

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, руководителя отдела высокотехнологичной хирургии и хирургической эндоскопии государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы» Израилова Романа Евгеньевича на диссертационную работу Сунь Хэнянь «Клиническое значение микросателлитной нестабильности в лечении больных раком желудка», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

Актуальность

Рак желудка — это гетерогенная группа злокачественных эпителиальных опухолей, исходящих из клеток слизистой оболочки желудка. Рак желудка, являясь одной из самых распространенных злокачественных опухолей человека, занимает 5-е место в структуре заболеваемости в Российской Федерации (РФ) и 3-е в структуре смертности от злокачественных новообразований.

В последнее время с целью повышения эффективности терапии идет активный поиск молекулярных маркеров для определения эффективности лекарственного лечения и прогноза течения заболевания. Одним из перспективных подходов является проведение молекулярно-генетического типирования аденокарцином желудка. На сегодняшний день не вызывает сомнений клиническая значимость выделения молекулярно-генетических подтипов для аденокарцином желудка.

На сегодняшний день известно, что микросателлитная нестабильность (microsatellite instability, MSI) — это независимый прогностический фактор, определяющий степень злокачественности новообразований различной локализации. MSI – это феномен, характерный для РЖ и ассоциированный с экспансией или сокращением микросателлитных последовательностей из-за ошибок репликации, наиболее часто вызванный мутациями в генах системы репарации ошибочно спаренных оснований (MMR) и генах опухолевых

супрессоров. За последние годы, многие исследователи оценили клиническую значимость статуса MSI, как маркера благоприятного прогноза для пациентов РЖ.

Разнообразие опубликованных данных в литературе подчеркивает важность проведения всестороннего анализа клинического значения MSI-статуса в опухоли и его взаимосвязи с другими клинико-морфологическими факторами, которые могут влиять на результаты лечения больных раком желудка.

Таким образом, решение различных задач, направленных на улучшение результатов лечения больных раком желудка за счет дифференцированного подхода к комбинированному лечению с учетом статуса микросателлитной нестабильности опухоли определяет своевременность и актуальность работы Сунь Хэнянь «Клиническое значение микросателлитной нестабильности в лечении больных раком желудка».

Научная новизна

Научная новизна диссертационной работы Сунь Хэнянь не вызывает сомнений. На большом клиническом материале изучены особенности клинического течения заболевания при локализованных и распространенных формах рака желудка с учетом MSI-статуса опухоли.

Впервые в России проведена оценка прогностического значения MSI-статуса в отношении отдаленных результатов лечения и эффективности комбинированного лечения с применением современных режимов химиотерапии. Оценена частота полной регрессии опухоли после периперационной химиотерапии, показатели 1-годовой и 2-годовой выживаемости. Впервые оценена эффективность периперационной химио-иммуноотерапии РЖ с MSI-статусом.

Автором отмечено, что частота выявления MSI-статуса в российской популяции больных раком желудка составила 8,5%. MSI-статус наблюдается чаще при резектабельном РЖ (11,7%), чем при диссеминированном (3,3%) ($p < 0,001$). MSI-статус ассоциирован с женским полом, пожилым возрастом, локализацией опухоли в нижней трети желудка и кишечным типом опухоли по P. Lauren.

Автором установлено, что частота прогрессирования у больных РЖ в процессе периоперационной химиотерапии (FLOT/FOLFIRINOX) выше у пациентов с MSI-статусом опухоли, чем при опухолях с MSS-статусом.

Ни у одного из пациентов с MSI-статусом после предоперационной химиотерапии не было зафиксировано значительного патоморфологического ответа (степень TRG 1 или 2), тогда как среди пациентов с MSS-опухолями ответ был достигнут в 25% случаев. Предоперационная химио-иммунотерапия позволяет достичь полной морфологической регрессии опухоли у 50% пациентов с резектабельным РЖ с MSI-статусом.

Достоверность полученных результатов, обоснованность выводов и практических рекомендаций

Диссертационная работа Сунь Хэнянь основана на достаточном по объему клиническом материале, включающем в себя результаты лечения 728 пациентов. Сбор, систематизация и анализ полученной информации соответствовали современным требованиям, предъявляемым к подобного рода изысканиям. Математическая обработка данных осуществлялась с использованием современных программных пакетов RStudio (ver. 2023.03.0+386, Posit Software, PBC).

Высокий научно-профессиональный уровень проведения исследования и изложения полученных данных дает основание считать результаты, представленные исследователем, достоверными. Выполненная работа дает ответы на многие важные практические вопросы современного лечения резектабельного РЖ, в основе которого лежит стратификация подходов в зависимости от молекулярно-биологического подтипа опухоли.

Выводы и практические рекомендации логичны и полностью обоснованы полученными результатами. Их обоснованность подтверждается реальной практической реализацией.

Научно-практическая значимость и внедрение результатов исследования

Результаты, полученные в ходе исследования, позволили Сунь Хэнянь сформулировать практические рекомендации по клиническому применению дифференцированного подхода к комбинированному лечению пациентов РЖ с учетом MSI-статуса опухоли.

Определена необходимость избегать добавления неоадьювантной химиотерапии у пациентов с MSI-H-статусом РЖ ввиду ее неэффективности. При этом возможно снизить токсичность, связанную с лечением, и добиться более благоприятных отдаленных результатов. Таким образом, рассмотрение вопроса о проведении стандартной схемы периоперационной химиотерапии, по нашему мнению, может быть рациональным лишь у пациентов с MSS-статусом. У больных РЖ с MSI-H-статусом опухоли характеризуются определёнными гистологическими и молекулярными особенностями, клиническим течением заболевания и ответом на противоопухолевое лечение. Комбинация ингибиторов иммунных контрольных точек с химиотерапией позволяет достичь высокой частоты полной морфологической регрессии опухоли. Проведение периоперационной химио-иммунотерапии — это новое направление, которое активно изучается в настоящее время

Основные положения диссертационного исследования Сунь Хэнянь были представлены на научных заседаниях, конгрессах и форумах, в том числе с международным участием. Результаты, полученные соискателем, внедрены в учебную и практическую деятельность ФГБУ МНИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина России.

Структура и содержание диссертации

Диссертационная работа изложена в традиционном виде на 142 страницах машинописного текста и состоит из введения, шести глав (обзор литературы, материалы и методы исследования, четыре главы собственных исследований), заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы.

Литературный указатель включает 193 источников, из которых 5 отечественных и 188 зарубежных. Диссертация содержит 24 иллюстрации, 29 таблицы.

Во введении автор излагает общее состояние затронутой темы, определяет научную новизну, практическую значимость работы и положения, выносимые на защиту, обосновывая необходимость своих исследований.

Первая глава - обзор литературы представлен в основном современными (последние 5 лет) публикациями и позволяет получить достаточно полное представление о текущем на данный момент состоянии рассматриваемых аспектов лекарственной терапии больных раком желудка. Автором подробно описаны морфологические особенности опухолей, представлена молекулярно-генетическая классификация РЖ с особым акцентом на опухоли с микросателлитной нестабильностью. Автор подробно описал методы диагностики MSI, молекулярные основы MSI. Также с практической точки зрения важно, что в ряде исследований не наблюдалось никаких преимуществ по показателям БРВ у пациентов с MSI-статусом, получавших периоперационную химиотерапию, в сравнении с группой пациентов с MSS-статусом. Все вышесказанное заставляет автора, а вслед за ним и читателя поставить обоснованный вопрос о том, что возможно у пациентов с MSI статусом при резектабельном РЖ лучше использовать адъювантную или неоадъювантную иммунотерапию или применять **только** хирургическое лечение. В завершающем подразделе данной главы автор приводит результаты небольшого числа опубликованных в настоящее время исследований, посвященных периоперационной химио-иммунотерапии у больных РЖ с признаками MSI, обосновывая необходимость современной разработки отдельного алгоритма терапии резектабельного РЖ со статусом MSI.

Важно отметить, что обзор литературы изложен последовательно, доступным языком. Автору удалось в достаточной мере раскрыть клиническое значение микросателлитной нестабильности у больных РЖ.

Во второй главе представлены общая характеристика обследованных больных (всего 782 пациентов), основные методы их исследования, принципы статистической обработки полученных данных. Проведена характеристика исследования в виде схематического изображения.

Адекватная современная статистическая обработка результатов исследования разных групп больных позволяет высказаться о достоверности полученных данных.

Третья глава посвящена результатам исследований и включает 8 подглав.

Подглава 3.1 Автором продемонстрирована более высокая частота выявления MSI при локализованном РЖ в сравнении с диссеминированным опухолевым процессом (11,6% vs 3,3%). Отмечено также, что MSI ассоциирована с возрастом старше 65 лет, женским полом, локализацией опухоли в нижней трети желудка и кишечным гистологическим подтипом.

Подглава 3.2 Автором анализированы 443 пациента с резектабельным РЖ, получивших различные режимы комбинированного лечения (хирургическое с/без периоперационной или адъювантной химиотерапии), оценены результаты лечения в зависимости от MSI-статуса. При многофакторном регрессионном анализе пациентов с операбельным раком желудка не было выявлено факторов, оказывающих статистически достоверное влияние на безрецидивную выживаемость. При оценке показателей БРВ и ОВ несмотря на то, что медианы были достигнуты в группе MSS и не достигнуты при MSI, вплоть до 30 месяцев показатели ВБП и до 40 месяцев показатели ОВ оставались выше в группе MSS.

Подглава 3.3 Автор проанализировал клинико-морфологические характеристики и выживаемость у больных, получивших только хирургическое лечение. В результате при медиане наблюдения 18 месяцев показатели БРВ и ОВ оказались выше у пациентов с MSI-статусом опухоли, чем у пациентов с опухолями с MSS-статусом. Однако, не выявлены статистически значимых различий. Следует отметить, что в разделе «Обсуждение» автор применил нестандартный подход к обогащению популяции больных, включенных в свою работу, для дополнительного анализа. Из открытой базы данных ACRG были отобраны пациенты, получивших только хирургическое лечение. Далее автор проанализировал отдаленные результаты отобранной группы в зависимости от MSI-статуса. В результате были получены статистически достоверные различия в виду более высоких показателей выживаемости при местно-распространенном РЖ с фенотипом MSI в случае только хирургического лечения.

В подглаве 3.4 Рассматриваются различные варианты комбинаций хирургического лечения с химиотерапией (неoadьювантная или периоперационная) и эффективность комбинированного воздействия в зависимости от статуса MSI. При анализе показателей годичной БРВ и ОВ более высокие показатели были зафиксированы в группе MSS опухолей (82,9% vs 59% и 90% vs 87,7%).

Подглава 3.5 Включает анализ выживаемости 49 пациентов, которым было выполнено хирургическое вмешательство с последующей адьювантной химиотерапией. Из 49 пациентов у 5 был выявлен статус MSI. И вновь показатели 2-летней БРВ и ОВ оказались хуже у пациентов с MSI опухолями (60% vs 63,3% и 85,1% vs 50%). Однако очень малое число больных, особенно в группе с опухолями с признаками MSI, и небольшие сроки наблюдения не позволяют автору делать вывод в пользу отказа от адьювантной химиотерапии у больных РЖ с MSI.

В подглаве 3.6 Автор провел анализы результатов лечения больных, получивших периоперационную химиотерапию. В исследование было включено 272 пациента. Результаты лечения пациентов были проанализированы в зависимости от вида проведенного лечения и MSI-статуса опухоли. Несмотря на то, что все исследуемые пациенты получили современные схемы периоперационной химиотерапии, у 6 из 21 (28,57%) пациентов в группе с MSI-статусом отмечено прогрессирование заболевания, что было значительно чаще, чем в группе пациентов с MSS-статусом, где прогрессирование было выявлено только у 15 (5,98%) из 251 больных. Практически у всех пациентов с MSI опухолями был отмечен крайне слабовыраженный лечебный патоморфоз после неoadьювантного блока периоперационной химиотерапии. В частности, из 15 прооперированных пациентов оценка лечебного патоморфоза была проведена у 13 пациентов, из которых в 6 случаях был отмечен лечебный патоморфоз степени TRG-4, а в 7 случаях лечебный патоморфоз отсутствовал (TRG-5), что указывает на то, что даже современные схемы периоперационной химиотерапии являются неэффективными в данной группе пациентов. Проведенный в последующем многофакторный анализ продемонстрировал влияние на показатель БРВ таких

факторов как статус MSI, локализация опухоли, а также используемая схема ХТ. В отношении ОВ значимыми оказались статус MSI и локализация опухоли в нижней трети желудка.

