

## ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, заведующего отделом высокотехнологичной хирургии и хирургической эндоскопии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы» Израилова Романа Евгеньевича на диссертационную работу Торосьяна Рафаэля Оганесовича «Дискогезивные карциномы желудка: клиничко-морфологические особенности, результаты хирургического лечения, прогноз», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям: 3.1.6. Онкология, лучевая терапия, 3.3.2. Патологическая анатомия.

### Актуальность

Рак желудка — это гетерогенная группа злокачественных эпителиальных опухолей, исходящих из клеток слизистой оболочки желудка. Рак желудка, являясь одной из самых распространенных злокачественных опухолей человека, занимает 5-е место в структуре заболеваемости в Российской Федерации (РФ) и 3-е в структуре смертности от злокачественных новообразований.

На сегодняшний день предложено множество различных классификаций рака желудка, но в клинической практике активно используются классификация Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ, 5-е издание, 2019 года) и классификация по P. Lauren. В классификации ВОЗ выделены следующие основные гистологические подтипы рака желудка: тубулярный, папиллярный, муцинозный, дискогезивные и смешанные карциномы. В классификации P. Lauren (1965 года) выделены два основных подтипа: кишечный (интестинальный) и диффузный.

Впервые дискогезивные карциномы желудка были выделены в 4-м издании классификации ВОЗ (2010 года). В зависимости от процентного содержания перстневидных клеток выделяют три подтипа дискогезивных карцином: «истинный» перстневидноклеточный рак желудка (>90% перстневидных клеток), дискогезивная карцинома с перстневидноклеточным компонентом (смешанная; >10 и <90% перстневидных клеток), «истинная» дискогезивная карцинома (NOS; <10% перстневидных клеток). Ранее, в предыдущих классификациях ВОЗ, термин «дискогезивные карциномы» не применялся, и перстневидноклеточный рак, который должен содержать не менее 50%

перстневидных клеток в опухоли, был выделен в самостоятельную гистологическую группу.

В нашей стране перстневидноклеточный рак относят к прогностически неблагоприятной форме рака желудка с высокой частотой перитонеального карциноматоза, метастазирования в лимфатические узлы, нерадикально выполненных операций (R+) и неблагоприятными отдаленными результатами. Однако в различных публикациях отдаленные результаты перстневидноклеточного рака не уступают таковым при других гистологических подтипах рака желудка. Более того, в некоторых публикациях прогноз при перстневидноклеточном раке лучше в сравнении с другими гистологическими формами, в особенности при ранней форме (T1a) перстневидноклеточного рака.

Последние исследования продемонстрировали влияние на прогноз процентного содержания перстневидных клеток в опухоли. Vencivenga и соавт. подтвердили, что «истинный» перстневидноклеточный рак желудка, в котором процент перстневидных клеток >90%, реже метастазирует в лимфатические узлы и обладает более благоприятным прогнозом, а опухоли, содержащие меньшее количество перстневидных клеток, обладают более агрессивным течением опухолевого процесса и плохим прогнозом. Данный феномен на первый взгляд может показаться противоречивым, однако существует несколько исследований, которые подтверждают указанную закономерность.

Изучение новых морфологических факторов рака желудка представляет интерес в связи с гетерогенностью отдаленных результатов у пациентов, схожих по уже принятым в практике клинико-морфологическим характеристикам и стадии опухолевого процесса, что позволит в дальнейшем составить более детальную прогностическую модель и оптимизировать лечебную тактику для больных дискогезивными карциномами.

Учитывая все разнообразие морфологических факторов прогноза, ограниченное количество литературных данных касательно их изучения при раке желудка, гистологическую и молекулярно-генетическую гетерогенность дискогезивных карцином, отсутствие доказательной базы, а также противоречивые данные по лечению и прогнозу дискогезивных карцином, необходимо изучить и оценить прогностические и клинико-морфологические факторы дискогезивных карцином желудка, которые ранее не изучались, для разработки прогностической модели и выбора оптимального метода лечения больных.

## **Научная новизна**

Научная новизна диссертационной работы Торосьяна Р.О. не вызывает сомнений. На большом клиническом материале изучены клинико-морфологические и иммуногистохимические особенности дискогезивных карцином желудка.

Данное исследование является первым в Российской Федерации, в котором оценена общая выживаемость, прогностические и клинико-морфологические факторы, которые ранее не оценивались в качестве прогностических факторов при дискогезивных карциномах желудка, в том числе Claudin-18.2, RhoA, PTPRM с контрольной когортой пациентов, имеющих другие гистологические подтипы рака желудка. На основании проведенного анализа разработана прогностическая модель, что позволит оптимизировать лечебную тактику данной когорты больных.

