

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой онкологии и гематологии Факультета непрерывного медицинского образования медицинского института РУДН Тер-Ованесова Михаила Дмитриевича на диссертацию Мочальниковой Валерии Васильевны «Морфологические аспекты диагностики и прогноза раннего рака желудка (иммуногистохимический профиль муцинов, факторов клеточной адгезии и апоптоза)», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.6. Онкология, лучевая терапия, 3.3.2. Патологическая анатомия.

Оценка актуальности темы диссертации

Ранний рак желудка (РРЖ), в отличие от распространенного рака желудка, имеет низкий уровень лимфогенного метастазирования и высокие показатели выживаемости (Kim S.M. 2019г.). Длительное время «золотым стандартом» лечения РРЖ являлась гастрэктомия с D2 лимфодиссекцией, однако результаты эндоскопического лечения РРЖ оказались сопоставимы с результатами расширенных хирургических операций. Использование малоинвазивного органосохраняющего лечения сохраняет качество жизни пациентов, сокращает время нетрудоспособности и затраты на лечение, снижает частоту послеоперационных осложнений (Ohkuwa M. 2001г., Hasuike N. 2018г.). Именно поэтому, эндоскопическому лечению данной патологии в последнее время уделяется все больше внимания, как за рубежом, так и в Российской Федерации.

Однако современная эндоскопическая хирургия РРЖ имеет свои ограничения, такие как техническая резектабельность опухоли и невозможность достоверной клинической диагностики метастатического процесса на дооперационном этапе. Показано, что не существует предоперационных клинических методик обследований больных РРЖ для точного выявления метастазов в регионарных лимфатических узлах. При этом прогностический метод расчета риска лимфогенного метастазирования РРЖ является более

надежным инструментом для отбора больных для эндоскопического лечения (Ito Н. 2011г., Nakagawa М. 2015г.). Прогностический метод основан на ретроспективном анализе клиническо-морфологических и иммуногистохимических характеристик статистически значимого количества случаев РРЖ с уже известной частотой метастатического процесса.

Количественных моделей прогнозирования риска лимфогенного метастазирования РРЖ по-прежнему немного. Большинство из них разработано в странах Западно-Азиатского региона. Одна из самых известных нормативных систем отбора больных РРЖ для эндоскопического лечения предложена Японской ассоциацией по изучению рака желудка (JGCA) (Kodera Y. 2017г.). Несмотря на то, что система показаний JGCA используется в мировой практике уже более двух десятилетий, безопасность ее критериев до сих пор обсуждается (Abdelfatah М. 2018г.). Также немаловажным аспектом проблемы является отсутствие публикаций о результатах применения системы показаний JGCA в практике Российских онкологических центров.

В связи с этим, диссертационное исследование Мочальниковой Валерии Васильевны является актуальным и представляет несомненную научную ценность для повышения эффективности прогностического метода оценки риска лимфогенного метастазирования РРЖ и индивидуализации отбора больных для эндоскопического лечения.

Оценка обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.

Диссертационная работа Мочальниковой В.В. основана на достаточном по объему клиничко-морфологическом материале, включающем в себя результаты лечения 404 больных РРЖ. Сбор, систематизация и анализ полученной информации соответствуют современным требованиям, предъявляемым к исследованиям. Репрезентативность групп, использование высокоинформативных и современных методов морфологического и иммуногистохимического исследования, тщательно продуманный дизайн исследования, системный подход к проблеме стратегии лечения РРЖ с учетом

возможностей эндоскопической хирургии и патологоанатомической диагностики дает основание считать полученные исследователем результаты достоверными. Комплексный подход к научному анализу с применением статистических методов, проверка эффективности работы прогностической модели в тестирующей и общей группе больных РРЖ и сравнение безопасности применения разработанной в диссертационной работе прогностической модели с эффективностью системы показаний JGCA (при тестовом применении) являются свидетельством высокой эффективности предложенной прогностической системы в сочетании с хорошим органосохраняющим потенциалом.

Выводы и практические рекомендации по эндоскопическому лечению РРЖ логичны и полностью обоснованы полученными результатами. Их рациональность подтверждается реальной практической реализацией.

Научная новизна и практическая значимость работы

Представленная работа является первым крупным научным исследованием, в котором проведено изучение и анализ клинико-морфологических и иммуногистохимических факторов риска лимфогенного метастазирования РРЖ на значительном материале (n=404) Российской популяции больных. На основании статистического анализа полученных данных разработана математическая прогностическая модель расчета индивидуального риска метастазирования РРЖ, которая обладает высокой эффективностью и хорошим органосохраняющим потенциалом.

Впервые на значительном количестве материала Российской популяции больных РРЖ было проведено исследование безопасности применения показаний к эндоскопическому лечению РРЖ, разработанных JGCA. Для определения эффективности и безопасности предложенной в исследовании прогностической модели, результаты ее работы были сопоставлены с эффективностью и безопасностью показаний JGCA. Полученные результаты были дополнительно проанализированы.

