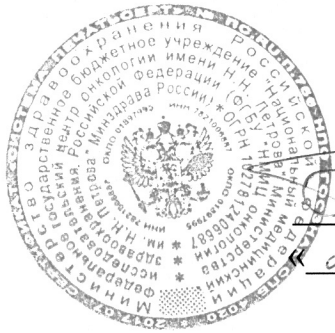
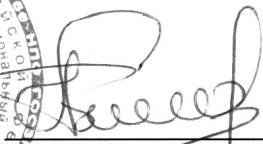


УТВЕРЖДАЮ

Директор ФГБУ «НМИЦ
онкологии им. Н. Н. Петрова»
Минздрава России
д.м.н., проф.




А.М. Беляев
« 28 » сентября 2020 г.

ОТЗЫВ

ведущей организации – федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации на диссертационную работу Бугаёва Владислава Евгеньевича **«Забрюшинные неорганные лейомиосаркомы: молекулярно-генетические характеристики и клиничко-морфологические факторы прогноза»**, представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология

Актуальность исследования

Забрюшинные лейомиосаркомы представляют собой относительно редкую категорию опухолей, которая отличается плохим прогнозом и ограниченными возможностями терапии. Основным методом лечения данного типа сарком мягких тканей является хирургический. Степень радикальности операции влияет на длительность безрецидивного периода, однако полное удаление опухоли бывает сложно выполнимо из-за инвазивного характера роста новообразований с частым вовлечением близлежащих органов и крупных сосудов. Эффективность других лечебных подходов, таких как лучевая или химиотерапия в неоадьювантном и адьювантном режиме, невысока или недостаточно изучена, при этом спектр применяемых химиопрепаратов включает всего несколько цитостатиков (доксорубицин, ифосфамид, дакарбазин). Большим достижением в лечении некоторых типов эпителиальных опухолей стало внедрение принципиально нового подхода – иммунотерапии с использованием ингибиторов контрольных точек иммунного ответа, однако возможности их использования при мягкотканых саркомах пока не оценены. Изучение

новых терапевтических опций для сарком осложняется тем, что, как правило, клинические исследования включают одновременно несколько гистологических разновидностей сарком, которые могут сильно отличаться по биологическим свойствам. Помимо этого, имеющиеся сведения о молекулярно-генетических профилях лейомиосарком достаточно ограничены и до сих пор не позволили обнаружить универсальных драйверных событий или клинически значимых биомаркеров. Таким образом, углублённый анализ отдельных редких разновидностей сарком представляется необходимым для улучшения результатов их лечения и поиска новых терапевтических подходов.

Диссертационная работа Бугаёва В.Е. представляет собой подробный анализ клинико-морфологических и отдельных молекулярных характеристик лейомиосарком, локализующихся в забрюшинном пространстве, и их ассоциаций с показателями безрецидивной и общей выживаемости. Данная тема является актуальной для онкологической науки и клинической практики.

Связь работы с планами соответствующих отраслей науки и народного хозяйства

Работа согласуется со Стратегией научно-технологического развития Российской Федерации, в частности с её пунктом «Переход к персонализированной медицине, высокотехнологичному здравоохранению и технологиям здоровьесбережения, в том числе за счет рационального применения лекарственных препаратов (прежде всего антибактериальных)», так как предусматривает анализ молекулярно-генетических параметров, потенциально связанных с ответом на иммунотерапию, а также поиск новых молекулярных детерминант лейомиосарком, которые могут послужить мишенями для таргетной терапии.

Научная новизна исследования, полученных результатов и выводов

Достоинством работы является подробный анализ большой по объёму выборки редкого типа опухолей. Автором исчерпывающим образом охарактеризованы особенности клинического течения, характер рецидивирования, непосредственные и отдалённые результаты хирургического лечения, а также клинико-морфологические факторы прогноза забрюшинных неорганных лейомиосарком. Получены новые данные о встречаемости в этой категории опухолей потенциальных маркеров ответа на ингибиторы контрольных точек иммунного ответа – позитивной белковой экспрессии гена PD-L1 и феномена микросателлитной

нестабильности. Впервые на группе значительного объема продемонстрировано, что высокая микросателлитная нестабильность для лейомиосарком не характерна. Обнаружено, что присутствие экспрессии PD-L1 в лейомиосаркомах 2 степени злокачественности сопряжено со сниженной общей продолжительностью жизни. Охарактеризован мутационный статус нескольких онкоассоциированных генов.

