

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора РАН, заведующего отделением противоопухолевой лекарственной терапии федерального государственного бюджетного учреждения «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента Российской Федерации Носова Дмитрия Александровича на диссертационную работу Югай Владимира Викторовича на тему: «Гастроинтестинальные стромальные опухоли: клиничко-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

Диссертационная работа Югай Владимира Викторовича посвящена изучению клиничко-морфологических и молекулярно-генетических характеристик и прогноза гастроинтестинальных стромальных опухолей (ГИСО). Проблема, изученная в проведенной работе, крайне актуальна. ГИСО относятся к редким онкологическим заболеваниям желудочно-кишечного тракта, которая отличается от других опухолей благодаря идентификации универсальной экспрессии маркера CD117, трансмембранной рецепторной тирозинкиназы KIT, являющиеся результатом активирующих мутаций в генах *KIT* и *PDGFRA*. ГИСО чрезвычайно гетерогенная группа опухолей, различающихся по локализации, гистологическому типу клеток, прогнозу и клиничческому течению.

Несмотря на возможности хирургического лечения, комбинированный подход для большинства пациентов остается основным. Для проведения таргетной терапии требуется прецизионная оценка мутационного статуса, которая включает в себя не только определение мутаций генов *KIT/PDGFRA*, но и более углубленные молекулярно-генетические исследования с последующей предиктивной лекарственной оценкой.

Впервые в России, детально, на большом материале изучены ГИСО *KIT/PDGFRA* дикого типа. Изучение ГИСО дикого типа, диагностика, прогноз и лечение является наиболее актуальными задачами данного исследования.

Таким образом, целесообразность и своевременность диссертационной работы, целью которой является изучение генетических нарушений, их корреляции с клинико-морфологическим течением, а также оценка прогноза заболевания для последующего лечения не вызывает сомнения и является чрезвычайно актуальной.

Научная новизна

Впервые в России на большом материале изучены клинико-морфологические и генетические особенности, результаты лечения и прогноз ГИСО с мутациями *KIT/PDGFRA* и ГИСО дикого типа (*KIT/PDGFRA WT*). 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 15-20 летние отдаленные результаты комбинированного лечения большой популяции пациентов ГИСО с учетом клинико-морфологических характеристик и мутационного статуса. Проведено изучение эффективности хирургического, комбинированного лечения с применением иматиниба, а также эффект 2-й и 3-й линий таргетной терапии у пациентов ГИСО с различным мутационным статусом.

Обоснованность и достоверность полученных результатов, выводов и практических рекомендаций

Данные диссертационной работы Югай Владимира Викторовича основаны на ретроспективном 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 с 2005 по 2020 гг. Полученные в данной работе результаты имеют большое практическое и теоретическое значение, поскольку на их основании выработана эффективная тактика молекулярно-генетической диагностики и лечения пациентов ГИСО с учетом факторов, имеющих предиктивное и прогностическое значение.

Для достижения поставленной цели автор сформулировал 6 задач. Все задачи обоснованы и актуальны для повседневной клинической практики.

Преимуществом работы является анализ отдаленных результатов с последующей оценкой прогностической значимости гастроинтестинальных стромальных опухолей. Сравнительная оценка клинико-морфологических и молекулярно-генетических данных.

Структура и содержание диссертации

Диссертационная работа 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. Объем работы составляет 160 страниц машинописного текста, изложена по традиционному плану. Диссертация характеризуется единством, логической последовательностью изложения, обоснованным выбором цели и задач научного исследования.

Во введении автор обосновывает актуальность работы, ее новизну, практическую значимость и внедрение результатов, степень научной разработанности темы, формирует цель и задачи работы. Также введение включает в себя методологию и методы исследования, положения, выносимые на защиту, а также степень достоверности и апробация результатов, публикации по теме диссертации, объем и структура диссертации, личный вклад автора.

Первая глава. «Обзор литературы. Гастроинтестинальные стромальные опухоли» представляет собой литературную справку, основанную на анализе

работ отечественных и зарубежных авторов, посвященных изучаемой проблеме. Глава содержит как исторические, так и современные данные о диагностике, прогнозе и лечении гастроинтестинальных стромальных опухолей. Большое внимание уделяется молекулярно-генетическим характеристикам ГИСО *KIT/PDGFRA* и ГИСО дикого типа, где детально описываются иные различные механизмы генетических нарушений больных 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 написана хорошим литературным языком, читается легко с большим интересом, содержит много исторических и последних исследований по изучаемой тематике. Замечаний нет.