При анализе показателей годичной БРВ и ОВ более высокие показатели были зафиксированы в группе MSS опухолей (81,9% vs 60% и 90,5% vs 78,9%).

В подглаве 3.7 Автор оценил корреляцию статуса MSI с уровнем экспрессии PD-L1(CPS). Экспрессия PD-L1 (по методике определения CPS) была изучена с помощью ИГХ-исследования у 120 пациентов, из которых у 60 (50%) был резектабельный РЖ, а у 60 пациентов (50%) - диссеминированный РЖ. Статус MSI ассоциирован с положительной экспрессией PD-L1, что, в свою очередь, свидетельствует об образовании большего количества опухолевых неоантигенов. Однако при MSI-статусе также встречаются случаи низкого уровня или отсутствия экспрессии PD-L1.

Подглава 3.8 Посвящена собственному опыту использования химио-иммунотерапии (ХИТ) у больных резектабельным РЖ с микросателлитной нестабильностью в режимах неoadьювантной или периоперационной терапии. Данный подход пока не входит в клинические рекомендации. Несмотря на маленькую группу пациентов, и использование разнообразных комбинаций химио-иммунотерапии, разного количества проведенных курсов, сложно определить какой подход считается наиболее оптимальным. Тем не менее, результаты, описанные в данном разделе, представляются весьма интересными. Так, проведение предоперационной ХИТ позволило у 6 пациентов достичь полного патоморфологического регресса опухоли (TRG-1), в 2 случаях - степени TRG-2, в 3 случаях –степени TRG-3, и лишь в 1 случае –степени TRG-4. Ограничениями являются небольшая выборка пациентов с MSI-статусом и малое непродолжительное время динамического наблюдения. Учитывая данные, которые удалось продемонстрировать, для выбора оптимального варианта использования иммунотерапии у больных резектабельным РЖ с MSI-статусом (иммунотерапия анти-PD1 антителами, двойная иммунотерапия или химио-иммунотерапия), а также факторов, предсказывающих их эффективность, требуются дальнейшие проспективные исследования.

В Заключении автор лаконично представляет ключевые моменты каждого из разделов диссертации и подводит итоги своего научного исследования. Заключение построено логично в соответствии с результатами исследований других глав.

Выводы и практические рекомендации четко сформулированы, обоснованы и логично вытекают из результатов собственных исследований автора и полностью отражают суть поставленных задач.

Основные данные проведенного исследования опубликованы в научной печати, доложены на научных конференциях

Существенных замечаний по диссертационной работе не выявлено.

Заключение

Диссертационное исследование Сунь Хэнянь «Клиническое значение микросателлитной нестабильности в лечении больных раком желудка» является законченной, самостоятельной научно-квалификационной работой, выполненной на высоком научном и методическом уровне с использованием современных методов исследования, в которой на основании выполненных автором исследований и разработок осуществлено решение научной задачи по определению роли микросателлитной нестабильности при резектабельных формах рака желудка, что позволяет предложить дифференцированный подход к лечению с пересмотром целесообразности применения химиотерапии или химиоиммунотерапии у данной подгруппы больных, имеющей важное клиническое значение для практикующих врачей-онкологов.

По своей актуальности, уровню и объему проведенных исследований, научной новизне полученных результатов и их практической значимости, способу решения поставленных задач диссертационная работа Сунь Хэнянь полностью соответствует требованиям пп. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013 г. (в действующей редакции Постановлений Правительства Российской Федерации), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а ее автор заслуживает присуждения ему

ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

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

Официальный оппонент

руководитель отдела высокотехнологичной

хирургии и хирургической эндоскопии

ГУБЗ МКНЦ имени А.С. Логинова ДЗМ

доктор медицинских наук

(3.9.1. Хирургия в действующей номенклатуре)



Израилов Роман Евгеньевич
23.12.2024г.

Подпись д.м.н. Израилова Р.Е. заверяю

Ученый секретарь

ГУБЗ МКНЦ имени А.С. Логинова ДЗМ,

кандидат медицинских наук



Косачева Татьяна Александровна

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы»

Адрес: 111123, г. Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86, стр. 6.

Тел.: +7(495)304-30-39, mail: info@mknc.ru, www.mknc.ru