

## ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора РАН, заведующего онкологическим отделением противоопухолевой лекарственной терапии (с дневным стационаром) федерального государственного бюджетного учреждения «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента Российской Федерации Носова Дмитрия Александровича на диссертацию Данишевич Анастасии Михайловны «Изучение фено-генотипических характеристик спорадического и наследственного рака желудка у пациентов российской популяции», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.6. Онкология, лучевая терапия, 1.5.7. Генетика.

### Актуальность темы диссертационного исследования

В структуре заболеваемости и смертности из года в год рак желудка (РЖ) неизменно занимает лидирующие позиции, отличаясь поздней выявляемостью и зачастую неблагоприятным прогнозом. В настоящее время при лечении РЖ применяется ограниченный арсенал лекарственных средств, индивидуализированное лечение с использованием таргетной и иммунотерапии показано исключительно на продвинутых стадиях. В связи с этим поиск новых молекулярных маркеров, определяющих прогноз заболевания и эффективность лечения на основе передовых методов лекарственной терапии, при РЖ весьма актуален. На сегодняшний день известно, что РЖ представлен спорадическими и наследственными формами, таким образом, в рамках поиска прогностических и предиктивных молекулярных маркеров, фокус исследований направлен на выявление соматических и герминальных мутаций.

Молекулярные нарушения в опухоли при РЖ описаны в многочисленных работах, часть из которых направлены на разработку молекулярной классификации РЖ. Наиболее значимыми из них стали исследования Европейской группой по созданию атласа генома рака (The Cancer Genome Atlas, TCGA) и Азиатской группы по исследованию рака (Asian Cancer Research Group, ACRG). По результатам этих исследований было выделено по 4 молекулярных подтипа РЖ, среди которых наибольшим клиническим и научным потенциалом отличались микросателлитно нестабильный и Эпштейн-Барр-ассоциированный РЖ. Особенностью этих подтипов РЖ стал лучший прогноз и чувствительность к препаратам иммунотерапии за счет многочисленных молекулярно-генетических изменений, приводящих к иммуногенности опухоли. Также были выявлены соматические мутации в ряде генов, наблюдаемых при других злокачественных новообразованиях, которые на сегодняшний день являются клинически значимыми маркерами для принятия решения о применении персонализированного лекарственного лечения или имеют такой потенциал. Среди них клинический интерес несут мутации в генах *KRAS*, *BRAF*, *PIK3CA*, частота и статус которых

при РЖ, в том числе при наличии микросателлитной нестабильности и вируса Эпштейн-Барр, у пациентов из России на сегодняшний день не определены.

Герминальные мутации обуславливают развитие наследственных форм РЖ в 1-3% всех случаев злокачественных новообразований желудка и являются средством персонализации тактики лечения и профилактики РЖ. По данным литературных источников РЖ может возникать в составе многочисленных наследственных опухолевых синдромов, таких как наследственный диффузный рак желудка, синдром Линча, *TP53*-ассоциированный наследственный опухолевый синдром и др. Известно, что каждый конкретный опухолевый синдром отличается различной степенью пенетрантности и спектром возможных вторых первичных опухолей, что имеет важное значение для разработки тактики лечения, ранней диагностики и профилактики рака в группе высокого наследственного-обусловленного онкологического риска. Ранее в России представлены малочисленные публикации с оценкой спектра молекулярных нарушений в группе пациентов с подозрением на наличие наследственной патологии, что определяет актуальность исследований данного направления.

Учитывая приведенные аспекты и факт отсутствия единых рекомендаций по молекулярно-генетической диагностике и медико-генетическому консультированию при РЖ в нашей стране, высокая актуальность диссертационной работы Данишевич Анастасии Михайловны, посвященная изучению фено-генотипических характеристик спорадического и наследственного рака желудка у пациентов российской популяции, не вызывает сомнений.