Значимость результатов для науки и практики

Результаты работы имеют непосредственное практическое значение. Автором исследованы возможности улучшения результатов хирургического лечения забрюшинных лейомиосарком и показана целесообразность выполнения комбинированных операций при местно-распространённых формах опухолевого процесса. Определены факторы (степень злокачественности новообразования и радикальность операции), определяющие долгосрочный прогноз, которые необходимо учитывать при планировании терапии. Продемонстрирована существенная частота позитивной экспрессии белка PD-L1 (24%), что может рассматриваться как одно из оснований для испытания средств иммунотерапии при лейомиосаркомах.

Результаты диссертационного исследования Бугаёва В.Е. позволяют дополнить существующие на сегодняшний день знания о клинических, молекулярных особенностях и потенциальных биомаркерах забрюшинных лейомиосарком.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

Результаты диссертации, касающиеся планирования и объема хирургического лечения забрюшинных лейомиосарком, следует использовать в клинических центрах, занимающихся лечением этой редкой патологии. Информация о присутствии экспрессии PD-L1 в определённой доле лейомиосарком служит аргументом в пользу организации клинических исследований иммунотерапии при данной нозологии, и сопоставления уровня экспрессии PD-L1 с эффектом терапии. Ввиду редкости забрюшинных лейомиосарком, такие исследования могут быть организованы только при одновременном участии нескольких крупных онкологических клиник. Автору рекомендуется продолжить изучение мутационных профилей лейомиосарком и, в частности, уточнить частоту соматических мутаций в гене PIK3CA.

Оценка содержания диссертации

Диссертационная работа Бугаёва В.Е. построена по традиционному принципу и содержит все необходимые разделы: введение, обзор литературы, материалы и методы, результаты, заключение, выводы, практические рекомендации, а также список литературы, включающий 152 зарубежных и отечественных источников.

Во введении кратко описана актуальность проблемы и обоснованы цели и задачи исследования, в число которых вошли: (1) изучение особенностей течения забрюшинных неорганных лейомиосарком; (2) оценка отдалённых результатов хирургического лечения; (3) определение оптимального объема хирургического вмешательства в зависимости от разных клинических параметров; (4) изучение молекулярно-генетического профиля и иммуногистохимических маркеров; (5) анализ прогностической значимости всех изученных параметров.

Литературный обзор выполнен на хорошем уровне и состоит из 6 основных разделов, посвящённых общей характеристике частоты и структуры забрюшинных лейомиосарком, их месту в классификации сарком мягких тканей, клинико-диагностическим и молекулярно-генетическим характеристикам изучаемых опухолей, основным принципам терапии и известным прогностическим факторам.

Глава «Материалы и методы» содержит краткое описание использованных в работе методик, включая секвенирование нового поколения (Next generation sequencing, NGS), иммуногистохимическое исследование, ПЦР-тестирование статуса микросателлитной нестабильности с помощью общепринятой панели маркеров, а также принципы статистической обработки данных.

В следующих трёх главах представлены результаты собственных исследований автора. Первая из них посвящена тщательному и подробному описательному анализу результатов хирургического лечения группы из 64 лейомиосарком забрюшинного пространства. В частности, проанализированы характер операции в зависимости от локализации и размера первичной и рецидивной опухоли, структура и частота осложнений, структура рецидивов заболевания. Особое внимание автор уделяет факторам, влияющим на возможность радикального удаления сарком, и особенностям комбинированных операций с резекцией близлежащих органов и сосудов. Во второй главе рассматриваются результаты молекулярно-генетического и иммуногистохимического (ИГХ) тестирования. При помощи ИГХ была установлена частота позитивной экспрессии PD-L1 – потенциального маркера ответа на иммунотерапию, которая составила 10/41 (24%), причём в

