

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 темы

Рак желудка занимает пятое место в мире в структуре заболеваемости и третье место в структуре смертности от злокачественных новообразований. В 2018 году было зарегистрировано более 1 миллиона новых случаев и около 783 тысяч смертельных исходов. Несмотря на высокую распространенность, механизмы канцерогенеза и биологическое поведение рака желудка остаются недостаточно изученными. Используемые на сегодняшний день классификации карцином желудка, предложенные Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) и P. Lauren, основаны исключительно на гистологическом строении опухоли и не дают широкого представления об особенностях течения и прогнозе заболевания.

Предприняты попытки создания молекулярных классификаций рака желудка, однако на данный момент они не находят применения в клинической практике.

Все поставленные диссертантом задачи были успешно решены в ходе выполнения работы. Исследована экспрессия 23 иммуногистохимических и генетических маркеров рака желудка, оценена их клиничко-морфологическая и прогностическая значимость, разработан пошаговый алгоритм иммуногистохимического тестирования рака желудка, а также новая молекулярная классификация рака желудка на основании данных об экспрессии и прогностической значимости указанных маркеров.

Достоверность и новизна результатов диссертации.

Диссертация построена по традиционной схеме, представляет рукопись на 490 страницах машинописного текста, включает «Введение», 4 главы («Обзор литературы», «Материалы и методы», «Результаты исследования», «Обсуждение результатов исследования»), а также «Выводы» и «Список литературы». Работа иллюстрирована 180 рисунками и 133 таблицами. Указатель литературы содержит 274 зарубежный источников и 26 – отечественных.

Введение раскрывает актуальность темы, в нем сформулированы цель и задачи исследования, научная новизна и практическое значение. 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.

Обзор литературы подробный, что свидетельствует о достаточной информированности автора о современном состоянии вопроса. Он содержит сведения о различных подходах к классификации рака желудка, многочисленных предиктивных и прогностических иммуногистохимических маркерах.

Во второй главе охарактеризован материал и подробно описаны методы исследования, адекватные для решения поставленных задач. Использован материал от 310 пациентов, что соответствует выборкам самых передовых международных исследований. Подробно изложены характеристики проводимого иммуногистохимического исследования, а также описаны статистические методы.

В третьей главе подробно описаны результаты анализа экспрессии изученных иммуногистохимических маркеров, распределенные по группам: маркеры микросателлитной нестабильности, маркеры желудочной и кишечной дифференцировки, молекулы адгезии, белки HER2 и p53, маркеры вируса Эпштейна-Барр, маркеры иммунного микроокружения и ингибитор контрольных точек иммунитета PD-L1. Анализ экспрессии проведен всесторонне, в тексте содержится большое количество таблиц, графиков, статистических данных.

Впервые выявлено, что группа с aberrантной экспрессией E-кадгерина характеризуется преобладанием женщин ($p=0,035$), большим процентом опухолей с субтотальной/тотальной локализацией ($p=0,005$), большим количеством инфильтративно-язвенных и диффузно-инфильтративных форм рака ($p=0,023$), большей долей крупных опухолей (более 8 см) ($p=0,001$), преобладанием дискогезивного гистологического типа ($p=0,000$), более низкими степенями дифференцировки тубулярных, папиллярных и смешанных карцином ($p=0,000$), значимо большим количеством случаев с выявленными перстневидными клетками в опухолях ($p=0,000$), значимо большим количеством случаев с наличием эмболов в лимфатических сосудах ($p=0,001$). Также в группе с aberrантной экспрессией E-кадгерина отмечена большая частота отдаленного метастазирования ($p=0,024$), большая частота продвинутых клинических стадий (III и IV стадия, $p=0,009$).

Впервые показано, что CLAU1-позитивные опухоли значимо чаще локализуются в дистальной части желудка, а для CLAU3-позитивных опухолей более характерны экзофитный и чашеподобный типы роста ($p=0,041$), высокая степень дифференцировки ($p=0,001$). Впервые показано, что в группе с aberrантной экспрессией p53 преобладают тубулярный, папиллярный и смешанный гистологические типы ($p=0,000$), значимо более высокие степени дифференцировки ($p=0,011$) и значимо меньшее количество случаев с выявленными перстневидными клетками в опухолях ($p=0,000$).

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

Впервые показано, что PD-L1-позитивными значимо чаще являются опухоли тубулярного гистологического типа (SP142 – $p=0,000$, SP263 – $p=0,000$), без перстневидных клеток (SP142 – $p=0,000$, SP263 – $p=0,000$), промежуточного подтипа по классификации P. Lauren (SP142 – $p=0,000$, SP263 – $p=0,000$).