## **Достоверность полученных результатов, обоснованность выводов и практических рекомендаций**

Диссертационная работа Торосьяна Р.О. основана на достаточном по объему клиническом материале, включающем в себя результаты лечения 2263 пациентов. Сбор, систематизация и анализ полученной информации соответствовали современным требованиям, предъявляемым к подобного рода изысканиям. Математическая обработка данных осуществлялась с использованием современных программных пакетов RStudio (ver. 2023.03.0+386, Posit Software, PBC).

Высокий научно-профессиональный 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 дискогезивных карцином желудка.

Выводы и практические рекомендации логичны и полностью обоснованы полученными результатами. Их обоснованность подтверждается реальной практической реализацией.

## **Научно-практическая значимость и внедрение результатов исследования**

Результаты, полученные в ходе исследования, позволили Торосьяну Р.О. сформулировать практические рекомендации по лечению пациентов с дискогезивными

карциномами желудка и изучению клиничко-морфологических и иммуногистохимических факторов, которые ранее не учитывались в качестве прогностических.

Определена необходимость выполнения гастрэктомии вместо дистальной субтотальной резекции желудка пациентам с дискогезивными карциномами желудка дистальной локализации, так как последнее связано с более высокой частотой интрамуральных рецидивов.

Изучен вопрос о целесообразности молекулярного профилирования пациентов с дискогезивными карциномами, что в дальнейшем позволит рассмотреть вопрос о проведении таргетной и/или иммунотерапии.

Основные положения диссертационного исследования Торосьяна Р.О. были представлены на научных заседаниях, конгрессах и форумах, в том числе с международным участием. Результаты, полученные соискателем, внедрены в учебную и практическую деятельность ФГБУ «МНИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» России.

### **Структура и содержание диссертации**

Диссертационная работа изложена в традиционном виде на 161 странице машинописного текста и состоит из введения, шести глав (обзор литературы, материалы и методы исследования, четыре главы собственных исследований), заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Литературный указатель включает 141 источник, из которых 4 отечественных и 137 зарубежных. Диссертация содержит 50 иллюстраций, 27 таблиц.

Во введении автор излагает общее состояние затронутой темы, определяет научную новизну, практическую значимость работы и положения, выносимые на защиту, обосновывая необходимость своих исследований.

Первая глава - Обзор литературы посвящен современным взглядам на проблему морфологических особенностей дискогезивных карцином желудка и результатам их лечения. Представленный материал раскрывает актуальность проблемы и подтверждает необходимость дальнейших исследований дискогезивных карцином. Обзор подробно раскрывает актуальность данного исследования, хорошо структурирован с учетом изученной автором литературы. Отражает принципиальную необходимость дифференцированного подхода к диффузному раку желудка с необходимостью прогностической дифференцировки ПКР и ДК. При цитировании классификации Lauren

надо убрать неопределенный подтип – он не упоминается в публикуемых данных и скорее является неточностью морфологов. Есть неточности в цитировании отдельных исследований (например, показатели БРВ не могут быть выше показателей ОВ) – обсудил с автором, внесены исправления. Автор цитирует современные классификации РЖ и дифференцирует их по частоте встречаемости ПКР и ДК и результатам лечения. В целом замечаний нет. Отдельные стилистические замечания легко исправимы, не носят принципиального характера. Обзор написан хорошим языком, легко читается.

Во второй главе представлены общая характеристика обследованных больных (всего 2263 пациента), основные методы их исследования, принципы статистической обработки полученных данных. Проведена характеристика исследования в виде схематического изображения.

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

Третья глава посвящена результатам исследований и включает 2 подглавы.

Подглава 3.1 Клинико-морфологические особенности, результаты хирургического и комбинированного лечения дискогезивных карцином желудка. Сравнительный анализ выживаемости перстневидноклеточного и неперстневидноклеточного рака желудка.

Выживаемость после резекций желудка была достоверно лучше, чем после гастрэктомий (143,0 месяца, 67,7% и 60,1% против 34,0 месяцев, 45,4% и 34,3%) ( $\chi^2=15,622$ ;  $p<0,0001$ ), что обусловлено меньшей распространенностью опухоли в случае выполнения экономных операций.

Комбинированные оперативные вмешательства в группе перстневидноклеточного рака оказывали достоверное негативное влияние на выживаемость пациентов. Медиана, 3- и 5-летняя выживаемость составили при комбинированных операциях 33,0 (95% ДИ: 21-51) месяца, 46,9% и 34,4% против 44,0 (95% ДИ: 35-87) месяца, 54,2% и 46,0% при гастрэктомии/резекции желудка без дополнительных органных резекций ( $\chi^2=5,467$ ;  $p=0,019$ ).

