

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

**доктора медицинских наук, заведующего отделением химиотерапии
отдела лекарственного лечения опухолей Московского научно-
исследовательского онкологического института имени П.А. Герцена –
филиала федерального государственного бюджетного учреждения
«Национальный медицинский исследовательский центр радиологии»
Министерства Здравоохранения Российской Федерации Болотиной
Ларисы Владимировны 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 (РЖ) в структуре онкологической заболеваемости в Российской Федерации занимает 5-е место, занимая в структуре смертности 3-ю позицию. Установлено, что данная нозология представляет собой гетерогенную группу опухолей, включающую различные молекулярные подтипы, среди которых особые лечебные подходы могут быть предложены для аденокарцином с признаками микросателлитной нестабильности (MSI). Именно для ЗНО с такой характеристикой максимально эффективным оказывается иммунотерапия. Частота выявления MSI-статуса при РЖ по данным разных авторов колеблется от 5,5% до 33%. С практической точки зрения важным является то, что наличие в опухоли признаков микросателлитной нестабильности с одной стороны является фактором благоприятного прогноза течения заболевания, а с другой предполагает отсутствие эффективности адъювантной или периоперационной химиотерапии, однако пациенты с такой особенностью опухоли могут иметь более благоприятные отдаленные результаты от добавления в лечебные схемы иммунных препаратов или применения только иммунотерапия. Именно этим

дискутабельным вопросам посвящена диссертационная работа. Автором поставлена цель предложить дифференцированный подход к формированию комбинированного лечения больных раком желудка с учетом статуса микросателлитной нестабильности опухоли. Актуальность проведенного исследования дополнительно обосновывается тем, что в ранее опубликованных работах получены противоречивые данные о взаимосвязи уровня экспрессии PD-L1 и прогнозом при РЖ. В частности отмечено, что в некоторых доступных исследованиях сообщалось о взаимосвязи высокой экспрессии PD-L1 и неблагоприятным прогнозом, при этом есть исследования, показавшие, что экспрессия PD-L1 может оказывать положительное влияние на выживаемость. В связи с этим одной из задач диссертационного исследования являлась оценка корреляции статуса микросателлитной нестабильности с экспрессией PD-L1 у больных раком желудка. Среди сформулированных автором задач наиболее интересными представляются оценка частоты выявления микросателлитной нестабильности и анализ клинико-морфологических характеристик у больных раком желудка в российской популяции; анализ эффективности периперационной и адьювантной химиотерапии у больных раком желудка в зависимости от статуса микросателлитной нестабильности при использовании современных лечебных схем; оценка эффективности периперационной химиоиммунотерапии у больных операбельным раком желудка с наличием микросателлитной нестабильности на собственном материале.

Научная новизна

Научная новизна проведенного исследования определяется тем, что на собственном клиническом материале изучена частота выявления микросателлитной нестабильности при РЖ с различной распространенностью опухолевого процесса, описаны особенности клинического течения заболевания при локализованных и местно-распространенных формах рака желудка с учетом MSI-статуса опухоли, оценено прогностическое значение данного параметра в отношении отдаленных результатов лечения и ответа на

предоперационную лекарственную терапию с применением современных лекарственных режимов.

Автором обнаружена взаимосвязь выявления признаков MSI при РЖ с такими клиническими характеристиками как женский пол, возраст старше 65 лет, локализацией опухоли в нижней трети желудка и кишечным типом опухоли по P. Lauren. Автором установлено, что частота прогрессирования в процессе предоперационной химиотерапии с использованием таких режимов как FLOT или FOLFIRINOX выше у пациентов РЖ с микросателлитной нестабильными опухолями. Среди пациентов с MSI-статусом неоадьювантная ХТ обеспечила крайне низкий показатель лечебного патоморфоза опухоли, тогда как среди пациентов с MSS-опухолями в 25% был отмечен лечебный патоморфоз степени TRG-1 или TRG-2 ($p=0,008$). При этом добавление ингибиторов иммунных контрольных точек к цитостатикам позволяет достичь высокой частоты полной морфологической регрессии опухоли (в данной работе 50%) при резектабельном РЖ с MSI-статусом.

В результате проведенного исследования отмечено, что при проведении периоперационной химиотерапии показатель безрецидивной выживаемости оказался хуже у больных с MSI-статусом опухоли в сравнении с пациентами, опухоли которых имели статус MSS (медиана 36 месяцев против медиана БРВ не достигнута, $p=0,027$).

Достоверность полученных результатов, обоснованность выводов и практических рекомендаций

Диссертационная работа Сунь Хэнянь основана на достаточном по объему клиническом материале, включающем в себя результаты исследования 728 образцов опухолей для определения статуса MSI и 120 для определения экспрессии PD-L1. Результаты лечения оценены у 443 пациентов резектабельным РЖ. Сбор, систематизация и анализ полученной информации соответствовали современным требованиям, предъявляемым к подобного рода

изысканиям. Математическая обработка данных осуществлялась с использованием современных программных пакетов.

