

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора, заведующей отделом онкоморфологии Московского научно-исследовательского онкологического института имени П.А.Герцена - филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации Волченко Надежды Николаевны на диссертацию Мидибера Константина Юрьевича «Клинико-морфологические и молекулярно-генетические подтипы карциномы желудка диффузного типа», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.2 - Патологическая анатомия

Актуальность темы исследования

Тема диссертационного исследования посвящена актуальной теме: изучению клинико-морфологических и молекулярно-генетических подтипов карциномы желудка диффузного типа.

Проблема рака желудка является одной из самых серьезных и актуальных для российской и мировой систем здравоохранения. Вопреки значимым достижениям в области диагностики и лечения, рак желудка продолжает занимать лидирующие позиции в структуре онкологической заболеваемости. Пациенты с диагнозом рака желудка диффузного типа имеют низкую выживаемость и плохой прогноз.

В свете этого появляется необходимость в разработке персонализированных подходов к лечению рака желудка, основанных на молекулярных особенностях опухолей. Молекулярно-генетическая классификация и определение биомаркеров играют важную роль в понимании механизмов возникновения и развития рака желудка, а также в выборе оптимальной терапии для каждого пациента.

По данным молекулярно-генетической классификации, рак желудка диффузного типа относится к молекулярному подтипу со стабильным геномом, при котором показано применение «классической» химиотерапии. Особое место занимают пациенты с раком желудка диффузного типа, у которых по данным иммуногистохимического исследования определяется молекулярный подтип, обусловленный микросателлитной нестабильностью. Как видно из научных исследований, классификация рака желудка на основе молекулярных подтипов позволяет улучшить прогноз и выбрать более эффективные методы лечения для пациентов. Это открывает новые возможности для применения персонализированной терапии, включая использование лекарственных препаратов ингибиторов контрольных точек.

Данное исследование позволяет по-новому посмотреть на крайне важную проблему, а именно – иммуногистохимическое фенотипирование молекулярных подтипов рака желудка диффузного типа.

Учитывая все вышеизложенное, диссертационное исследование К.Ю. Мидибера является актуальным, современным, оригинальным, освещающим крайне важные проблемы современной патологической анатомии и подходы в диагностике и выборе лечения рака желудка.

Достоверность и степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Полученные результаты исследования являются достоверными и обоснованными благодаря использованию большого объема биопсийного и операционного материала от 192 пациентов с раком желудка диффузного типа, с детальным комплексным анализом в 52 наблюдениях. Тщательный исследовательский подход включал современные методы анализа, такие как клинические, морфологические, иммуногистохимические, морфометрические

и статистические методы. Выборки являлись репрезентативными. Результаты диссертационной работы К. Ю. Мидибера доложены и обсуждены на научно-практических конференциях и семинарах, а также опубликованы в научных журналах патологоанатомического профиля.

Работа выполнена на высоком уровне, исследование обосновано научными положениями, выводы работы являются убедительными. Задачи и цель исследования соответствуют друг другу, а результаты полностью отражают проведенное исследование.

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

Автор диссертационного исследования проанализировал различия в иммуногистохимическом профиле рака желудка диффузного типа в зависимости от молекулярного подтипа, возрастно-половых характеристик пациентов и местоположения первичной локализации опухоли по данным эндоскопического исследования. В работе выявлена молекулярная гетерогенность рака желудка диффузного типа и характерные различия в экспрессии применяемых автором панели иммуногистохимических антител.

В диссертационном исследовании статистически доказаны особенности экспрессии CK7, CK20, MUC1, E-cadherin, MSI и PD-L1 статуса опухоли в исследуемой группе с последующим разделением этих наблюдений на молекулярные подтипы и формированием диагностического алгоритма.

Результаты и выводы, сформулированные автором в своей работе, представляют собой значительный вклад в развитие патологической анатомии и фундаментальной медицины. Они раскрывают молекулярные особенности рака желудка диффузного типа и могут способствовать улучшению диагностики и терапии данного заболевания. Представленные результаты

являются новыми и имеют высокую важность для дальнейшего научного и клинического применения.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Данное исследование представляет значимый вклад в понимание различных молекулярных подтипов карциномы желудка диффузного типа. Автор обосновывает полученные результаты на основе клинко-морфологических и молекулярно-генетических данных, что представляет собой важный шаг в более точной дифференциации различных подтипов диффузного рака желудка при помощи специально разработанной иммуногистохимической панели маркеров антител.

