

## ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора, декана медико-биологического факультета, заведующего кафедрой общей патологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации Бойчука Сергея Васильевича на диссертационную работу Югай Владимира Викторовича на тему: «Гастроинтестинальные стромальные опухоли: клинко-морфологические особенности, молекулярная гетерогенность и факторы прогноза», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

### Актуальность темы исследования

Гастроинтестинальные стромальные опухоли относятся к группе редких онкологических заболеваний. ГИСО являются отдельной нозологической группой, их отличительной чертой является универсальная экспрессия антигена CD117 (рецептора KIT) в результате активирующих мутаций в генах *KIT* или *PDGFRA* кодирующих тирозинкиназные рецепторы факторов роста стволовых клеток и тромбоцитов. За последние два десятилетия достижения молекулярной онкологии значительно улучшили наши представления о развитии ГИСО и представляют чрезвычайно гетерогенную группу опухолей, различающихся по локализации, гистологическому типу клеток, степени злокачественности, риску прогрессии и клиническому течению.

Особый интерес к ГИСО связан с тем, что они являются первым примером успешной таргетной терапии солидных опухолей ингибиторами тирозинкиназ. Хирургическое лечение является наилучшим вариантом терапии больных локализованными формами ГИСО, однако даже после радикальной операции, у многих пациентов требуется применение таргетной терапии при наличии мутаций генов *KIT/PDGFR*. Выявление механизма опухолевой прогрессии и применение

ингибиторов тирозинкиназ кардинальным образом повлияли на лечение и прогноз заболевания у больных ГИСО.

В 12-15% случаев ГИСО мутации в генах *KIT* и *PDGFRA* отсутствуют (ГИСО *KIT/PDGFRA* дикого типа). Изучение ГИСО дикого типа и их лечение является одной из наиболее актуальных задач данного исследования.

Выявление генетических нарушений и изучение их корреляции с клиническим течением ГИСО крайне важно для определения тактики лечения пациентов. Поскольку мутации имеют определенную прогностическую и предиктивную значимость, их роль активно изучается и обсуждается.

### **Научная новизна**

Впервые в отечественной науке на основании достаточного количества пациентов описаны и изучены разнообразные варианты ГИСО *KIT/PDGFRA* и ГИСО дикого типа (*KIT/PDGFRA WT*), их клиничко-морфологические и генетические особенности, результаты лечения и прогноз. Выделены подгруппы с редкими видами мутаций. Впервые проведен анализ частоты экспрессии сукцинатдегидрогеназы в опухолевой ткани у больных ГИСО *KIT/PDGFRA* дикого типа, что позволило выявить больных с дефицитом SDH. Определены факторы благоприятного и неблагоприятного прогноза с учетом генотипических характеристик. Впервые оценены отдаленные (15-20 летние) результаты комбинированного лечения большой популяции (более 240) пациентов ГИСО с учетом клиничко-морфологических характеристик и мутационного статуса. Проведено сравнительное изучение эффективности хирургического, комбинированного лечения с применением иматиниба, а также поздних линий у пациентов ГИСО с различным мутационным статусом.

## **Обоснованность и достоверность полученных результатов, выводов и практических рекомендаций**

Диссертационная работа Югай В.В., основана на анализе данных комплексного обследования 244 пациентов с гастроинтестинальными стромальными опухолями, проходивших стационарное и амбулаторное лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Полученные в исследовании данные имеют большое практическое и теоретическое значение, поскольку на их основании выработана эффективная тактика молекулярно-генетической диагностики, лечения и прогностической значимости пациентов с гастроинтестинальными стромальными опухолями.

Сбор, систематизация и анализ полученной информации соответствовали современным требованиям. Статистическая обработка данных осуществлялась с использованием современных программных пакетов Microsoft Excel и IBM SPSS Statistics (v.22.0). Высокий научно-профессиональный уровень проведения исследования и изложения полученных данных дает основание считать результаты, представленные исследователем, достоверными. Полученные результаты, сформулированные выводы и практические рекомендации являются научно-обоснованными положениями, достоверность которых достигается за счет соответствия сформированной выборки пациентов поставленным цели задачам исследования, правильным статистическим подходом к обработке полученных данных исследования.