В главе «Материалы и методы» детально изложены различные аспекты дизайна исследования, где включены данные 244 больных, проходивших лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России с гастроинтестинальными стромальными опухолями с 2005 по 2020 гг. Дана сводная таблица общей характеристики больных ГИСО, что упрощает восприятие данных. Дана информация по распределению пациентов по группам с учетом вида применяемого лечения с обоснованием. Детально описана методика проведения морфологического, иммуногистохимического и молекулярно-генетического исследований. Статистическая обработка выполнена с помощью адекватных, современных алгоритмов, включая метод Kaplan-Meier для оценки общей и безрецидивной выживаемости. Достоверность определяли с использованием теста log-rank ($p < 0.005$). Многофакторный регрессионный анализ проведен по Cox. Замечаний к этому разделу нет.

В третьей главе «Клинико-морфологические характеристики ГИСО и оценка отдаленных результатов» представлены клинико-морфологические данные 244 пациентов. Важно отметить, что в российской когорте больных преобладают

мужчины, что несколько отличаются от данных зарубежных авторов. Медиана возраста примерно на 10 лет моложе, чем в зарубежных источниках. У подавляющего числа пациентов опухоль располагалась в желудке (50%) и тонкой кишке (38%).

Размер опухоли более 10 см, который выявлен у 51% пациентов, был негативным фактором прогноза и ассоциировался с неудовлетворительными результатами лечения. При анализе гистологического типа частота ГИСО со смешанным гистологическим типом клеток (21%) практически вдвое выше, чем в зарубежной литературе. В 64% случаев ГИСО был выявлен некроз опухоли, что также является неблагоприятным прогностическим фактором. Также в данной главе детально проанализирован характер метастазирования у пациентов с впервые выявленными ГИСО. Замечаний к этому разделу нет.

В четвертой главе «Молекулярно-генетические характеристики гастроинтестинальных стромальных опухолей и их ассоциация с клинкоморфологическими данными» проведен детальный анализ спектра генетических нарушений в ГИСО. В данной главе оценены отдаленные результаты больных с учетом молекулярно-генетических данных. Мутации в гене *KIT* выявлены при опухолях различных локализаций ГИСО. Напротив, мутации в гене *PDGFRA* выявлялись преимущественно в опухолях желудка. При этом, отдаленных метастазов у первичных пациентов ГИСО с мутацией гена *PDGFRA* не выявлено. Веретенчатый тип строения опухоли более характерен для ГИСО с мутацией в гене *KIT*, тогда как эпителиоидноклеточный и смешанный типы преимущественно ассоциированы с мутациями гена *PDGFRA*, а также *KIT/PDGFRA* дикого типа. У 6 пациентов выявлено ГИСО с двумя одновременными значимыми мутациями *KIT*. Продемонстрировано, что одновременное наличие нескольких мутаций является неблагоприятным фактором прогноза. Замечаний к этому разделу нет.

Пятая глава «Характеристика пациентов ГИСО *KIT/PDGFRA* дикого типа» представляет собой анализ очень редкой подгруппы ГИСО. Детально изучена группа ГИСО с дефицитом сукцинатдегидрогеназы (SDH). Обнаружено, что для

пациентов с данным нарушением характерен молодой возраст. Медиана возраста в данной группе составила 32 года. Опухоль развивалась у женщин и с исключительным поражением желудка. А также у 39% пациентов выявлено поражение парагастральных лимфоузлов, что не наблюдается у больных с *KIT/PDGFR*A мутированными ГИСО. У 4-х пациенток диагностирован редкий синдром Карнея. Мутации в гене *BRAFV600E* были выявлены у 6 пациентов и преимущественно у женщин. Мутации *BRAF* у пациентов ГИСО являются редкими, а прогноз у данной группы пациентов не однозначен и зависят от конкретно представленного случая с учетом рисков прогрессирования, установленных для ГИСО. Безусловно данная группа пациентов заслуживает в дальнейшем более глубокого систематизированного анализа по мере дальнейшего накопления клинического материала. Замечаний нет.

