

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора биологических наук, профессора, ведущего научного сотрудника лаборатории биологических микрочипов Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта» Российской академии наук Наседкиной Татьяны Васильевны на диссертационную работу Бугаёва Владислава Евгеньевича «Забрюшинные неорганные лейомиосаркомы: молекулярно-генетические характеристики и клиничко-морфологические факторы прогноза», представленной на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – Онкология.

Актуальность темы исследования.

Диссертационная работа Бугаёва Владислава Евгеньевича посвящена актуальной теме в онкологии. Несмотря на значительный прогресс в лечении этого заболевания, достигнутый благодаря увеличению чувствительности диагностических процедур и совершенствованию хирургических методов лечения, смертность больных с забрюшинной лейомиосаркомой остается достаточно высокой. Показатели 5-летней выживаемости у больных с забрюшинными мягкоткаными опухолями составляют до 64% после выполнения радикальной резекции. В то же время одной из важных проблем является отсутствие рациональных подходов для персонализированной терапии этого заболевания.

За последнее время были достигнуты некоторые успехи в понимании молекулярного портрета мягкотканых сарком. Известно, что около 20-30% сарком мягких тканей имеют хромосомные перестройки, которые могут стать маркерами в диагностике и помочь в определении тактики лечения. Также выявлены соматические мутации в генах, ассоциированных с развитием опухолевого процесса. Согласно современным представлениям, забрюшинные лейомиосаркомы характеризуются значительной молекулярной гетерогенностью, и окончательно не определены молекулярные биомаркеры, способные в рутинной практике применяться для

стратификации больных на группы риска и возможного разделения подходов в терапии.

Актуальность исследования не вызывает сомнений в том числе и потому, что в последнее время в клиническую практику широко входят таргетные препараты, направленные на молекулярные мишени в опухолевых клетках, а также препараты из группы ингибиторов контрольных точек.

Степень обоснованности научных положений, сформулированных и изложенных в диссертации.

Достоверность полученных результатов основана на применении современных методик молекулярно-генетического анализа (таких как ИГХ, ПЦР и высокопроизводительное секвенирование (NGS)), что обеспечило достаточно высокий уровень диссертационной работы. Учитывая сложность анализа и редкую встречаемость опухоли, объем исследования полностью соответствует необходимому уровню. Автор провёл статистический анализ полученных результатов, правильно используя методы статистической обработки, выводы сделаны согласно поставленным перед исследованием задачам, по результатам исследований разработаны практические рекомендации.

Научная новизна исследования состоит в том, что в диссертации содержится решение актуальной задачи: оценка результатов хирургического лечения при забрюшинных лейомиосаркомах с учетом клинических и молекулярно-генетических факторов прогноза. Таким образом, работа представляет собой комплексное клинико-генетическое исследование. Изучены непосредственные и отдалённые результаты хирургического лечения забрюшинных неорганных лейомиосарком, определены клинико-морфологические факторы, определяющие долгосрочный прогноз. Ценность данной научной работы также состоит в проведении молекулярно-генетического профилирования забрюшинных лейомиосарком, выявлении

клинически значимых мутаций, определении частоты и прогностической значимости экспрессии PD-L1. Предложены практические рекомендации по определению групп пациентов с неблагоприятным прогнозом на основании молекулярно-генетических характеристик, что, в свою очередь, открывает перспективы для использования иммунотерапевтических и таргетных препаратов с целью улучшения отдалённых результатов лекарственного лечения.

Структура и содержание диссертации.

Диссертационная работы Бугаёва Владислава Евгеньевича построена по классическому принципу и изложена на 120 страницах. Работа состоит из введения, пяти глав, заключения, выводов, практических рекомендаций. Список литературы состоит из 152 источников, (14 отечественных и 138 зарубежных). В диссертации отсутствует заимствованный материал без ссылки на автора или источник заимствования, а также результаты научных работ, выполненных в соавторстве, без ссылок на соавторов. Работа иллюстрирована 43 рисунками и 18 таблицами. Для достижения поставленной цели автором поставлены и решены пять задач. Положения, выносимые на защиту, обосновывают концептуальную основу диссертации. Материалы диссертационных исследований изложены в полном объеме в 2 научных статьях в рецензируемых изданиях, рекомендованных перечнем ВАК при Минобрнауки России.

Во введении автор чётко отражает актуальность исследования, формулирует цели и задачи исследования.