### **Научная новизна исследования**

В ходе исследования большого объема клинических данных и биологических образцов больных РЖ из российской популяции автором установлена частота и охарактеризованы клинические особенности Эпштейн - Барр - ассоциированных и микросателлитно нестабильных форм РЖ, определены клинические характеристики и прогностическое значение этих подтипов. Также, с учетом статуса микросателлитной нестабильности и вируса Эпштейн-Барр в опухоли, оценена частота соматических мутаций в «горячих» точках генов *KRAS*, *BRAF*, *PIK3CA*. По результатам генотипирования герминальной ДНК больных РЖ с подозрением на генетически-обусловленную патологию описаны частота и спектр наследственных форм РЖ, выявлены ранее незарегистрированные клинически значимые герминальные варианты в генах наследственных опухолевых синдромов, ассоциированных с РЖ. Обращает на себя внимание высокая частота герминальных мутаций в генах системы репарации неправильно спаренных оснований и системы репарации путем гомологической рекомбинации у пациентов из России, что прибавляет значимости полученным результатам, так как такие нарушения имеют ключевое значение при назначении препаратов таргетной и иммунотерапии.

## **Обоснованность и достоверность полученных результатов, обоснованность выводов и практических рекомендаций**

Диссертационное исследование спроектировано и организовано на высоком научно-методическом уровне и достаточном по объему клиническом материале, который включил данные генотипирования биологических образцов от 310 больных РЖ. Для ДНК-диагностики применены современные методы молекулярно-генетического тестирования, интерпретация полученных данных проведена согласно актуальным рекомендациям. Статистическая обработка полученных данных выполнена с помощью современных методов математической статистики, в соответствии с чем, достаточность полученных результатов и сделанных выводов не вызывает сомнений. Все результаты статистического анализа подробно интерпретированы.

Достоверность полученных результатов, сформулированных научных положений, выводов и рекомендаций обеспечивается соблюдением в диссертации всех условий доказательности научной работы. Результаты проведенного исследования вносят значимый вклад в разработку методов персонализации лечения и профилактики РЖ, открывают перспективы стратификации больных этой группы пациентов с учетом молекулярных характеристик опухоли и генотипа пациента. Детальный анализ полученных результатов позволяет утверждать, что выводы и положения диссертации экспериментально обоснованы. Научные положения, выводы и практические рекомендации логически вытекают из содержания диссертации, и представляют наиболее значимые обобщенные результаты исследования. Выводы диссертационной работы полностью соответствуют поставленным задачам.

## **Структура и содержание диссертации**

Диссертация имеет традиционную структуру, изложена на 117 страницах и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, 2 глав посвященных результатам исследования, состоящих из подразделов, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка цитируемой литературы, содержащего 217 источников. Работа иллюстрирована 15 таблицами и 19 рисунками. Текст диссертации написан хорошим литературным языком, содержание всех разделов соответствует заглавиям и отражает этапы проведения исследования.

В разделе «Введение» в четко структурированном виде сформулирована основная концепция диссертационной работы, определены актуальность, задачи исследования, его научная новизна и значимость.

В главе «Обзор литературы» представлен анализ современной литературы по изучаемому вопросу, полностью обоснована целесообразность изучения фено-генотипических характеристик РЖ в России с акцентом внимания на микросателлитно нестабильный и Эпштейн-Барр-ассоциированный подтипы, раскрыта необходимость установления частоты соматических мутаций в генах *KRAS*, *NRAS*, *BRAF* и исследование структуры наследственных форм РЖ.

В разделе «Материалы и методы» подробно описаны материалы и методы исследования, методы статистического анализа, дизайн исследования представлен схематически.

Собственные результаты изложены диссертантом в 3 и 4 главах.

В третьей главе представлены результаты изучения фено-генетических характеристик спорадического РЖ, глава состоит из 3 подглав, каждая из которых заканчивается обсуждением полученных результатов. В ходе исследования установлено, что частота Эпштейн-Барр-ассоциированного РЖ составила 8,2 %, и, в отличие от микросателлитно стабильного Эпштейн-Барр-негативного РЖ, этот подтип характеризовался лучшим прогнозом ( $p < 0,01$ ) с наилучшими показателями общей 8-летней выживаемости - 91,7 %. Микросателлитно нестабильный статус опухоли обнаружен в 13,2 % ( $n = 21/159$ ) достоверно чаще в возрастной группе старше 50 лет ( $p < 0,01$ ). Эпштейн – Барр – ассоциированный и микросателлитно нестабильный подтип были взаимоисключающими. Частота клинически значимых вариантов в «горячих» точках генов *KRAS* и *PIK3CA* составила 7,5 % и 2,5 % соответственно, мутаций в кодонах 597–601 гена *BRAF* не выявлено. При микросателлитно нестабильном РЖ доля клинически значимых вариантов в генах *KRAS* и *PIK3CA* составила 19,0 % и 33,3 %; при Эпштейн – Барр – ассоциированном подтипе выявлено 0% и 7,7 % вариантов соответственно. В 19,0 % (4/21) образцов РЖ с микросателлитной нестабильностью выявлено сочетание вариантов генов *KRAS* и *PIK3CA*.

В четвертой главе автором представлены результаты изучения фено-генотипических характеристик наследственного рака желудка, доля которого в группе больных РЖ с подозрением на наследственную патологию составила 8,6%. Наследственно-обусловленный РЖ был выявлен в составе синдрома наследственного рака молочной железы и яичников (гены *BRCA1/2*), синдрома Линча (гены *MLH1* и *MSH2*), *TP53*-ассоциированного опухолевого синдрома (ген *TP53*), синдрома наследственного диффузного рака желудка (ген *CDH1*) и Ли-Фраумени-подобного синдрома (ген *CHEK2*). В совокупности у 15,2 % пациентов выявлен 21 клинически значимый вариант нуклеотидной последовательности в генах, ассоциированных с наследственными опухолевыми синдромами, в гетерозиготной форме, среди которых 66,7 % мутаций диагностировано в генах системы репарации путем гомологичной рекомбинации и в генах системы репарации неспаренных оснований.

Исследованные подгруппы пациентов подробно описаны с учетом основных клинических характеристик. Главы наполнены таблицами, рисунками и схемами, которые упрощают восприятие информации, материал изложен понятным языком.

В разделе «Заключение» основные результаты диссертационной работы обобщаются и сравниваются с данными литературы. Выводы и практические рекомендации четко сформулированы и строго аргументированы, логически следуют из результатов и соответствуют поставленным задачам.

В целом диссертационная работа может рассматриваться как полноценно оформленный, законченный научный труд, имеющий несомненное научно-практическое значение.

Автореферат оформлен в соответствии с современным требованиям и отражает основные положения диссертации. Основные положения диссертационной работы Данишевич А.М. отражены в 8 публикациях, из которых 3 в списке журналов, рекомендуемых ВАК Минобрнауки России по специальностям 3.1.6. Онкология, лучевая терапия, 1.5.7. Генетика.

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

Полученные результаты исследования позволили автору обозначить клиническую целесообразность и сформулировать практические рекомендации по диагностике статуса микросателлитной нестабильности и вируса Эпштейн-Барр в опухолевой ткани при РЖ, медико-генетическому консультированию и ДНК-диагностике больных при подозрении на наследственной-обусловленный РЖ. Полученные данные внедрены в клиническую практику и обучающий процесс врачей ординаторов, врачей-генетиков, врачей-лабораторных генетиков в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (акт внедрения от 06.06.2024 г).

В целом, результаты диссертационной работы Данишевич А.М. позволяют расширить подходы к персонализации противоопухолевой терапии РЖ в России. Разумное использование биомаркеров сможет повысить процент одобрения онкологических препаратов, которые только начинают клиническую разработку или для которых прорабатываются дополнительные индикации за счет обогащения популяции групп испытуемых. Также полученные результаты внесут вклад в увеличение частоты выявления наследственно-обусловленного РЖ, раскроют возможности усовершенствования алгоритма вторичной профилактики злокачественных новообразований у носителей герминальных мутаций в генах наследственных опухолевых синдромов, а также позволят формировать группу высокого онкологического риска, что в конечном счете отразится на заболеваемости и качестве жизни данной группы пациентов.