Выявленные значимые отличия в экспрессии PD-L1, E-cadherin, p53, MSI, CK7, CK20 и MUC1 между различными молекулярными подтипами, в соответствии с применяемой в практике классификацией, дают ценную информацию о биологических особенностях каждого подтипа диффузного рака желудка. Это может помочь в совершенствовании диагностики, прогнозирования и терапии данного онкологического заболевания.

Оформление диссертации и её содержание

Диссертационная работа оформлена в традиционной форме, представляет собой значительное научное достижение, написанное в научно-литературном стиле. Общий объем работы составляет 153 страницы машинописного текста и включает следующие основные разделы: введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты исследования, обсуждение и заключение.

Полученные результаты проиллюстрированы 80 рисунками высокого качества и отображены в 9 таблицах. Список литературы включает 200 источников (из них — 10 российских и 190 — зарубежных). Полученные результаты были систематизированы и подвергнуты детальному анализу с целью выработки обоснованных выводов, соответствующих поставленным исследовательским задачам.

Во введении диссертации автор обосновывает важность изучаемой проблемы, определяет цель и задачи исследования, а также выдвигает основные положения, которые планируется подтвердить на основе полученных результатов.

Обзор литературы представляет собой современное представление изучаемой проблемы, отражает гистологические особенности данного типа рака желудка с учетом накопленных научных знаний. В работе также представлен достаточный объем информации, который лежит в основе актуальности данной работы и позволяет провести глубокое изучение данной проблемы.

Подробно описаны теории и подходы в изучении этиологии и факторах риска развития рака желудка. Представлены современные классификации с учетом морфологических и молекулярно-генетических особенностей.

Результаты исследования адекватно оформлены и представлены как в текстовом, так и графическом вариантах с дополнительным отражением полученных данных в форме таблиц.

Выводы диссертации логично вытекают из полученных результатов и соответствуют поставленным цели и задачам исследования.

Общая структура работы свидетельствует о научном и квалифицированном подходе автора к процессу написания диссертационной работы. Результаты диссертации опубликованы в 8 печатных работах, 2 из которых в научных журналах, индексируемых в базах данных Scopus.

Результаты работы доложены на отечественных и международных конференциях в виде устных и постерных докладов.

Автореферат полностью соответствует основному содержанию диссертации и соответствует требованиям п. 25 «Положения о присуждении ученых степеней». Принципиальных замечаний по содержанию и изложению работы не имею.

Заключение

Диссертационная работа Мидибера К. Ю. «Клинико-морфологические и молекулярно-генетические подтипы карциномы желудка диффузного типа», выполненная под руководством члена-корреспондента РАН, профессора, доктора медицинских наук Л. М. Михалевой, является научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная научная задача — выявлены особенности клинико-морфологических и молекулярно-генетических вариантов рака желудка диффузного типа с учетом иммунофенотипирования. Полученные результаты улучшают точность диагностики подтипов карциномы желудка диффузного типа, а также модифицируют подход к выбору тактики лечения пациентов, страдающих данным видом карциномы желудка. Результаты диссертационного исследования имеют большое научно-практическое значение для патологической анатомии и практической медицины.

По актуальности, новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов диссертационная работа Мидибера Константина Юрьевича соответствует требованиям п.9-14 «Положения о присуждении ученых степеней» (Постановление Правительства РФ от 24.09.2013 г. №842 (ред. от 18.03.2023г)), предъявляемым к диссертациям, представленным на соискание ученой степени кандидата наук по специальности 3.3.2. Патологическая анатомия, а сам автор данной работы

заслуживает присвоения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.2. Патологическая анатомии

Заведующая отделом онкоморфологии МНИОИ им. П.А. Герцена, филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктор медицинских наук, профессор по специальности 14.00.14 — онкология

Волченко Надежда Николаевна

05.02.2024г

Подпись д.м.н., профессора Волченко Надежны Николаевны «заверяю»:

Ученый секретарь
МНИОИ им. П.А. Герцена,
филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,



Жарова Елена Петровна

Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена - филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Адрес организации: 125284, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3.
Телефон: +7 (495) 150-11-22, E-mail: mnioi@mail.ru, адрес официального сайта организации: new.nmicr.ru