

**«УТВЕРЖДАЮ»**

Генеральный директор  
ФГБУ «НМИЦ онкологии»  
Минздрава России,  
академик РАН, профессор, д.м.н.

  
  
\_\_\_\_\_ О.И. Кит  
«25» июня 2024 г.

### **ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ**

**федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической значимости диссертации Югай Владимира Викторовича на тему «Гастроинтестинальные стромальные опухоли: клинико-морфологические особенности, молекулярная гетерогенность и факторы прогноза», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.**

#### **Актуальность темы диссертации**

Диссертационная работа В.В. Югай посвящена актуальной проблеме диагностики, лечения и прогноза гастроинтестинальных стромальных опухолей. ГИСО выделены в отдельную нозологическую единицу и отличаются от других мезенхимальных опухолей желудочно-кишечного тракта почти универсальной экспрессией маркера CD117 – трансмембранной рецепторной тирозинкиназы KIT, белкового продукта гена *KIT*. Особый интерес к ГИСО связан с тем, что они являются первым примером успешной таргетной терапии солидных опухолей.

С 2002 года иматиниб применяется для терапии больных ГИСО и является наиболее изученной и удобной моделью для отработки принципов и методов терапии тирозинкиназными ингибиторами. Выявление механизма опухолевой

прогрессии и применение ингибиторов тирозинкиназ кардинальным образом повлияли на лечение и прогноз заболевания у больных ГИСО. Хирургическое лечение является наилучшим вариантом терапии больных локализованными формами ГИСО, однако даже после радикальной операции многим пациентам требуется применение таргетной терапии. Ответ на лечение зависит от мутационного статуса опухоли, от типа мутации генов *KIT* или *PDGFRA*, которые имеют предиктивное значение. В 15% случаев ГИСО, экспрессирующих CD117, мутации в генах *KIT* и *PDGFRA* отсутствуют (ГИСО *KIT/PDGFRA* дикого типа). ГИСО представляют собой группу сарком ЖКТ, которые гетерогенны по своему молекулярному профилю. 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.

Ранее в России не проводилось изучение мутационного статуса и особенностей биологии и лекарственной терапии больных ГИСО дикого типа. Исходя из выше изложенного, диссертационное исследование Югай В.В., посвященное изучению клинико-морфологических характеристик гастроинтестинальных стромальных опухолей с различным молекулярно-генетическим статусом для оптимизации комбинированного лечения данной группы пациентов и определения факторов прогноза заболевания, несомненно, является актуальным.

### **Научная новизна исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Диссертационная работа В.В. Югай отличается научной новизной, удовлетворяет запросам фундаментальных направлений науки и практической медицины. Впервые в отечественной науке описаны и изучены разнообразные варианты ГИСО дикого типа (*KIT/PDGFRA WT*), их клинико-морфологические и генетические особенности и результаты лечения, выделены подгруппы с редкими

видами мутаций. Впервые проведена оценка и изучена частота экспрессии сукцинатдегидрогеназы в опухолевой ткани у больных ГИСО *KIT/PDGFR* дикого типа, что позволяет выявить больных с дефицитом SDH. Определены факторы благоприятного и неблагоприятного прогноза с учетом генотипических характеристик. Проведено сравнительное изучение эффективности хирургического, комбинированного лечения с применением иматиниба, а также поздних линий у пациентов ГИСО с различным мутационным статусом. Впервые оценены отдаленные (15-20 летние) результаты комбинированного лечения большой популяции 244 пациентов ГИСО с учетом клинико-морфологических характеристик и мутационного статуса.

### **Значимость полученных результатов для науки и практики**

Полученные В.В. Югай результаты, выводы, положения, практические рекомендации и перспективы дальнейшей разработки темы имеют научную и практическую значимость.

Диссертация соответствует паспорту специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия, направление исследований п.2. Исследования на молекулярном, клеточном и органном уровнях этиологии и патогенеза злокачественных опухолей, основанные на современных достижениях ряда естественных наук (генетики, молекулярной биологии, морфологии, иммунологии, биохимии, биофизики и др.), п.10. Оценка эффективности противоопухолевого лечения на основе анализа отдаленных результатов.

Автором доказана целесообразность комбинированного подхода в лечении пациентов ГИСО. Определены факторы, ассоциированные с благоприятным и неблагоприятным прогнозом. Изучена частота и характер прогрессирования заболевания в зависимости от варианта лечения и особенностей морфологии опухоли. Выявлены и изучены редкие молекулярно-генетические подгруппы ГИСО и их факторы прогноза. Полученные автором результаты исследования могут быть использованы в целях диагностики и комплексного лечения больных ГИСО.

Результаты научной работы внедрены в практику НИИ клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России с перспективой применения в других специализированных медицинских учреждениях.

### **Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы**

Представленные в диссертационной работе выводы и практические рекомендации направлены на повышение диагностики, лечения и определения прогноза заболевания у пациентов с гастроинтестинальными стромальными опухолями. Результаты исследования могут быть использованы в практической работе врачей-онкологов специализированных онкологических лечебно-профилактических учреждениях, а также в учебном процессе на кафедрах онкологии в постдипломном образовании с целью совершенствования качества подготовки специалистов.

### **Личный вклад автора**

Автором самостоятельно проведен анализ отечественной и зарубежной литературы, посвященной изучаемой теме, создана база данных, разработан дизайн исследования, проведена статистическая обработка данных, интерпретация полученных результатов и оформление диссертационной работы.