Отдельные опухолевые клетки, расположенные в перигастральной клетчатке вне ткани лимфатических узлов, были выявлены при перстневидноклеточном раке в 7,3% (19/262) случаев, а при неперстневидноклеточном раке – в 4,3% (56/1305) случаев. Различия по частоте метастазирования непосредственно в перигастральную клетчатку при перстневидноклеточном и неперстневидноклеточном раке статистически достоверны ( $p=0,04$ ).

При проведении анализа выживаемости статистически значимых различий между группой раннего перстневидноклеточного и неперстневидноклеточного рака выявлено не было

( $\chi^2=0,395$ ;  $p=0,53$ ). 3- и 5-летняя выживаемость составляет 95,2% и 84,9% при раннем перстневидноклеточном раке и 91,6% и 88,1% при ранней аденокарциноме. Медиана выживаемости при раннем ПКР не достигнута. При проведении анализа выживаемости статистически значимых различий также выявлено не было между группой местно-распространенного перстневидноклеточного и неперстневидноклеточного рака, однако видно, что на определенном уровне кривая выживаемости пациентов с местно-распространенным ПКР располагается несколько ниже ( $\chi^2=0,683$ ;  $p=0,41$ ). Медиана ОВ, 3- и 5-летняя выживаемость составили 38 мес., 50,7% и 39,5% при местно-распространенном ПКР и 47 мес., 57,4% и 43,9% при аденокарциноме.

5-летняя выживаемость у пациентов диффузным раком желудка дистальной локализации в группе дистальной субтотальной резекции желудка была сопоставима с группой пациентов, которым провели гастрэктомию (58,8% и 60,3%, соответственно). Такие высокие показатели общей выживаемости связаны с тем, что в исследовании у 67,2% пациентов была I-II стадия опухолевого процесса. Несмотря на схожие результаты общей выживаемости между двумя группами, частота интрамуральных рецидивов в группе дистальной субтотальной резекции желудка выше в сравнении с группой гастрэктомии (12,7% против 4,8%, соответственно).

Комбинированное лечение (периоперационная химиотерапия + хирургическое вмешательство) у больных перстневидноклеточным раком имеет тенденцию к улучшению отдаленных результатов лечения в сравнении с чисто хирургическим лечением, особенно в группе пациентов, получивших FOLFIRINOX.

Частота гиперэкспрессии HER2 составила 5,2% (5/96) случаев при диффузном раке, 20,4% (37/181) случаев при кишечном раке, 10,1% (7/69) случаев при смешанном раке ( $p=0,0029$ ). Частота встречаемости MSI составила 3,3% (4/120) случаев при диффузном раке, 11,2% (28/251) случаев при кишечном раке, 7,3% (7/97) случаев при смешанном раке ( $p=0,0378$ ). Экспрессия PD-L1 (CPS>1) составила 42,3% (11/26) случаев при диффузном раке, 59,4% (35/59) случаев при кишечном раке, 27,3% (9/33) случаев при смешанном раке ( $p=0,006$ ).

Подглава 3.2 Результаты гистологического и иммуногистохимического исследования.

В нашем исследовании более 90% перстневидных клеток наблюдалось лишь в 1,3% случаев всех случаев РЖ и у 5,5% больных диффузным типом РЖ. Мы не выявили достоверных различий в отдаленных результатах в зависимости от доли перстневидных клеток в диффузном РЖ, хотя показатели 5-летней ОВ при опухолях, содержащих более 50% и более 90% перстневидных клеток, были выше, чем у больных с меньшим их присутствием (66,7% против 49,4%,  $p=0,3$  и 75,0% против 63,6%, 45,1%,  $p=0,23$ ). Более высокие показатели ОВ при опухолях с большей долей перстневидных клеток в нашем исследовании и

исследованиях других авторов можно объяснить еще одной важной особенностью ПКР, которая заключается в уменьшении количества перстневидных клеток по мере увеличения глубины инвазии дискогезивной карциномы. В силу этой особенности случаи с большим количеством перстневидных клеток будут концентрироваться в группе больных с начальными стадиями РЖ, в то время как пациенты с низким содержанием перстневидных клеток – в группе с распространенной опухолью. В нашем исследовании в группе «классического» перстневидноклеточного РЖ ранний рак (pT1a-T1b) встречался у 85,7% больных, в группе дискогезивной карциномы с содержанием перстневидных клеток менее 50% - у 23,1% ( $p < 0,002$ ).