### **Структура и содержание диссертации**

Диссертационная работа изложена на 160 страницах печатного текста, изложена по традиционному плану и состоит из введения, обзора литературы, глав, посвященных изложению материала и методов, результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Работа иллюстрирована 35 таблицами и 65 рисунками. Библиографический указатель включает 282 источника литературы из них 13

отечественных и 269 зарубежных работ. Диссертация характеризуется единством, логической последовательностью изложения, обоснованным выбором цели и задач научного исследования.

Во введении обоснована актуальность работы, степень научной разработанности темы, цель и задачи исследования, научная новизна, теоретическая, практическая значимости работы и внедрение результатов, методология и методы исследования, положения, выносимые на защиту, степень достоверности и апробация результатов, публикации по теме диссертации, объем и структура диссертации, личный вклад автора.

Глава 1. «Обзор литературы. Гастроинтестинальные стромальные опухоли» состоит из 7 разделов, в которых приводятся и критически анализируются как исторические, так и современные данные о диагностике, прогнозе и лечении гастроинтестинальных стромальных опухолей. Большое и детальное внимание уделяется ГИСО дикого типа, где детально описываются иные различные механизмы генетических нарушений в ГИСО. Глава в полной мере отражает состояние проблемы и целесообразность выполнения диссертационного исследования. Диссертант ориентируется в литературных источниках, хорошо знает проблему, детально анализирует каждый литературный источник в сопоставлении с данными других исследователей, которые приведены в разделе «Список литературы».

Глава читается с большим интересом, содержит много исторических и последних исследований по проблеме клинико-морфологических, молекулярно-генетических характеристик и возможных мутационных механизмов, влияющих на развитие опухоли. Замечаний не содержит.

В главу 2 «Материалы и методы» включены характеристики 244 больных находившихся на обследовании и лечении в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России с гастроинтестинальными стромальными опухолями. Сбор и ретроспективный анализ данных был осуществлен с 2005 по 2020 гг. Глава предоставляет развернутое описание методов, методик исследования и статистической обработки результатов. Для оценки распространенности

заболевания использовались все основные методы инструментального исследования включая УЗИ, КТ/МРТ, ЭГДС, колоноскопия и др. Весь материал был исследован морфологически и подтвержден иммуногистохимическим исследованием с использованием основных маркеров с последующим молекулярно-генетическим исследованием с помощью полимеразной цепной реакцией и указанием праймеров к экзонам генов *KIT/PDGFR*. Статистический анализ был проведен с использованием программ Microsoft Excel и IBM SPSS Statistics (Version 22.0) по методам анализа выживаемости Каплан-Майера и регрессионного анализа по Кокс. Замечаний не содержит.

Глава 3. «Клинико-морфологические характеристики ГИСО и оценка отдаленных результатов» состоит из 6 разделов. Выявлено что заболеваемость больных ГИСО, как и общая выживаемость выше у женщин в российской популяции. Превалирующими клиническими симптомами являются болевой и желудочно-кишечные кровотечения. У большинства пациентов опухоль располагалась в желудке и тонкой кишке (до 87,7%). При анализе общей выживаемости получены достоверные данные, что наилучшая выживаемость наблюдалась у больных ГИСО желудка. При оценке размеров опухоли, что является важным прогностическим критерием, опухоли размером более 10 см показали наихудшую выживаемость, а опухоли до 5 см и от 5 до 10 см статистически значимых различий не выявили. Гистологический тип строения клеток не повлиял на прогноз и выживаемость пациентов ГИСО, но важно отметить достаточно высокий процент со смешанным гистологическим типом клеток. Несмотря на то, что некроз опухоли является неблагоприятным фактором прогноза, в данной работе не получено статистически значимых подтверждений. Третьим важным прогностическим фактором является митотический индекс. В данной работе показано, что достоверно значимо хуже выживаемость у пациентов ГИСО с митотическим индексом более 10 митозов в 50 полях зрения при большом увеличении. Замечаний не содержит.