### **Общая характеристика диссертационной работы, ее завершенность, степень обоснованности положений и выводов диссертации**

Диссертационная работа характеризуется единством, логической последовательностью изложения, обоснованным выбором цели и задач научного исследования. Диссертация изложена по традиционному плану, состоит из введения, обзора литературы, глав, посвященных изложению материала и методов, результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций; включает в себя 160 страниц машинописного текста,

иллюстрирована 35 таблицами и 65 рисунками. Во введении обоснованы 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.

В главе «Обзор литературы. Гастроинтестинальные стромальные опухоли» четко изложены современные сведения по направлению исследования, история развития комплексной диагностики и лечения гастроинтестинальных стромальных опухолей, в полной мере отражающие состояние проблемы и целесообразность выполнения диссертационного исследования. Обзор литературы состоит из 7 разделов, четко структурирован.

В главу «Материалы и методы» включены характеристики 244 больных с гастроинтестинальными стромальными опухолями, полное и развернутое описание методов, методик исследования и статистической обработки результатов. В данном разделе автор дает общее клинико-морфологическое описание пациентов, методологию морфологического, иммуногистохимического, а также молекулярно-генетического исследований, облегчающих понимание сути методик. Представленная в данном разделе информация, позволяет заключить, что автором использовались современные клинические, фундаментальные технологии и высокоинформативные методы обработки научных данных.

Раздел «Результаты исследований» представлен в виде 6 глав, где подробно описаны клинико-морфологические характеристики гастроинтестинальных стромальных опухолей и оценка отдаленных результатов (Глава 3). Детально изучены молекулярно-генетические характеристики гастроинтестинальных стромальных опухолей, в частности, мутаций генов *KIT* и *PDGFRA*, и их ассоциация с клинико-морфологическими данными (Глава 4). Описана и проанализирована характеристика пациентов с гастроинтестинальными стромальными опухолями дикого типа, выявлены редкие подгруппы мутаций,

особенности клинического течения и прогноза у данной группы пациентов (Глава 5). Оценены отдаленные результаты 2-й и 3-й линий таргетной терапии пациентов, а также комбинированного лечения с учетом молекулярно-генетических данных (Глава 6-7). Определены клинико-морфологические и молекулярно-генетические факторы прогноза на основе параметров однофакторного и многофакторного анализов (Глава 8). После каждой главы проведено обобщение результатов и их обсуждение с привлечением данных литературы в подглавах «Обсуждение» изложены в полном объеме и последовательно.

В главе «Заключение» кратко отражены основные результаты исследования диагностики, лечения и прогноза заболевания.

Выводы отражают основные результаты диссертационной работы.

Список литературы включает 282 источника, в том числе 13 отечественных и 269 зарубежных.

Диссертация выполнена и оформлена согласно требованиям, предъявляемым к диссертационным работам. Научные положения и выводы, сформулированные в диссертации обоснованы, логично вытекают из содержания работы и не вызывают сомнений.

Содержание автореферата соответствует положениям и выводам диссертации. Результаты исследования В.В. Югай широко обсуждены на российских конференциях, в том числе с международным участием. 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.

### **Замечания по диссертации**

Диссертационная работа В.В. Югай написана в классическом стиле, материал грамотно систематизирован, результаты собственных исследований

хорошо изложены и проиллюстрированы. Результаты исследования свидетельствуют о решении поставленных задач, выводы логичны, практические рекомендации обоснованы. Принципиальных замечаний по содержанию и оформлению диссертационной работы нет. Автореферат соответствует требованиям ВАК РФ и отражает основные положения диссертации.

### **Заключение**

Диссертационная работа Югай Владимира Викторовича на тему «Гастроинтестинальные стромальные опухоли: клинико-морфологические особенности, молекулярная гетерогенность и факторы прогноза» является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований и разработок осуществлено решение научной задачи по оптимизации диагностики, лечения и определения прогноза заболевания пациентов с гастроинтестинальными стромальными опухолями, имеющее важное значение для клинической онкологии. По своей актуальности, уровню и объему проведенных исследований, научной новизне полученных результатов и их практической значимости, способу решения поставленных задач диссертационная работа В.В. Югай соответствует всем требованиям пп. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013 г. (в редакции Постановления Правительства Российской Федерации №62 от 25 января 2024 г.), 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.

Отзыв на диссертацию Югай Владимира Викторовича «Гастроинтестинальные стромальные опухоли: клинико-морфологические особенности, молекулярная гетерогенность и факторы прогноза» обсужден и одобрен на заседании отделения абдоминальной онкологии № 1 федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский

исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Протокол заседания № 8 от «24» июля 2024 г.

Заведующий отделением абдоминальной онкологии №1  
федерального государственного бюджетного учреждения  
«Национальный медицинский исследовательский центр онкологии»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Д.м.н., проф.

Геворкян Юрий Артушевич

Подпись доктора медицинских наук, профессора Геворкяна Юрия Артушевича  
«заверяю»

Ученый секретарь  
федерального государственного бюджетного учреждения  
«Национальный медицинский исследовательский центр онкологии»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Д.б.н., проф.



Дженкова Елена Алексеевна

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации  
Адрес: 344037, г. Ростов-на-Дону, 14-я линия, 63  
8-863-200-10-00, 8-863-300-02-00, e-mail: onco-sekretar@mail.ru, www.rnioi.ru