Оценка влияния количества перстневидных клеток без учета глубины инвазии в сравниваемых группах может привести к завышению показателя выживаемости у больных с большим количеством перстневидных клеток в опухоли. Проведенная нами оценка выживаемости в зависимости от количества перстневидных клеток (<50% или  $\geq 50\%$ ) среди больных с одинаковой глубиной инвазии опухоли не выявила различий в показателях 5-летней ОВ. Таким образом, полученные данные не подтверждают, что присутствие перстневидных клеток влияет на агрессивные свойства дискогезивной карциномы.

В группе пациентов с диффузным раком желудка гиперэкспрессия RhoA была ассоциирована с большей распространенностью опухолевого процесса и большей частотой метастазирования в лимфатических узлах в сравнении с группой меньшей экспрессии RhoA, однако различия статистически недостоверны (82% против 71%;  $p = 0,39$  и 41% против 32%;  $p = 0,52$ ). Гиперэкспрессия RTPRM при диффузном раке ассоциирована с большей распространённостью опухоли по индексу T (78% против 63%;  $p = 0,74$ ) и большей частотой метастазирования в лимфатические узлы (67% против 29%;  $p = 0,03$ ) в сравнении с группой меньшей экспрессии RTPRM. Наличие или отсутствие перстневидноклеточного компонента в опухоли не продемонстрировало никакой взаимосвязи со степенью экспрессии указанных маркеров при диффузном раке.

Далее был проведен анализ выживаемости в группе дискогезивных карцином в зависимости от уровня экспрессии иммуногистохимических маркеров. RTPRM имеет тенденцию к достоверному влиянию на общую выживаемость в группе больных с диффузным раком желудка, однако полученные различия статистически недостоверны. Медиана ОВ, 3-летняя выживаемость в группе диффузного рака составили при RTPRM-high 31,0 месяц, 28,6%, а в группе RTPRM-low - 58 месяцев, 60,1% ( $\chi^2 = 3,339$ ;  $p = 0,068$ ). В группе диффузного рака с RTPRM-high ни один пациент не пережил 5-летний срок. RhoA не оказывал достоверного влияния на ОВ у пациентов с диффузным раком желудка. Медиана

ОВ, 5-летняя выживаемость в группе диффузного рака составили при RhoA-high 41,0 месяц, 49,6%, а в группе RhoA-low – 53,0 месяца, 39,8% ( $\chi^2=0,284$ ;  $p=0,59$ ).

В Заключении автор лаконично представляет ключевые моменты каждого из разделов диссертации и подводит итоги своего научного исследования. Заключение построено логично в соответствии с результатами исследований других глав.

Выводы и практические рекомендации четко сформулированы, обоснованы и логично вытекают из результатов собственных исследований автора и полностью отражают суть поставленных задач.

Основные данные проведенного исследования опубликованы в научной печати, доложены на научных конференциях.

Существенных замечаний по диссертационной работе не выявлено.

### **Заключение**

Диссертационное исследование Торосьяна Р.О. «Дискогезивные карциномы желудка: клинико-морфологические особенности, результаты хирургического лечения, прогноз» является законченной, самостоятельной научно-квалификационной работой, выполненной на высоком научном и методическом уровне с использованием современных методов исследования, в которой на основании выполненных автором исследований и разработок осуществлено решение научной задачи по изучению клинико-морфологических и иммуногистохимических факторов, результатов хирургического и комбинированного лечения пациентов с дискогезивными карциномами желудка, что позволяет предложить дифференцированный подход в морфологической диагностике и лечении данной группы больных, имеющей важное клиническое значение для практикующих врачей-онкологов.

По своей актуальности, уровню и объему проведенных исследований, научной новизне полученных результатов и их практической значимости, способу решения поставленных задач диссертационная работа Торосьяна Р.О. полностью соответствует 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 ему ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям: 3.1.6. Онкология, лучевая терапия, 3.3.2. Патологическая анатомия.

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  
Заведующий отделом высокотехнологичной  
хирургии и хирургической эндоскопии  
ГБУЗ МКНЦ имени А.С. Логинова ДЗМ  
доктор медицинских наук  
(3.9.1. Хирургия в действующей номенклатуре)

/Израилов Р.Е./

13.10.2025

Подпись д.м.н. Израилова Р.Е. заверяю

Ученый секретарь  
ГБУЗ МКНЦ имени А.С. Логинова ДЗМ,  
кандидат медицинских наук



/Косачева Т.А./

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы»

Адрес: 111123, г. Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86, стр. 6.

Тел.: +7(495)304-30-39, mail: info@mknc.ru, www.mknc.ru