Впервые показано, что положительная экспрессия PD-L1(SP142) сопряжена со снижением шансов летального исхода в 4,35 раза.

Впервые предложен пошаговый алгоритм иммуногистохимического тестирования образцов рака желудка для разработки наиболее персонафицированного подхода к лечению пациентов, а также предложена оригинальная молекулярная классификация рака желудка.

Четвертая глава содержит подробный и глубокий анализ полученных результатов и их обсуждение с данными литературы. Автор высказывает собственное мнение по ряду важных вопросов. Выводы логичны, обоснованы и вытекают из поставленных задач, вполне отражая основную суть диссертации.

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

Диссертационное исследование Даниловой Натальи Владимировны выполнено на высоком научно-методологическом уровне, а научные положения работы, выводы и практические рекомендации обоснованы и подтверждаются достаточным количеством наблюдений (310 пациентов).

В каждом случае использован полноразмерный операционный материал, что позволяет исключить неправильную оценку реакции с иммуногистохимическими маркерами вследствие гетерогенного распределения окрашивания.

В работе использовано множество статистических методов, соответствующих поставленным задачам. Проверка распределения на нормальность проводилась с использованием теста Шапиро-Уилкса. Для сравнения количественных данных в двух несвязанных между собой выборках применялся Т-критерий Стьюдента для параметров, распределённых нормально, и U-критерий Манна-Уитни для ненормального распределения, а также для параметров, относящихся к порядковой шкале. Для сравнения номинальных переменных в двух несвязанных совокупностях использовался критерий Хи-квадрат, а при наличии ограничений для его использования – точный критерий Фишера. Для множественных сравнений количественных данных в несвязанных выборках применялся непараметрический критерий Краскела-Уоллиса в

случае наличия хотя бы одной сравниваемой группы, распределение данных в которой отличалось от нормального. Для множественных сравнений качественных данных использовался критерий Хи-квадрат. Корреляционный анализ проводился с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Анализ выживаемости производился с использованием метода Каплана-Мейера. Для оценки предикторов выживаемости использовалась многофакторная регрессионная модель Кокса с алгоритмом пошагового включения Вальда.

Выводы и практические рекомендации соответствуют поставленным в работе цели и задачам, логично вытекают из полученных результатов. Научные положения, выводы и практические рекомендации, сформулированные в работе, подкреплены убедительными фактическими данными, наглядно отражены в таблицах, графиках и рисунках.

Ценность для науки и практики результатов работы

Полученные в работе данные впервые позволят ввести в практику новый подход к классификации рака желудка на основе уровня экспрессии маркеров, выявленных иммуногистохимическим методом в конкретной опухоли. По результатам проведенного исследования даны рекомендации о более предпочтительных методах лечебного воздействия на тот или иной подтип опухолей.

Полученные результаты способствуют улучшению морфологической диагностики рака желудка и позволяют внедрить в практику новые подходы для персонализированного лечения пациентов.

Подтверждение опубликования основных результатов диссертации в научной печати

Основные положения диссертационного исследования представлены в 28 печатных работах, в том числе в 23 статьях в рецензируемых периодических изданиях, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора медицинских наук, из них 19 статей в журналах, индексируемых в международных базах цитирования, а также 1 монографии «Морфологическое исследование HER2-статуса рака молочной железы и желудка. Методические рекомендации и атлас» (в соавторстве).

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Автореферат диссертации в полной мере отражает основные результаты диссертационного исследования. Содержание автореферата и печатных работ соответствуют материалам диссертации. Результаты обсуждены на научных конференциях, что свидетельствует об интересе к теме исследования.

Принципиальных замечаний по рецензируемой диссертации нет. Имеется некоторое количество опечаток и стилистических неточностей, а также считаю, что сформулированные в диссертации положения,

выносимые на защиту, носят больше характер укрупненных выводов, чем собственно положений. Однако выше изложенные не снижают положительную оценку работы в целом

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:

Директор Научно-исследовательского института морфологии человека имени академика А.П. Авцына» Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского»,
доктор мед. наук (14.00.15 – патологическая анатомия),
член-корреспондент РАН, профессор

Людмила Михайловна Михалёва

Подпись Л.М. Михалёвой удостоверяю.

Руководитель группы кадров Научно-исследовательского института морфологии человека имени академика А.П. Авцына Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского»

28.05.2023

Мария Сергеевна Кравченко

Научно-исследовательский институт морфологии человека имени академика А.П. Авцына Федерального государственного бюджетного научного учреждения "Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского"

Адрес: 117418, г. Москва, ул. Цюрупы, д. 3

Телефон/факс: (499)120-80-65; E-mail: morfolhum@mail.ru