

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук Сетдиковой Галии Равиловны на диссертацию Наумова Сергея Сергеевича на тему: «Экспрессия иммунорегуляторных белков PD-L1, CTLA-4, LAG3 и параметры опухолевого микроокружения при раке толстой кишки», представленную на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.2. Патологическая анатомия

Актуальность темы исследования

Рак толстой кишки является одним из наиболее распространенных злокачественных новообразований как в Российской Федерации, так и во всем мире, уступая по частоте встречаемости лишь раку легкого и молочной железы. С позиции молекулярной биологии и иммунологии рак толстой кишки является гетерогенным заболеванием. Внедрение в рутинную практику молекулярной диагностики, направленной на определение белков микросателлитной нестабильности, или дефицита репарации неспаренных нуклеотидов, с формированием двух принципиально различных групп в зависимости от MMR статуса (карциномы pMMR – с профицитом репарации неспаренных нуклеотидов и dMMR – дефицитом репарации неспаренных нуклеотидов) во многом определяет стратегию лечения и стало новым этапом развития персонализированного лечения рака толстой кишки. Однако современные исследования указывают на то, что исход заболевания у больных раком толстой кишки и ответ на проводимое лечение определяются не только молекулярными характеристиками самой опухоли, но и ее иммунобиологическими свойствами. Данный факт подтверждается тем, что в настоящее время в клинической практике у определенных групп пациентов применяются препараты – ингибиторы иммунных контрольных точек, однако в ряде наблюдений регистрируется формирование опухолевой резистентности к назначаемой терапии. Существующие проблемы указывают на необходимость изучения опухолевой иммунной гетерогенности, а также

поиска дополнительных маркеров, имеющих прогностическую ценность в отношении течения рака толстой кишки.

Диссертационная работа Наумова С.С. посвящена изучению клинικο-морфологических параметров рака толстой кишки в зависимости от MMR статуса опухоли, исследованию экспрессии белков PD-L1, CTLA-4, LAG3 и таких компонентов опухолевого микроокружения, как Т-лимфоциты (CD3+/CD8) и макрофаги (CD163+).

Известно, что белки контрольных иммунных точек PD-L1, CTLA-4, LAG3 непосредственно участвуют в механизмах формирования иммунорезистентности, при этом их экспрессия сопряжена с неблагоприятным течением заболевания, что, согласно литературным данным, также характерно и для CD163+ макрофагов, которые относятся к проопухолевому компоненту иммунного микроокружения в отличие от CD3+/CD8+ лимфоцитов, представляющих противоопухолевый компонент микроокружения.

Таким образом, проблема, рассматриваемая в кандидатской диссертации С.С. Наумова, является важной и актуальной как с научной, так и с практической точки зрения.

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

В основу диссертации С.С. Наумова положен ретроспективный анализ операционного материала 80 больных раком толстой кишки, проходивших лечение в отделении абдоминальной онкологии НИИ онкологии Томского НИМЦ.

В работе продемонстрирован обобщающий теоретический анализ современных данных по сформулированной научной проблеме, выбраны адекватные поставленным задачам общенаучные и специальные методы исследования, проведена комплексная статистическая обработка данных с использованием адекватного биоинформационного анализа. Полученные С.С. Наумовым результаты и выводы, представленные в работе, обоснованы и

достоверны. Дизайн исследования понятен и логичен. Автором использован комплексный подход, включающий микроскопический, иммуногистохимический, TSA-модифицированный мультицветный иммуногистохимический анализ белков контрольных иммунных точек, клеток проопухолевого и противоопухолевого микроокружения в различных компартментах ткани карцином.

Важным преимуществом исследования является разработка автором математических моделей, позволяющих с высокой прогностической точностью оценивать риск гематогенного метастазирования при колоректальном раке.

Достоверность исследования подтверждается публикацией результатов в виде 12 печатных работ, 4 из которых опубликованы в рецензируемых ВАК научных изданиях, входящих в международные реферативные базы данных систем цитирования Scopus, Web of Science. Представленные соискателем публикации полностью отражают содержание диссертации.

Таким образом, результаты работы С.С. Наумова, научные положения, выводы и практические рекомендации, сформулированные в диссертации, следует признать достоверными.

Новизна научных положений, выводов и рекомендаций

Настоящая диссертационная работа расширяет современные представления о морфологических и иммунобиологических характеристиках рака толстой кишки.

С.С. Наумовым проведен анализ клинико-морфологических характеристик рака толстой кишки, исследована их связь с pMMR/dMMR статусом опухоли, а также изучена экспрессия маркеров белков иммунных контрольных точек PD-L1, CTLA-4, LAG-3 и таких компонентов опухолевого микроокружения, как CD3+, CD8+ лимфоциты и макрофаги CD163+ в различных компартментах опухоли в зависимости от MMR статуса. Автором впервые показано, что феномен опухолевого почкования связан с более высокой частотой периневральной, лимфоваскулярной инвазии, а также с

регионарным метастазированием, но при этом не зависит от pMMR/dMMR статуса опухоли. Проведенное исследование позволило установить, что развитие гематогенных метастазов определяется таким морфологическим критерием, как степень выраженности феномена опухолевого почкования. С.С. Наумов впервые установил, что экспрессия исследуемых им белков иммунных контрольных точек PD-L1, CTLA-4, LAG-3 наиболее выражена в инвазивном крае микросателлитно-нестабильных карцином, при этом опухоли данной группы характеризуются преобладающим соотношением CD3+/CD8+ лимфоцитов в инвазивном крае. Впервые показано, что количество CD163+ макрофагов преобладает в центре и на инвазивном крае карцином с dMMR статусом. Полученные автором результаты свидетельствуют о различной плотности иммунных контрольных точек и компонентов опухолевого иммунного микроокружения среди pMMR/dMMR карцином, что отражает внутриопухолевую иммунную гетерогенность и демонстрирует зависимость степени активности компонентов иммунной системы от молекулярного статуса опухоли. Новым также является проведенное иммунофенотипирование клеток микроокружения опухоли и оценка их взаимосвязи с регионарным метастазированием. Впервые было установлено, что количественная плотность CD8+PD-L1+ и CD8+LAG3+ лимфоцитов в строме опухоли обратно коррелируют с числом метастатически пораженных лимфатических узлов при раке толстой кишки, при этом экспрессия PD-L1 в иммунных клетках центра опухоли связана с меньшим числом пораженных регионарных лимфатических узлов.

Полученные данные позволили сформулировать 5 выводов и 2 практические рекомендации, которые включают в себя разработанные математические модели прогноза вероятности риска гематогенного метастазирования у больных раком толстой кишки. Первая модель включает в себя данные морфологического исследования: количество пораженных лимфатических узлов, факт наличия и степень выраженности феномена опухолевого почкования, а также наличие сосудистой инвазии.

Чувствительность модели составила 80%, специфичность – 85%. Вторая модель построена на основании данных мультиплексного иммуногистохимического анализа и включает в себя количественную оценку клеток CD163+PD-L1- и CD163+PD-L1+, чувствительность модели составила 70%, специфичность – 70%.

Основные положения и результаты диссертационного исследования доложены на научных конференциях и конгрессах различного уровня.

Анализ содержания диссертационной работы

Диссертация С.С. Наумова построена по традиционному плану, изложена на 177 страницах печатного текста и состоит из введения, обзора литературы, 3 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Диссертация иллюстрирована 36 таблицами и 43 рисунками высокого качества. Библиографический список представлен 244 источниками, включающими данные отечественных и зарубежных авторов.

Во введении отражена актуальность темы исследования, поставлены цель и задачи диссертационной работы, а также сформулированы положения, выносимые на защиту.

В обзоре литературы приведен анализ современной морфологической и молекулярной классификации рака толстой кишки, а также противоопухолевого и проопухолевого микроокружения и роли исследуемых белков иммунных контрольных точек в прогрессии заболевания. Обзор литературы свидетельствует об эрудиции автора, способности к анализу, собственной интерпретации современных научных данных и формированию на этой основе оригинального направления исследования.

Глава «Материал и методы исследования» включает дизайн исследования с указанием методологических подходов и методов статистической обработки результатов, клиническую характеристику групп с указанием критериев включения и исключения. В диссертационной работе проведен отбор парафиновых блоков операционного материала с последующей морфологической оценкой микропрепаратов, окрашенных

гематоксилином и эозином. Проведено иммуногистохимическое исследование материала, в ходе которого определялся pMMR/dMMR статус опухоли. Описана методика проведения TSA-модифицированного (Tyramide Signal Amplification) многоцветного иммунофлуоресцентного окрашивания. Применяемые автором методы статистической обработки современны и информативны, их выбор соответствует поставленным цели и задачам. Репрезентативное число исследуемой выборки, применение научного анализа и синтеза с помощью современных методов статистической обработки являются свидетельством высокой обоснованности выводов и рекомендаций, сформулированных в исследовании автора.

