

Утверждаю
Генеральный директор
ФГБУ «НМИЦ онкологии»
Минздрава России
академик РАН, д.м.н., профессор
 О.И. Кит
«01» февраля 2024г.

Отзыв ведущей организации

федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической ценности диссертации Мидибера Константина Юрьевича «Клинико-морфологические и молекулярно-генетические подтипы карциномы желудка диффузного типа», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.2. Патологическая анатомия

Актуальность темы выполненной работы

Диссертационное исследование Мидибера Константина Юрьевича посвящено изучению подтипов диффузного типа рака желудка, которое в последнее время привлекает все большее внимание исследователей в аспекте установления глубинных механизмов морфогенеза с перспективной разработкой методов лечения в зависимости от особенностей подтипа диффузной карциномы желудка. Результатами многих современных исследований установлено, что в зависимости от подтипа диффузного рака желудка целесообразно назначение различных видов адъювантной химиотерапии. Несмотря на значительное количество работ, посвященных изучению данной проблемы, остаются нерешенные вопросы, требующие ответа

и дополнительных параметров кластеров данного подтипа рака желудка. В этом отношении диссертационное исследование К.Ю. Мидибера является, несомненно, актуальным и представляет научный интерес.

Новизна исследования и полученных результатов, выводов, рекомендаций, сформулированных в диссертации

Интересен подход, определивший выделение новых подтипов диффузного рака желудка в зависимости от иммунофенотипа, микросателлитной нестабильности, а также сочетания с *H.pylori* и EBV. В частности, определены возможности выделения подтипов диффузного рака желудка с использованием панели иммуногистохимических антител (CK7, CK20, E-cadherin, MSI, Her2, PD-L1). Найдены особенности подтипов диффузного рака желудка, подтвержденные морфометрическими и статистическими показателями. В частности, это касается как микросателлитной нестабильности, так и микросателлитной стабильности.

Заслуживают внимания полученные автором результаты, согласно которым выделены подтипы с микросателлитной нестабильностью и стабильностью, а также с наличием и отсутствием различных реакций с цитокератинами, PD-L1.

Иммуногистохимическое исследование позволило выявить особенности подтипов диффузного рака желудка, дополнив их новыми критериями.

В результате полученных автором диссертации результатов достаточно обоснованным представляется заключение, согласно которому предложено рассматривать подтипы диффузного рака желудка для назначения соответствующей адъювантной химиотерапии. Это положение подкреплено как результатами собственных исследований, так и ссылками на исследования отечественных и зарубежных авторов.

Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации Мидибера К.Ю., научно обоснованы, аргументированы и

опираются на глубокое знание данных современной литературы и результаты собственных исследований. Диссертант применил методологические подходы, позволяющие достичь поставленной цели и решение поставленных задач. Использована панель иммуногистохимических маркеров и молекулярно-генетические методы для определения подтипов карциномы желудка диффузного типа.

Исследование проведено с использованием современных технологий: иммуногистохимического метода, молекулярно-генетического исследования с использованием метода секвенирования, ПЦР в режиме реального времени.

Достоверность полученных результатов подтверждается использованием объективных и информативных методов гистологических, иммуногистохимических, молекулярно-генетических исследований, адекватных поставленным цели и задачам.

Анализ проведен на репрезентативной статистически-обоснованной выборке. Статистическая обработка первичных данных проведена профессионально с применением адекватных поставленным задачам подходов и критериев.

Сформулированные автором выводы научно обоснованы, логично вытекает из полученных результатов, соответствуют задачам исследования и логически связаны с изложенным в работе материалом и результатами его объективного анализа.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Автором в ходе исследования впервые на основании клинико-морфологических и молекулярно-генетических данных дано обоснование различных подтипов карциномы желудка диффузного типа. Впервые проведено сравнительное иммуногистохимическое исследование молекулярных подтипов карциномы желудка диффузного типа в свете теории «кластеров» с помощью разработанной панели маркеров антител.

Результаты диссертационной работы представляют клинический интерес для патологоанатомов в плане разработки новых перспективных подходов к

диагностике подтипов карциномы желудка диффузного типа и их детализации, что в дальнейшем может быть использовано в назначении лечения рака желудка диффузного типа.

Результаты полученного исследования можно рекомендовать для учебного процесса в курсе додипломного и последипломного образования патологоанатомов.

Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов работы

Применение в клинической патологоанатомической практике разработанного автором алгоритма гистологического, иммуногистохимического и молекулярно-генетического исследования при диффузном подтипе рака желудка даст возможность повышения качества дифференциальной диагностики последних. Предложенная иммуногистохимическая и молекулярно-генетическая панель позволяют выделить особые подтипы карциномы желудка диффузного типа, что в свою очередь обеспечивает назначение персонифицированной химиотерапии.

Важным, на наш взгляд, представляется обоснование выделения подтипов диффузного рака желудка с микросателлитной стабильностью, микросателлитной нестабильностью, дополненное изучением PD-L1 статуса. Дальнейшее изучение данных подтипов может явиться новым направлением в этой области.

Чрезвычайно интересным и важным явилось изучение Her2 статуса при данном виде карциномы.

Результаты исследования внедрены в практическую работу патологоанатомического отделения «ГКБ №31 им. академика Г.М. Савельевой ДЗМ».

Апробация работы и публикации

Апробация диссертационной работы состоялась на заседании межлабораторной конференции Научно-исследовательского института морфологии человека имени академика А.П. Авцына Федерального

государственного бюджетного научного учреждения «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского» 22 ноября 2023 года. Основные положения диссертационного исследования были доложены и обсуждались на I Крымском форуме «Онкология, патоморфология и патофизиология: от теории к практике» (Крым, 7-8 октября 2020 г.), Международной научной конференции «Актуальные вопросы морфогенеза в норме и патологии» (Москва, 12-13 ноября 2020 г.), Всероссийской научной конференции с международным участием, посвященной памятной дате Института (60-летию НИИ морфологии человека) (Москва, 18-19 ноября 2021 г.), 34th European Congress of Pathology (Basel, 3–7 сентября 2022 г.), V Юбилейном международном форуме онкологии и радиотерапии ForLife (Москва, 19–23 сентября 2022 г.), Всероссийской научной конференции «Актуальные вопросы морфогенеза в норме и патологии. Регенеративная биология и медицина» (Москва, 15-16 ноября 2023 г.).

Результаты исследования изложены в 8 научных публикациях, 2 из которых опубликованы в журналах Scopus, входящих в перечень рецензируемых научных изданий ВАК, где должны быть размещены основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук.

Опубликованные работы, а также автореферат полностью отражают основные положения диссертации.

Замечания

Принципиальных замечаний по диссертационной работе Мидибера К.Ю. нет.

Заключение

Диссертационная работа Мидибера Константина Юрьевича «Клинико-морфологические и молекулярно-генетические подтипы карциномы желудка диффузного типа», выполненная под руководством член-корреспондента РАН, доктора медицинских наук, профессора Михалевой Л.М. и представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.2. Патологическая анатомия является законченной научно-квалификационной

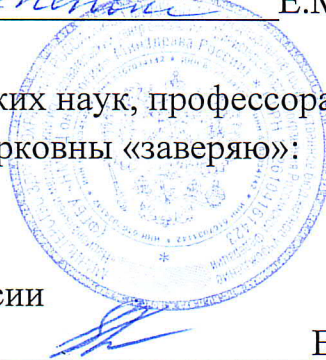
работой и содержит решение актуальной научной задачи по определению иммуногистохимических и молекулярно-генетических подтипов диффузного рака желудка, что имеет существенное значение для прикладной патологической анатомии. По актуальности, новизне, уровню выполнения, научно-практической значимости полученных результатов работа полностью соответствует требованиям пунктов 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 года №842 (в редакции от 26 октября 2023 г. №1786), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а сам автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности: 3.3.2. Патологическая анатомия.

Отзыв на диссертацию Мидибера Константина Юрьевича заслушан, обсужден и одобрен на совместном заседании патологоанатомического отделения и лаборатории молекулярной онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России (протокол № 1 от 30 января 2024 г.)


Врач-патологоанатом
патологоанатомического отделения
ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России
д.м.н., профессор

 Е.М. Непомнящая

Подпись доктора медицинских наук, профессора
Непомнящей Евгении Марковны «заверяю»:



Ученый секретарь
ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России
д.б.н., профессор

 Е.А. Дженкова
01.02.2024г.

Контактная информация:

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России); Адрес: 344037, Россия, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, 63. Тел. (863)200-1000, доб. 997; e-mail: onko-sekretar@mail.ru