Глава 4. «Молекулярно-генетические характеристики гастроинтестинальных стромальных опухолей и их ассоциация с клинико-морфологическими данными»

состоит из 5 разделов. В данной главе подробно анализирован опухолевый материал 244 пациентов с ГИСО с последующей оценкой выживаемости пациентов. Чаще всего мутации были выявлены в гене *KIT* (68,9%), Наиболее частая мутация выявлена в 11-м экзоне гена *KIT* (57,4%) преимущественно за счет делеций. У диссеминированных пациентов ГИСО преимущественно выявлены делеции в 11-м экзоне. В 9-м экзоне преобладали дупликации и поражало преимущественно тонкую кишку. В работе отмечено, что мутации в 13-м и 17-м экзонах ассоциированы с плохим прогнозом. В отношении ГИСО с мутациями *PDGFRA* отмечается лучшая выживаемость в отличие от мутаций *KIT*. Большинство ГИСО с мутациями *PDGFRA* имели эпителиоидный или смешанный фенотип и подтверждают преимущественную локализацию мутаций *PDGFRA* в опухолях желудка. Плохим прогностическим признаком является наличие мутации *KIT*, начинающейся в интроне. У двух пациентов в опухолях прямой кишки и желудка выявлены делеции, которые начинаются в 10 интроне. В 9 ГИСО (3,7%) разной локализации выявлены гомозиготные замены или делеции, чаще у молодых пациентов, что является еще одним неблагоприятным фактором прогноза. Отмечено, что наилучшая общая выживаемость имела место у больных с точечными заменами и дупликациями в 11-м экзоне гена *KIT*. Делеции p.W557\_K558del в 11-м экзоне гена *KIT* являются более плохим прогностическим фактором в отличие от других делеций, в данной работе в российской популяции статистических различий не выявлено. Замечаний не содержит.

Глава 5. «Характеристика пациентов ГИСО *KIT/PDGFRA* дикого типа» состоит из 3 разделов. В данной главе детально изучена характеристика сукцинатдегидрогеназо-дефицитных (SDH) и компетентных ГИСО. И показано что SDH-дефицитные ГИСО чаще выявляются у молодых девушек. Медиана возраста составила 32 года с исключительным поражением желудка с мультифокальным ростом. У 5 из 13 пациентов выявлено поражение парагастральных лимфоузлов, что является особенностью SDH-дефицитных ГИСО в сравнении с *KIT/PDGFRA*-мутантными опухолями. Также описаны 4 случая крайне редкого синдрома Карнея (ГИСО и хондрома легких). Все 45 случаев были тестированы на мутации гена

*BRAF* и были обнаружены в 6 случаях, что составила 2,5% от всех исследованных случаев ГИСО. Однако данные пациенты не получали специфическое лечение ингибиторами *BRAF*, в связи с тем, что исследование было выполнено после завершения полного лечения пациентов. У двух пациентов ГИСО дикого типа поражающая двенадцатиперстную кишку выявлена клиническая картина нейрофиброматоза, где детально описаны два клинических случая в связи с редкостью встречаемости. Замечаний не содержит.

Глава 6. «Отдаленные результаты 2-й и 3-й линий таргетной терапии пациентов с учетом молекулярно-генетических данных» проведен ретроспективный анализ лечения ГИСО 2-й линии (иматиниб) и 3-й линии (регорафениб). Детально изучена эффективность, предиктивная роль мутаций и отдаленные результаты терапии. В работе показаны достаточно высокие результаты как объективного ответа (18,3%) так и выживаемость без прогрессирования (11 мес.). В отношении пациентов ГИСО с мутацией в 9-м экзоне гена *KIT* частота объективного ответа составила 22,2%, что в целом не отличается от зарубежных исследований. В отношении ГИСО с мутацией в 11-м экзоне частота объективного ответа составил 21,9%, что существенно выше, но не отличался от объективного ответа пациентов ГИСО с мутацией в 9-м экзоне. Пациенты ГИСО с мутацией в 11-м экзоне ответили на лечение хуже, чем пациенты с мутацией в 9-м экзоне, но статистически значимых расхождений получено не было.

Клинический ответ у пациентов на 3-й линии терапии (регорафениб) был схож с зарубежными исследованиями и отмечен у 75% пациентов. Медиана ВВП для всей когорты составила 10 месяцев. При анализе мутационного статуса в работе отмечена более длительная медиана ВВП у пациентов ГИСО с мутацией в 11-м экзоне (медиана ВВП – 10 мес.), по сравнению ГИСО *KIT/PGDFRA* дикого типа (медиана ВВП – 4 мес.). В данной главе лечение сунитинибом и регорафенибом показало достаточно хорошую эффективность. Замечаний не содержит.

Глава 7. «Отдаленные результаты комбинированного лечения пациентов ГИСО с учетом клинико-морфологических и генетических данных» включала в себя 2 раздела.

