

Отзыв официального оппонента

на диссертацию Олюшиной Екатерины Максимовны на тему «Связь феномена микросателлитной нестабильности с интратуморальной лимфоидной инфильтрацией, PD-L1-статусом и суррогатным маркером HPV-инфекции в карциномах уrogenитальной зоны», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям: 3.3.2. – патологическая анатомия; 3.1.6. – онкология, лучевая терапия

Актуальность темы

Онкологические заболевания остаются одними из основных в структуре причин смертности населения. Отмечено, что применение стандартных подходов к лечению в виде оперативного вмешательства в сочетании с адъювантной химиотерапией в некоторых случаях не позволяет получить ожидаемый положительный эффект, а также может привести к снижению общей продолжительности жизни части пациентов.

Развитие методов молекулярной диагностики позволило выявить группу пациентов с опухолями, имеющими особый молекулярный профиль, а именно наличие дефекта системы репарации неспаренных нуклеотидов ДНК (dMMR/MSI-H). По данным литературы dMMR/MSI-H может встречаться практически в любой солидной опухоли. Большая часть MMR-дефицитных опухолей являются чувствительными к блокаде молекул контрольных точек вне зависимости от локализации новообразований. Это позволило Росздравнадзору в 2019 г. зарегистрировать анти-PD1-препарат для лечения любой солидной опухоли с dMMR/MSI-H. В связи с чем, исследование dMMR/MSI-H кроме прогностического, имеет и важное предиктивное значение для большинства солидных опухолей, так как дает возможность рассмотреть варианты персонализированного подхода к лечению с назначением иммунотерапии, в частности подобное лечение может быть рекомендовано как эффективное и безопасное, пациентам с карциномой мочевого пузыря и шейки матки.

Таким образом, тема диссертационного исследования Олюшиной Екатерины Максимовны, посвященная изучению предикторов иммунотерапии в карциномах уrogenитальной зоны, представляется крайне актуальной.

Достоверность и новизна результатов диссертации

Достоверность и обоснованность научных положений, выводов и практических рекомендаций, содержащихся в диссертации, определяются достаточным объемом и репрезентативностью выборки (81 пациент), а также спектром выбранных иммуногистохимических и молекулярно-генетических маркеров. Иммуногистохимическое исследование системы

MMR проведено на достаточном объеме материала, репрезентативных фрагментах опухоли, с учетом реакции во внутреннем контроле, что уменьшает вероятность ложноотрицательного и ложноположительного результата при гетерогенности опухоли. Результаты диссертационной работы проиллюстрированы рисунками хорошего качества, а также представлены в таблицах и на графиках, что облегчает восприятие материала.

Автор применяет адекватные методы статистической обработки полученных данных. Уровень значимости *p*-value для всех исследований был принят на уровне 0,05.

Научная новизна диссертационной работы не вызывает сомнений. Автором разработан оригинальный алгоритм исследования операционного материала рака мочевого пузыря и шейки матки при проведении патоморфологического исследования для выбора тактики лечения данных карцином.

Автором впервые на выборке опухолей пациентов российской популяции охарактеризованы связи между клинико-морфологическими характеристиками карцином мочевого пузыря и шейки матки, уровнем экспрессии PD-L1, белков MMR-системы и p16, а также лимфоидной инфильтрацией и мутационным статусом гена *FGFR3*.

Диссертантом установлена частота встречаемости феномена MSI/dMMR в раке мочевого пузыря (2,5%) и раке шейки матки (4,9%) на российской выборке, что позволило доказать незначительную распространенность данного явления в российской популяции, а также подтвердило, что иммуногистохимическая гетерогенность белков системы репарации ДНК, описанная на образцах колоректального рака и рака эндометрия, характерна и для карцином шейки матки.

Автором были получены важные для практической работы данные, показывающие, что при негативном PD-L1-статусе уротелиальной карциномы мочевого пузыря, диагностированном на основании близких к пороговым значениям CPS или IC, целесообразно провести дополнительное исследование с другим клоном с учетом того, какой иммунотерапевтический препарат планируется для лечения.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Диссертационное исследование Олюшиной Е.М. выполнена с использованием современных методологических подходов, полностью отвечает поставленным в работе целям и задачам, дополняет представления об особенностях экспрессии предиктивных маркеров в исследуемых карциномах. В работе использовались такие методы как морфологический анализ, иммуногистохимический и молекулярно-генетический метод,

математический анализ полученных данных. Цель исследования, выводы и практические рекомендации четко и ясно сформулированы. Научные положения, представленные в диссертации, строго базируются на результатах, полученных автором, логично вытекают из них, аргументированы, полностью отражают содержание диссертации.

Ценность для науки и практики результатов работы

Результаты диссертационного исследования Олюшиной Е.М. уточняют и углубляют имеющиеся сведения об биологических маркерах, отражающих молекулярно-генетические механизмы взаимодействия иммунной системы организма и опухоли. Разработанный автором алгоритм патологоанатомического исследования при раке мочевого пузыря и шейки матки полезен для практической работы врачей-патологоанатомов и онкологов с целью оптимизации определения предиктивных биологических характеристик рака мочевого пузыря и шейки матки, влияющих на тактику лечения.

Подтверждение опубликования основных результатов диссертации в научной печати

Основные положения диссертационного исследования представлены в 9 печатных работах, опубликованы в рецензируемых периодических изданиях, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, и в журналах, индексируемых в международных базах цитирования. Результаты диссертационной работы изложены в достаточном объеме.

Структура и содержание диссертации

Диссертация построена по стандартному образцу. Текст диссертации состоит из введения и 4 глав: обзора литератур, материалов и методов, результатов исследования, обсуждения результатов, а также заключения, выводов, практических рекомендаций, перспектив дальнейшей разработки темы, списка сокращений и списка литературы. Объем текста составляет 238 страниц, содержит 83 рисунка и 51 таблицу. Указатель литературы содержит 309 литературных источников.

Введение раскрывает актуальность выбранной автором темы. Цель и задачи диссертационного исследования сформулированы четко. Научная новизна, практическая значимость и выводы логично вытекают из результатов собственных исследований.

Обзор литературы подробный и обстоятельный, что свидетельствует о достаточной информированности автора об изученном вопросе.

Глава «Материалы и методы» представляет собой изложение всех используемых в исследовании методов, подробную характеристику образцов опухолей. Тщательно описаны методики оценки иммуногистохимических маркеров, приведены соответствующие иллюстрации.

Глава «Результаты исследования» содержит основную часть работы, в главе представлены результаты оценки исследуемых биологических маркеров, их сопоставление с морфологическими параметрами опухолей, приведены иллюстрирующие результаты работы микрофотографии, облегчающие восприятие статистического анализа графики и таблицы, описаны уровни значимости полученных статистических различий.

В главе «Обсуждение результатов» автор приводит объяснение, обобщение и сравнение собственных результатов с опубликованными данными других авторов.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Автореферат в полной мере соответствует основному содержанию диссертационного исследования, написан грамотным языком. Содержание автореферата и печатных работ соответствуют материалам диссертации. Результаты работы доложены автором на научных конференциях, что подчеркивает интерес научного сообщества к теме диссертации.

Замечания по работе

В тексте имеется ряд редакционных недочетов и опечаток. Тем не менее, отмеченные недостатки не снижают высокого качества исследования, не носят принципиального характера и не влияют на общую положительную оценку работы.

В рамках научной дискуссии хотелось бы задать ряд вопросов:

1. В вашем исследовании были выявлены случаи рака шейки матки с гетерогенным статусом dMMR. Согласно вашим данным или литературы, в случае развития метастазов у данных пациентов какой клон опухолевых клеток чаще метастазировал: с dMMR или с pMMR?
2. В ряде случаев больные раком шейки матки с высоким TPS PD-L1 (>50%) плохо отвечают на иммунотерапию. Есть ли какие-то биологические предпосылки к этому?

Заключение

Диссертационное исследование Олюшиной Екатерины Максимовны на тему «Связь феномена микросателлитной нестабильности с интратуморальной лимфоидной инфильтрацией, PD-L1-статусом и суррогатным маркером HPV-инфекции в карциномах уrogenитальной зоны» является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится новое решение научной задачи по стандартизации сопроводительной диагностики для определения перспектив лечения рака мочевого пузыря и шейки матки, имеющей важное значение для патологической анатомии и онкологии. Работа соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, согласно п. 2.2 раздела II Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», утвержденного ученым советом РУДН протокол № УС-1 от 22.01.2024 г., а её автор, Олюшина Екатерина Максимовна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.3.2 – патологическая анатомия, 3.1.6 – онкология, лучевая терапия.

Официальный оппонент:

Заместитель главного врача по лабораторной медицине
ООО «Лечебно-диагностический центр
Международного института биологических систем
имени Сергея Березина»
доктор медицинских наук
(14.03.02 – патологическая анатомия);
14.01.12 – онкология)



Раскин Григорий Александрович

Подпись Г.А. Раскина заверяю.
Генеральный директор
ООО «ЛДЦ МИБС»



М.М. Архипкина

Дата 09.09.24

Общество с ограниченной ответственностью «Лечебно-диагностический центр
Международного института биологических систем имени Сергея Березина»
Юридический адрес: 194354, г. Санкт-Петербург, ул. Есенина, д. 2, корп. 3, лит. А
Тел.: 8(812) 244-00-14; 8(812) 244-00-24
Официальный сайт: info@ldc.ru
Адрес электронной почты: raskin@ldc.ru