

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора, заведующей отделом онкоморфологии МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ» радиологии» Минздрава России
Волченко Надежды Николаевны на диссертационную работу Торосьяна Рафаэля Оганесовича «Дискогезивные карциномы желудка: клинико-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 является 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.

Рак желудка — это гетерогенная группа злокачественных эпителиальных опухолей. На сегодняшний день предложено множество различных классификаций рака желудка, но в клинической практике 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, дискогезивный, смешанные и редкие карциномы. В классификации P. Lauren (1965 года) три основных подтипа: кишечный (интестинальный), диффузный и смешанный. 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.

Считается, что перстневидноклеточный рак относится 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 части публикаций 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 обладают более благоприятным прогнозом, а опухоли, содержащие меньшее количество перстневидных клеток, обладают более агрессивным течением опухолевого процесса и плохим прогнозом.

Изучение новых морфологических факторов прогноза рака желудка представляет интерес в связи с гетерогенностью отдаленных результатов у пациентов, схожих по уже принятым в практике клинко-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 данных литературы касательно их изучения при раке желудка, гистологической и молекулярно-генетической гетерогенностью дискогезивных карцином, а также противоречивыми данными по лечению и прогнозу дискогезивных карцином диссертантом поставлена цель оценить прогностические и клинко-морфологические факторы дискогезивных карцином желудка для разработки прогностической модели и выбора оптимального метода лечения больных.

Научная новизна

Научная новизна диссертационной работы Торосяна Р.О. не вызывает сомнений. На большом клинческом материале изучены клинко-морфологические и иммуногистохимические особенности дискогезивных карцином желудка.

В данном исследовании оценивается общая выживаемость, прогностические и клинко-морфологические факторы, которые ранее не использовались 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 Торосяна Р.О. основана на достаточном по объему клинческом материале, включающем в себя выборки из 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 Торосяну 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 Торосяна 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 стиле 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 перстневидноклеточной и дискогезивной карциномы. Автор цитирует современные классификации РЖ и дифференцирует их по частоте встречаемости и результатам лечения. Обзор написан хорошим языком, легко читается.

Во второй главе представлены общая характеристика обследованных больных, основные методы исследования, принципы статистической обработки полученных данных. 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.

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.

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.

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. При проведении анализа выживаемости статистически значимых различий также выявлено не было между группой местно-распространенного перстневидноклеточного и неперстневидноклеточного рака.

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 стадии 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 - 3,3% (4/120) случаев при диффузном раке, 11,2% (28/251) при кишечном раке, 7,3% (7/97) 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 исследовании более 90% перстневидных клеток наблюдалось лишь в 1,3% случаев всех случаев РЖ и у 5,5% больных диффузным типом РЖ. Не выявлено достоверных различий в отдаленных результатах в зависимости от доли перстневидных клеток в диффузном РЖ, хотя показатели 5-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 исследовании автор объясняет еще 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 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%.

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 оценка выживаемости в зависимости от количества перстневидных клеток среди больных с одинаковой глубиной инвазии опухоли не выявила различий в показателях 5-ОВ. Полученные диссертантом 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.

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%. В группе диффузного рака с RTPRM-high ни один пациент не пережил 5-летний срок. RhoA не оказывал достоверного влияния на ОВ у пациентов

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%.

В «Заключение» 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 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.

Замечания и вопросы по диссертационной работе:

- С чем связан высокий процент неклассифицируемых опухолей – 16,1%?
- Смущает высокий процент экспрессии PD-L1: – от 27,3% при смешанной карциноме до 42,3% при диффузном типе рака.
- Непонятно, почему при подсчёте tumor budding взяты разные критические пороги: 12 при недиффузном и 35 при диффузном раке. Как объяснить, что при дискогезивной карциноме имеется обратная зависимость от плотности почкования? И что такое tumor budding при диффузном раке?
- Практические рекомендации излишне скромные. Вместе с тем необходимость исследования молекулярно-генетического профиля не доказана в диссертационной работе.
- В списке литературы практически нет отечественных работ.

Заключение

Диссертационное исследование Торосьяна Р.О. «Дискогезивные карциномы желудка: клиничко-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 клиничко-морфологических и иммуногистохимических факторов, результатов хирургического и комбинированного лечения пациентов с дискогезивными карциномами желудка, что позволяют предложить дифференцированный подход в морфологической диагностике и лечении данной группы больных, имеющей важное клиничское значение для практикующих врачей-онкологов.

По своей актуальности, уровню и объёму 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

Заведующая отделом онкоморфологии МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России (3.1.6. Онкология, лучевая терапия в действующей номенклатуре научных специальностей)

Волченко Надежда Николаевна

03.10.2025

Подпись д.м.н. Волченко Н.Н. заверяю

Ученый секретарь

ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России

Кандидат биологических наук



Жарова Елена Петровна

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
125284, г. Москва, 2-ой Боткинский проезд, д. 3,
8-495-945-80-20, e-mail: mnioi@mail.ru
Официальный сайт: <https://www.mnioi.ru/>