3 случаях белок PD-L1 присутствовал в более чем 30% клеток. Ещё один молекулярный параметр, связанный с эффектом иммунотерапии - высокий уровень микросателлитной нестабильности, в исследуемой выборке лейомиосарком обнаружен не был. При помощи таргетной панели для NGS, включающей 12 онкоассоциированных генов, были проанализированы образцы опухолевой ДНК от 15 пациентов. Анализ данных секвенирования содержит ряд погрешностей. Так, в тексте употребляется термин «соматические мутации» (напр., с. 72), между тем не сказано, как проводилась и проводилась ли вообще дифференциация между наследственными и соматическими вариантами. Подавляющее большинство обнаруженных вариантов, судя по представленным в таблице 12 данным, относится к наследственным, а не соматическим событиям, а профили мутаций, которые описывает и анализирует автор, по-видимому представляют собой смесь наследственных и соматических вариантов, и, строго говоря, не отражают молекулярный портрет опухоли. С учетом этого, а также того, что было проанализировано всего 12 генов, некорректным является подсчет среднего количества (соматических) мутаций на образец и сравнение полученных значений с результатами других исследований (рис. 25, стр. 68). В таблице 12 автор приводит частоты альтернативных аллелей (MAF), характеризующие встречаемость конститутивных (germ-line) вариантов в популяции. Указанная информация не имеет отношения к вероятности возникновения данных мутаций в опухолевой ткани, поэтому необоснованными являются рассуждения автора о том, что частота некоторых выявленных им мутаций была значительно выше, чем в литературных данных (стр. 72). Также представляется не вполне адекватным выполненный в группе из 15 больных анализ выживаемости в зависимости от генотипов по обнаруженным частым полиморфным вариантам (таблица 13), и сделанные на его основе заключения.

Третья посвящённая результатам исследования глава содержит данные о выживаемости и выявленных клинико-морфологических прогностических факторах. Автором установлено, что среди проанализированных параметров на прогноз влияют степень злокачественности новообразования и радикальность хирургического лечения.

В разделе «Заключение» автор суммирует и обсуждает полученные данные.

В диссертационной работе Бугаёва В.Е. четко определена цель, и выполнены поставленные задачи. На основе полученных результатов автор формулирует восемь выводов. Автореферат на диссертационную работу хорошо отражает содержание диссертации. Основные результаты работы

опубликованы в отечественных журналах, а также докладывались на различных конференциях.

Замечания

Диссертация Бугаёва В.Е. производит хорошее впечатление благодаря ясности и логичности изложения, тщательности анализа данных. Литературный обзор в достаточной степени охватывает рассматриваемую проблему, результаты исследования представлены четко и лаконично, их обсуждение проводится на достойном уровне.

По диссертационной работе имеется ряд замечаний:

1) Из таблицы 17, посвящённой анализу прогностической значимости различных клинико-морфологических факторов, следует, что помимо степени злокачественности и радикальности операции, на прогноз может оказывать влияние возраст пациентов ($p=0.009$), между тем автор никак не комментирует этот результат.

2) При анализе результатов таргетного секвенирования опухолевой ДНК не указано, какие из обнаруженных вариантов являются наследственными, а какие соматическими. Не обосновано включение в анализ вероятно непатогенных частых синонимичных и интронных вариантов. Вывод 8 и рекомендацию 3, касающиеся влияния мутаций PIK3CA и PDGFRA на выживаемость, нельзя считать обоснованными из-за малого числа наблюдений и широких границ доверительного интервала полученных значений отношений рисков.

Приведенные замечания не отменяют научной и практической значимости результатов диссертации.

Заключение

Диссертационное исследование Владислава Евгеньевича Бугаёва «Забрюшинные неорганные лейомиосаркомы: молекулярно-генетические характеристики и клинико-морфологические факторы прогноза», представленная на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности: 14.01.12 – онкология, является самостоятельным, законченным научным исследованием. По научному уровню, актуальности и новизне диссертационная работа соответствует требованиям пункта 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013 года в редакции с изменениями, утвержденными постановлением Правительства Российской Федерации №1024 от 01 октября 2018 года, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата

