низкого уровня дифференцировки тубулярных, папиллярных и смешанных карцином, большая вероятность наличия эмболов в лимфатических сосудах.

Установлены особенности EBER-положительных аденокарцином желудка со значительно меньшим количеством диффузно-инфильтративных форм рака, преобладанием тубулярного гистологического типа, более низкими степенями дифференцировки и значимым преобладанием промежуточного подтипа по P. Laugen. Установлены ассоциации между профилем экспрессии белков плотных контактов (клаудины – 1, 3, 4) и морфологическими особенностями рака желудка.

Впервые показано, что положительная экспрессия PD-L1(SP142) сопряжена со снижением шансов летального исхода в 4,35 раза, а MMR-негативный подтип, отражающий дефицит работы системы репарации неспаренных оснований, с уменьшением шансов летального исхода в 2 раза.

В представленной работе разработана оригинальная суррогатная молекулярная классификация рака желудка, включающая 5 молекулярных подтипов, ассоциированных с прогнозом в отношении выживаемости пациентов – MMR-негативный подтип (медиана выживаемости 91 мес), EBER-положительный подтип (медиана 64 мес), E-кадгерин-aberrантный подтип (медиана 16 мес), CDX2-положительный подтип (медиана 47 мес), CDX2-негативный (медиана 23 мес), причем последние два подтипа выделены впервые. Исходя из возможности прикладного использования результатов маркерного типирования опухоли автор ставит под сомнение целесообразность выделения подтипа, связанного с aberrантной

экспрессией p53, отмеченного в большинстве работ других авторами, тем не менее подробно анализируя и указывая клинико-морфологические особенности данной исследовательской подгруппы.

Ценность для науки и практики результатов работы

Рассматриваемая научно-квалификационная работа является первым отечественным исследованием с анализом широкого спектра молекулярных нарушений в раке желудка, предлагая в качестве прикладного решения новый диагностический подход и инструмент - молекулярную классификацию рака желудка. Своеобразным показателем сложности и, как следствие, высокого уровня доказательности результатов работы является наличие крупной репрезентативной выборки операционного материала от пациентов с раком желудка. Полученные в работе данные вполне позволяют ввести в практику использования новый персонафицированный подход в аспекте прогностной и предиктивной оценки рака желудка. По результатам проведенного исследования сформулированы подробные показатели клинико-морфологических и иммуногистохимических особенностей каждого выделенного подтипа рака желудка.

Заслуживает внимания обоснованный и предложенный автором алгоритм оценки молекулярного подтипа рака желудка, который помимо демонстрации фундаментальной разработки усовершенствованных теоретических, методических и организационных принципов прижизненного патологоанатомического исследования вполне отвечает современным запросам общественного здравоохранения и медицинской практики в аспекте улучшения морфологической диагностики рака желудка и внедрения новых подходов для персонафицированного лечения пациентов.

Подтверждение опубликования основных результатов диссертации в научной печати

По теме диссертационной работы опубликовано 28 научных работ, 19 из которых представлены в рецензируемых журналах, входящих в медицинские базы данных Scopus и Web of Science. Также результаты исследования освещены на научных конференциях различного уровня с опубликованием результатов в сборниках конференций. Все опубликованные автором работы соответствуют проблематике диссертации.

Структура диссертации

Диссертация построена по классическому образцу и состоит из введения и 4 глав: обзора литературы, материалов и методов, результатов исследования, обсуждения результатов исследования, а также выводов и списка литературы. Текст изложен на 490 страницах, иллюстрирован 180 рисунками и 133 таблицами. Указатель литературы содержит 274 зарубежных источников и 26 – отечественных.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Автореферат диссертации отражает основные результаты диссертационного исследования. Содержание автореферата и печатных работ соответствуют материалам диссертации.

Замечания по работе

Принципиальных замечаний нет. Присутствующие же единичные стилистические погрешности и опечатки никак не снижают научной и практической ценности рецензируемой диссертации.

По мере ознакомления с рецензируемой диссертационной работой возник ряд вопросов:

1. Рассматривался ли в работе феномен опухолевого почкования (tumor budding) как возможный суррогатный маркер эпителиально-мезенхимального перехода и, соответственно, отдельного молекулярного варианта MSS/EMT классификации ACRG?
2. Чем обусловлено исключение параметра (маркера) aberrантной экспрессии p53 из предлагаемого в работе модифицированного варианта молекулярной классификации рака желудка? Ведь для данного параметра в работе был обнаружен целый ряд клинико-морфологических особенностей, продемонстрировано меньшее значение медианы пятилетней выживаемости пациентов.

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 и алгоритма иммуногистохимической дифференциальной диагностики, 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:

Профессор кафедры патологической анатомии ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, доктор мед. наук (14.03.02 патологическая анатомия), доцент

 Сергей Игоревич Мозговой

Подпись С.И. Мозгового удостоверяю. Ученый секретарь Ученого совета ОмГМУ МЗ РФ, доктор мед. наук, доцент

 Татьяна Петровна Храмых

01.06.2023

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Адрес: 644099, Сибирский Федеральный округ, Омская область, г. Омск, ул. Ленина, 12
Телефон/факс: (8-3812) 95-70-01; 209-007; E-mail: rector@omsk-osma.ru