В данной главе с учетом вида лечения все пациенты были разделены на 4 группы. Отмечено, что лучшие отдаленные результаты получены у группы пациентов, получивших комбинированное лечение в отличие от пациентов, получивших таргетное, либо хирургическое лечение. Безрецидивная выживаемость достоверно лучше у радикально оперированных пациентов, при этом разницы между группами R1 и R2 получено не было. При анализе митотического индекса у пациентов при анализе отдаленных результатов, получивших только хирургическое лечение, данная работа подтверждает старые литературные данные, что чем выше митотический индекс, тем хуже отдаленные результаты. Наилучшие отдаленные результаты получены у пациентов ГИСО желудка, худшие в экстраорганных ГИСО. Только при анализе безрецидивной выживаемости получены статистически значимые различия: худшая безрецидивная выживаемость отмечена у пациентов с мутацией в гене *KIT*, чем в *PDGFRA*. Замечаний не содержит.

Глава 8. «Клинико-морфологические и молекулярно-генетические факторы прогноза. Однофакторный и многофакторный анализы параметров» проводилось с помощью метода регрессионного анализа Кокса с включением 223 пациентов. По заключению которого сделаны следующие выводы: 1) статистически значимым благоприятным влиянием на БРВ оказались размеры опухоли меньше 10 см, количество митозов менее 5 в 50 полях зрения при большом увеличении, отсутствие мутаций в 9-м экзоне гена *KIT*, наличие мутаций в 18-м экзоне гена *PDGFRA*. 2) Размеры опухоли менее 10 см, радикальность операции (R0) и количество митозов менее 10 в 50 полях зрения при большом увеличении были определены как факторы благоприятного прогноза на ОВ при многофакторном анализе. Замечаний не содержит.

В заключении диссертантом проводятся краткие итоги выполненного научного исследования. Выводы логически вытекают из полученных результатов и поставленных задач данного исследования. Выводов в диссертационной работе 7 и замечаний они не вызывают.



Практические рекомендации содержат обоснованные предложения по молекулярно-генетической диагностике ГИСО позволяющие в дальнейшем предложить расширенные варианты таргетного лечения.

Диссертация выполнена и оформлена согласно требованиям, предъявляемым к диссертационным работам и соответствует положениям и выводам диссертации. По материалам диссертации опубликованы 7 печатных работ, из них 4 научные статьи в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для публикации основных результатов диссертационных исследований на соискание ученой степени кандидата наук.

Автореферат полностью отражает результаты, изложенные в диссертации.

### **Заключение**

Диссертационная работа Югай Владимира Викторовича на тему «Гастроинтестинальные стромальные опухоли: клинико-морфологические особенности, молекулярная гетерогенность и факторы прогноза» выполненной на высоком научном и методическом уровне с использованием современных методов исследования, в которой содержится решение научной задачи повышения качества диагностики, лечения и оценки прогноза заболевания пациентов с гастроинтестинальными стромальными опухолями, имеющее важное решение актуальной научной задачи и значение для клинической онкологии.

По своей актуальности, новизне, научной и практической ценности полученных результатов диссертационная работа Югай Владимира Викторовича полностью соответствует всем требованиям пп. 9-14 «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 2016 г. № 335, от 20 марта 2021 года №426, от 11 сентября 2021 г. №1539, от 26 октября 2023 г. №1786, от 25 января 2024 г. №62), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее

автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

*Даю согласие на сбор, обработку, хранение и передачу персональных данных в диссертационный совет 21.1.032.01, созданного на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России*

Официальный оппонент

декан медико-биологического факультета,

заведующий кафедрой общей патологии

ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» Минздрава России,

доктор медицинских наук, профессор

(3.3.3. Патологическая физиология; 3.2.7. Аллергология и иммунология в действующей номенклатуре)

Бойчук Сергей Васильевич

02.09.2022

Подпись д.м.н., профессора Бойчука С.В. «Заверяю»

Ученый секретарь

Ученый секретарь Ученого совета

ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» Минздрава России,

доктор медицинских наук, профессор



Мустафин Ильшат Ганиевич

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Адрес: 420012, Республика Татарстан, г. Казань, улица Толстого, дом 6/30

Тел.: 8 (843) 236-04-31, e-mail: med-bio@kazangmu.ru, сайт: <https://kazangmu.ru>