В главе «Результаты исследования и обсуждение» описаны данные, полученные в результате проведенного морфологического иммуногистохимического и TSA-модифицированного многоцветного иммунофлуоресцентного окрашивания. Особое внимание автора уделено мультиплексному анализу исследуемых белков контрольных иммунных точек и компонентов противоопухолевого и проопухолевого микроокружения в центре и на инвазивном крае опухоли в зависимости от ее pMMR/dMMR статуса. Проведенное Наумовым С.С. исследование позволило впервые показать отчётливое различие в экспрессии иммунных контрольных точек и компонентов опухолевого микроокружения в зависимости от молекулярного статуса опухоли. На основе результатов проведенного исследования с использованием корректных методов статистической обработки автором были разработаны две математические модели для прогнозирования вероятности риска развития гематогенных метастазов у больных раком толстой кишки.

В главе «Заключение» диссертант достаточно четко отражает сущность работы и подробно приводит аналитическое сопоставление полученных результатов с данными литературы в свете современного состояния проблемы.

Сформулированные шесть выводов, включая практические рекомендации, соответствуют количеству задач и следуют из материалов диссертации, логичны, обоснованы и отражают содержание работы.

Диссертационная работа С.С. Наумова является завершенным научным исследованием и соответствует заявленной специальности. Автореферат полностью отражает содержание работы. По материалам диссертации опубликовано 12 печатных работ, из них 4 журнальные статьи в изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ и входящих в базы Scopus и Web of Science, а также 8 тезисных работ в материалах международных и всероссийских конференций.

Практическая значимость результатов диссертации

Результаты, полученные в диссертационном исследовании С.С. Наумова, целесообразно применять в патологоанатомических отделениях стационаров онкологического профиля для оценки риска развития отдаленных метастазов у больных раком толстой кишки.

Недостатки и замечания по диссертационной работе

Принципиальных замечаний по диссертации нет.

Заключение

Диссертационная работа Наумова Сергея Сергеевича на тему «Экспрессия иммунорегуляторных белков PD-L1, CTLA-4, LAG3 и параметры опухолевого микроокружения при раке толстой кишки», представленная к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.2. – патологическая анатомия представляет собой законченное научное исследование, в котором содержится решение задачи по изучению экспрессии белков контрольных иммунных точек PD-L1, CTLA-4 и LAG-3, а также компонентов иммунного микроокружения, представленных CD3+, CD8+ лимфоцитами и CD163+ макрофагами, при раке толстой кишки в зависимости от MMR статуса опухоли. Исследованы ключевые клинικο-морфологические параметры опухоли и их взаимосвязь с молекулярным статусом карцином. На основании полученных результатов сформулированы научные и практические положения, совокупность которых можно квалифицировать как решение актуальной научной задачи, имеющей значение для патологической анатомии.

По актуальности, новизне, теоретической и практической значимости диссертация полностью соответствует требованиям п. 9 Положения «О порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 №842 (в редакции от 25.01.2024), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а её автор, Наумов Сергей Сергеевич, заслуживает присуждения учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.2. Патологическая анатомия.

Официальный оппонент –
доктор медицинских наук,
руководитель отделения
морфологической диагностики
отдела онкологии
ГБУЗ МО «Московский областной
научно-исследовательский клинический институт
им. М. Ф. Владимирского»

Г.Р. Сетдикова

«13» 05 2025 г.

Подпись доктора медицинских наук Г.Р. Сетдиковой заверяю:

Ученый секретарь ГБУЗ МО «Московский областной
научно-исследовательский клинический институт и
м. М. Ф. Владимирского»

доктор медицинских наук, профессор

«13» 05 2025 г.

Н.Ф. Берестень



129110 г. Москва , ул. Щепкина, д.61/2, ГБУЗ МО МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского. Сайт <https://monikiweb.ru> / Тел : +7(499) 674-07-09 . e-mail: mz_moniki_info@mosreg.ru