Высокий 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.

Научно-практическая значимость и внедрение результатов исследования

Проведенное автором исследование позволило доказать целесообразность дифференцированного подхода к комбинированному лечению пациентов РЖ с учетом MSI-статуса опухоли. Определена необходимость уточнения статуса микросателлитной нестабильности, начиная с резектабельных стадий, так как это влияет на формирование тактики лечения больных раком желудка. В частности, проведение предоперационной химиотерапии при местно-распространенным РЖ оправдано лишь у пациентов с MSS-статусом, в то время как у пациентов с MSI-статусом целесообразно использовать химио-иммунотерапевтические режимы, которые позволят обеспечить высокую частоту достижения полного регресса опухоли.

Структура и содержание диссертации.

Диссертационная работа изложена на 142 страницах машинописного текста, иллюстрирована 29 таблицами и 24 рисунками. Состоит из введения, глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы, включающего 193 источника, из которых 5 работ отечественных авторов.

Во введении автор излагает общее состояние проблемы рака желудка, определяет научную новизну, практическую значимость работы, формулирует положения, выносимые на защиту, обосновывая необходимость своего исследования.

Первая глава - обзор литературы представлена публикациями различных временных периодов, среди которых необходимый объем включает работы последних 5 лет, что позволяет получить достаточно полное представление о текущем на данный момент состоянии рассматриваемых аспектов лекарственной терапии больных раком желудка. Автором освещаются вопросы эпидемиологии РЖ, морфологические особенности опухолей, представлена молекулярно-генетическая классификация РЖ с особым акцентом на опухоли с признаками микросателлитной нестабильности. В данной главе автором проведен глубокий анализ молекулярно-генетических нарушений при РЖ, детально описаны методики определения MSI с указанием преимуществ и недостатков каждого из методов. На основании анализа литературы упомянуто важное наблюдение о том, что при проведении адъювантной химиотерапии прогноз пациентов РЖ с MSI-статусом хуже, чем у пациентов с MSS-статусом. 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, по сравнению с группой пациентов с MSS-статусом. Вышеупомянутое 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 или проводящихся 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. Обзор литературы изложен последовательно, доступным языком, читается с интересом.

Во второй главе «Материалы и методы исследования» представлены общая характеристика больных (всего 728 пациентов, разделенных на 5 групп в зависимости от распространенности процесса, 443 из которых имели резектабельный процесс), основные методы их исследования и статистической обработки полученных данных. Следует отметить, что третья и четвертая группы обозначены как включающие пациентов, получивших периоперационную химиотерапию с хирургическим лечением и периоперационную химио-иммунотерапию с хирургическим лечением. Однако в последующем в работе подвергается анализу только этап неоадьювантного воздействия, в связи с чем вместо термина «периоперационной терапии» в данном контексте представляется более уместным «предоперационная» терапия.

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

Глава 3 посвящена результатам исследований и включает 8 подглав.

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

Подглава 3.2, несмотря на название «Результаты комбинированного лечения больных резектабельным раком желудка в зависимости от MSI-статуса», объединяет результаты как в отношении пациентов с резектабельными формами РЖ (n=443), получившими различные варианты комбинированного лечения (операцию + периоперационную или адьювантную ХТ), так и тех, кому было выполнено только хирургическое вмешательство (n=122, далее отдельный анализ в подглаве 3.3). В смешанной популяции при

многофакторном регрессионном анализе не было выявлено факторов (таких как пол, возраст, статус MSI, стадия процесса, локализация опухоли, морфологический подтип, степень злокачественности и проведение химиотерапии), оказывающих статистически достоверное влияние на безрецидивную выживаемость среди больных операбельным раком желудка. 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 БРВ и до 40 месяцев показатели ОВ оставались выше в группе MSS. В связи с полученными данными следующим шагом автор в подглаве 3.3 отдельно проанализировал показатели выживаемости у больных, перенесших только хирургическое вмешательство. 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. Следует отметить, что в главе 3.3.4 «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-фенотипа. В результате были получены статистически достоверные различия в более высоких показателях 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, 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 на 1 этапе было выполнено хирургическое вмешательство, далее **получивших**

адьювантную химиотерапию. Из 49 пациентов у 5 был выявлен статус MSI. И вновь показатели 2-летней БРВ и ОВ оказались хуже у пациентов с MSI-статусом опухоли (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 рекомендовать отказаться от проведения адьювантной химиотерапии у больных операбельным РЖ.