В главе шесть «Отдаленные результаты 2-й и 3-й линий таргетной терапии пациентов с учетом молекулярно-генетических данных» отражены результаты 2-й (n=51) и 3-й (n=12) линий терапии у пациентов с прогрессированием болезни на иматинибе. На фоне 2-й линии терапии сунитинибом частичная регрессия была достигнута у 9 (18%) пациентов, стабилизация процесса – у 20 (41%) пациентов, прогрессирование отмечено у 20 (41%) пациентов. В отношении пациентов ГИСО с мутацией в 9-м экзоне гена *KIT* частота объективного ответа и стабилизаций составила 19 % и 37 %, соответственно, что сопоставимо с зарубежными данными.

После прогрессирования на фоне терапии сунитинибом 12 пациентов получили лечение регорафенибом. Ни у одного пациента не было достигнуто полного ответа, в то время как частичная регрессия отмечена у 1 (8%) пациента, стабилизация – у 8 (67%) пациентов, и прогрессирование у 3 (25%) пациентов. При анализе мутационного статуса отмечена более длительная медиана ВВП у пациентов ГИСО с мутацией в 11-м экзоне. В целом, лечение регорафенибом показало относительно хорошую эффективность у ранее предлеченных больных. Замечаний к данной главе нет.

В главе семь «Отдаленные результаты комбинированного лечения пациентов ГИСО с учетом клинико-морфологических и генетических данных» все больные были разделены на 4 группы. Лучшие результаты БРВ и ОВ получены у группы пациентов, получивших комбинированное лечение в отличие от пациентов, получивших только таргетную терапию, либо хирургическое лечение. БРВ была достоверно выше у пациентов ГИСО с R0 операцией по сравнению с R1 и R2 резекцией, аналогичные результаты были получены при анализе общей выживаемости. Локализация первичной опухоли также являлась важным прогностическим фактором. Отдаленные результаты пациентов ГИСО желудка были лучше, чем у больных ГИСО тонкой, толстой кишки и экстраорганных ГИСО. При анализе выживаемости пациентов, получивших только хирургическое лечение с учетом мутационного статуса, худшая безрецидивная выживаемость отмечена у пациентов с мутацией в гене *KIT*, чем в *PDGFRA*. При анализе ОВ, достоверно значимых различий выявлено не было. Анализ БРВ у пациентов, получивших только хирургическое лечение, показал, что у пациентов с делецией в кодоне 557-558 (p.W557_K558del) прогрессирование развивается раньше, чем у больных с «центральными» делециями. Замечания к главе нет.

В главе восемь: «Клинико-морфологические и молекулярно-генетические факторы прогноза. Однофакторный и многофакторный анализы параметров» проведен детальный статистический анализ с целью выявления факторов прогноза заболевания. Данная глава является одной из основных в диссертационной работе. В многофакторном анализе размеры опухоли менее 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* оказали достоверное самостоятельное благоприятное влияние на БРВ в общей популяции больных ГИСО. Размеры опухоли менее 10 см, радикальная операция (R0) и количество митозов менее 10 в 50 полях зрения были определены как факторы благоприятного прогноза, влияющих на ОВ. Замечаний к данной главе нет.

В заключении автор лаконично представляет ключевые моменты каждого из разделов диссертации и подводит итоги своего научного исследования. Выводы логически вытекают из полученных результатов и поставленных задач исследования, замечаний нет.

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», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинской наук, является законченной, самостоятельно выполненной на высоком научном и методическом уровне работой 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

заведующий отделением противоопухолевой лекарственной терапии
ФГБУ «ЦКБ с поликлиникой» Управления делами Президента РФ.
доктор медицинских наук, профессор РАН
(3.1.6. Онкология, лучевая терапия в действующей номенклатуре)

Носов Дмитрий Александрович
30.08.2024г.

Подпись д.м.н., профессора РАН Носова Д.А. «Заверяю»

Заместитель главного врача по медицинской части (по хирургии)
ФГБУ «ЦКБ с поликлиникой» Управления делами Президента РФ,
кандидат медицинских наук

Ананьев Дмитрий Павлович

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента Российской Федерации.

Адрес: 121359, г. Москва, ул. Маршала Тимошенко, 15

Тел.: 8 (495) 530-01-11, e-mail: ckbdms@cchp.ru, сайт: <https://www.cchp.ru>