Глава 1 посвящена обзору литературы, в котором отражены современные проблемы диагностики забрюшинных лейомиосарком, полноценно представлена информация о морфологических и молекулярно-генетических характеристиках опухоли. Обзор охватывает большой спектр

современной литературы и позволяет критически проанализировать современное состояние проблемы.

Глава 2, посвящённая описанию материалов и методов исследования, отражает высокую методическую ценность проведённой диссертационной работы, что подчеркивает достоверность полученных результатов.

Глава 3 посвящена описанию результатов хирургического лечения забрюшинных лейомиосарком. Данная глава полноценно иллюстрирована, подробно описаны принципы проводимых оперативных вмешательств,

В главе 4 автор исследования приводит результаты анализа частоты экспрессии PD-L1 в опухолевой ткани и определения её прогностической значимости. По объёму выполненной работы данное исследование является одним из крупнейших среди ранее опубликованных статей. Важной находкой в исследовании является определение достоверных различий в выживаемости в зависимости от PD-L1 статуса среди больных с лейомиосаркомами 2 степени злокачественности. Автором показано, что наличие экспрессии PD-L1 – нередкое явление для забрюшинных лейомиосарком, и этот факт, безусловно, имеет важное прикладное значение. В диссертационной работе также определена частота микросателлитно-нестабильных опухолей данной нозологии, ранее этот вопрос был практически не изучен.

Безусловно важной частью диссертационной работы является проведённый анализ мутационного профиля и сравнение частоты встречаемости мутаций в исследуемой группе с литературными данными. Автором представлены результаты по изучению влияния выявленных мутаций на общую и безрецидивную выживаемость. Показано, что при наличии некоторых соматических мутаций в генах PIK3CA и PDGFRA общая и безрецидивная выживаемость пациентов была ниже.

В главе 5 представлен подробный анализ выживаемости и определены клиничко-морфологические факторы прогноза. С использованием современных статистических методик автором корректно проведен однофакторный и многофакторный анализ по оценке прогностической

значимости клинико-морфологических факторов. В результате проведенного исследования показано, что из клинических факторов достоверное прогностическое значение имели только радикальность операции и степень злокачественности опухоли.

Рекомендации о целесообразности использования результатов исследования в практической деятельности.

Диссертационная работа Бугаёва В.Е. представляет большой интерес, как в научном плане, так и для практического здравоохранения. Изучение профиля мутаций в забрюшинных лейомиосаркомах, определения частоты выявления PD-L1-положительных опухолей и прогностической значимости PD-L1-статуса открывают перспективы для применения иммунотерапевтических препаратов, что в свою очередь позволит улучшить результаты лечения больных с местно-распространенной и метастатической формой забрюшинных лейомиосарком.

Однако, при детальном разборе диссертационной работы возникли некоторые вопросы: 1) в главе, посвященной молекулярно-генетическому анализу опухолей, не указано, проводился ли анализ герминальной или соматической природы выявленных мутаций, поскольку в исследуемом материале априори присутствовали мутации обоих типов; 2) автором описано большое количество синонимичных замен в исследованных генах, которые, как известно, не приводят к изменениям структуры белка. Желательно было бы обсудить, каким образом может проявляться клиническое значение таких генетических вариантов?

Указанные замечания не носят принципиального характера и не снижают высокую научную и практическую ценность диссертационной работы.

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Бугаёва Владислава Евгеньевича «Забрюшинные неорганные лейомиосаркомы: молекулярно-генетические характеристики и клинико-морфологические факторы прогноза» является законченной научно-исследовательской работой, выполненной на высоком методическом уровне. По своей актуальности, научной новизне и практической значимости результаты диссертация Бугаёва Владислава Евгеньевича соответствует требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013г. (в редакции постановлений Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016г. №335, от 2 августа 2016г. №748, от 29 мая 2017г. №650, от 28 августа 2017г. №1024 и от 01 октября 2018г. №1168), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а её автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – Онкология.

Ведущий научный сотрудник лаборатории биологических микрочипов ФГБУН «Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта» Российской академии наук, доктор биологических наук, профессор

Наседкина Татьяна Васильевна

28.09.2020

Подпись Наседкиной Т.В. заверяю:

Ученый секретарь ФГБУН «Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта» Российской академии наук, кандидат ветеринарных наук

Бочаров Александр Анатольевич

119991, г. Москва, ул. Вавилова, д. 32.

e-mail: isinfo@eimb.ru

телефон: 8(499)135-23-11