В подглаве 3.6 автор, оценивая результаты лечения больных (n=272), получивших периоперационную ХТ, постарался определить степень повреждения опухоли после неoadьювантного этапа в зависимости от статуса MSI. У 21 пациента был установлен MSI фенотип РЖ. Были получены достоверные различия в отношении большей чувствительности опухоли к НАХТ при MSS фенотипе. Так, TRG 1-3 была зафиксирована в 49,15% в случае MSS и ни в одном случае при MSI опухолях (p=0,008). Более того, в 6 из 21 случаев (28,57%) в группе MSI отмечено прогрессирование заболевания после НАХТ. Адьювантный этап лечения был реализован у 60,16% больных с MSS-статусом и 28,57% со статусом MSI. Показатели 2-летней БРВ и ОВ в группе MSS превысили аналогичные у пациентов с MSI опухолями (68,4% vs 51,4% и 83,27% vs 62,1%, соответственно). Исключение пациентов с клинической стадией IVA, число которых было существенно больше среди группы с MSI-статусом (19,5%) в сравнении с группой MSS (1,99%), не изменило результаты: показатели ВВП и ОВ оставались выше в группе пациентов с MSS статусом. 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.

В подглаве 3.7 автор оценил корреляцию статуса MSI с экспрессией PD-L1 (CPS). Для анализа были отобраны образцы опухолей 120 пациентов, из которых у 60 (50%) был резектабельный РЖ, а у 60 пациентов (50%) - диссеминированный РЖ. Частота выявления экспрессии PD-L1 в общей

группе составила 58,33%. Более высокая частота экспрессии PD-L1 ассоциировалась с MSI-статусом. Так, для данной популяции (n= 37) наличие экспрессии PD-L1 выявлено в 78,38%. Среди пациентов с MSS-статусом частота экспрессии PD-L1 составила 49,40%. Полученные в работе данные оказались сопоставимыми с данными других исследователей.

Подглава 3.8 посвящена небольшому собственному опыту использования химио-иммунотерапии (ХИТ) у больных резектабельным РЖ с микросателлитно-нестабильными опухолями в режимах неоадьювантной или периоперационной терапии. Следует отметить, что данный подход опробован у 12 пациентов, однако использование разнообразных комбинаций ХИТ, разного количества курсов, отсутствие информации о том, какой вариант лечения использовался на этапе адьювантной терапии, не дает возможности определить наиболее оптимальное сочетание лекарственных препаратов и объем ХИТ. Кроме того, на мой взгляд, интересным представлялось бы проведение моно-иммунотерапии для оценки вклада именно данного компонента лечебной схемы. 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. В обсуждении данного раздела автор справедливо замечает, что «ограничениями проведенного исследования являются небольшая выборка пациентов с MSI-статусом и короткое время наблюдения». В связи с чем для определения «оптимального варианта использования иммунотерапии у больных резектабельным РЖ с MSI-статусом, а также выявления факторов, предсказывающих ее эффективность, требуются дальнейшие проспективные исследования».

В разделе «Заключение» автор отмечает, что в проведенном исследовании не удалось получить статистически значимых данных о прогностической ценности MSI-статуса при ранних стадиях заболевания.

Также не удалось оценить взаимосвязь эффективности адъювантной химиотерапии со статусом MSI. А вот в отношении периоперационной химиотерапии автору на основании собственных результатов удалось продемонстрировать то, что проведение неоадъювантного этапа оказывается неэффективным в силу низкой частоты лечебного патоморфоза, а также в целом худших отдаленных результатов при проведении периоперационной ХТ у пациентов группы MSI. Таким образом, автор полагает целесообразным рассмотрение вопроса о проведении стандартной схемы периоперационной химиотерапии лишь у пациентов РЖ с MSS-статусом.

Выводы работы компактные, четко сформулированы и соответствуют поставленным задачам. Практические рекомендации полезны для врачей-онкологов.

Принципиальных замечаний к работе нет. Работа является хорошим заделом для проведения в последующем заранее спланированного исследования с формированием сбалансированных групп пациентов, что позволит более аргументировано предложить лечебный алгоритм для популяций больных с различными характеристиками статуса микросателлитной нестабильности при резектабельных формах РЖ. Данное замечание может рассматриваться как пожелание для последующего направления работы автора и не снижает значимость представленного к рассмотрению исследования.

Заключение

Диссертационная работа Сунь Хэнянь на тему: «Клиническое значение микросателлитной нестабильности в лечении больных раком желудка» является научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований и разработок осуществлено решение научной задачи по определению роли микросателлитной нестабильности при резектабельных формах рака желудка, что позволяют предложить дифференцированный подход к лечению с пересмотром целесообразности

применения химиотерапии у данной подгруппы больных, имеющей важное значение для клинической онкологии.

Диссертационная работа соответствует всем 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 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 моих персональных данных в диссертационный совет 21.1.032.01, созданный на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

Официальный оппонент

заведующая отделением химиотерапии отдела лекарственного лечения опухолей МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала

ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России

доктор медицинских наук

(3.1.6. Онкология, лучевая терапия в действующей номенклатуре)

Болотина Лариса Владимировна

24.10.2024 г.

Подпись д.м.н. Болотиной Л.В. «заверяю»

Ученый секретарь

МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал

ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России

кандидат биологических наук



Жарова Елена Петровна

Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения России
Адрес 125284, г. Москва, 2 Боткинский проезд, 3
тел. +7(495) 945-19-35, e-mail: mnioi@mail.ru, сайт: <http://www.nmicr.ru>