Также впервые была проанализирована группа больных РРЖ, характеристики которых не соответствовали расширенным показаниям JGCA. С

целью расчета риска лимфогенного метастазирования для этой группы было разработано решающее правило с хорошим органосохраняющим потенциалом при минимальном превышении риска лимфогенного метастазирования.

Оценка содержания и завершенности диссертации, оформления и публикаций по теме

Диссертационная работа Мочальниковой В.В. написана в классическом стиле, хорошим литературным языком, изложена на 148 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания методики исследования, полученных результатов и их обсуждения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка научных трудов. Список литературы включает 182 источника, содержит указание на 1 работу отечественного автора и 181 работу зарубежных авторов, охватывающих периоды с 1965 по 2020 годы. При этом 70% литературных источников датированы последним десятилетием. Диссертация иллюстрирована 104 таблицами и 25 рисунками.

Глава «Введение». В главе диссертант излагает общее состояние затронутой темы, дает общую характеристику и проводит оценку актуальности изучаемой проблемы. Автор формулирует цель и задачи исследования, обосновывает новизну и практическую значимость работы, обозначает личный вклад в выполнение работы. Для достижения поставленной цели исследования автором сформулировано и решено 5 задач, которые логично вытекают из цели работы. Положения, выносимые на защиту, обосновывают концептуальную основу диссертации.

Глава I «Обзор литературы». В главе представлен исчерпывающий анализ современных отечественных и зарубежных литературных источников и содержит информацию об имеющихся на сегодняшний день данных о стратегии лечения РРЖ. В частности, достаточно подробно описаны используемые гистологические классификации, эволюция термина «изъязвление» и их прогностическая значимость. В главе представлены основные прогностические системы отбора больных для эндоскопического лечения. Содержание главы

свидетельствует о всестороннем изучении диссертантом современного состояния решаемой научной проблемы, что подтверждается анализом большого количества статей, опубликованных в основном в течение последних 5-7 лет. На основании литературных данных автор отмечает определенные проблемы при применении морфологических и иммуногистохимических методов исследования РРЖ и сложности в применении уже разработанных прогностических систем определения риска лимфогенного метастазирования РРЖ.

Глава II «Материалы и методы исследования». В главе представлена краткая общая клинико-морфологическая характеристика 404 случаев РРЖ, дано подробное описание применяемых гистологических, морфометрических и иммуногистохимических методик исследования операционного материала. Подробно описаны методы статистического анализа полученных результатов.

Глава III «Прогностические факторы риска лимфогенного метастазирования» и IV «Иммуногистохимические факторы прогноза лимфогенного метастазирования РРЖ» посвящены результатам собственных исследований. Главы написаны подробно, разбиты на разделы и содержат большое количество таблиц и рисунков. В главе III подробно изложены результаты исследования клинико-морфологических факторов РРЖ и их прогностическая значимость. Поэтапно описана разработанная в диссертации математическая прогностическая система расчета индивидуального риска лимфогенного метастазирования РРЖ. Проведена проверка работы прогностической модели на тестирующей выборке, дана оценка безопасности работы прогностической модели.

Для определения эффективности и безопасности применения показаний к эндоскопическому лечению, предложенных JGCA, данные показания были ретроспективно применены к общей группе больных РРЖ. Дана оценка риска лимфогенного метастазирования и проведен подробный анализ полученных данных по каждому из прогностических критериев, включенных в показания JGCA.

Проведено сравнение показателей эффективности и безопасности применения разработанной в диссертации прогностической модели и системы показаний, предложенной JGCA. Разработанная в исследовании прогностическая модель обладает большим органосохраняющим потенциалом.

Исследована группа больных РРЖ, характеристики которых не соответствуют расширенным показаниям JGCA. Для этой группы больных РРЖ, с целью увеличения органосохраняющего потенциала разработано решающее правило.

Глава V «Обсуждение» В главе представлен глубокий и всесторонний анализ клинико-морфологических и иммуногистохимических характеристик РРЖ, проведено детальное сопоставление полученных результатов с литературными данными. В главе проведено сравнение эффективности безопасности предложенной прогностической системы с данными других прогностических систем, в том числе и системы показаний, предложенных JGCA. В процессе трактовки результатов сравнения диссертант опирается на представленные в литературе точки зрения относительно эффективности и безопасности применения других прогностических систем, а также высказывает собственные идеи о причинах проблем в расчете риска метастатического процесса при РРЖ. Диссертационная работа содержит 8 выводов, которые четко сформулированы, резюмируют полученные данные и полностью соответствуют поставленным задачам.

Значимость данных, полученных автором диссертации, для медицинской науки и практики

Результаты, полученные в ходе исследования, позволили Мочальниковой В.В. разработать прогностическую модель расчета индивидуального риска лимфогенного метастазирования и сформулировать практические рекомендации по эндоскопическому лечению РРЖ с различными клинико-морфологическими и иммуногистохимическими характеристиками. Также автором была проведена оценка эффективности и безопасности применения показаний к эндоскопическому лечению РРЖ, предложенных JGCA.

Внедрение в эндоскопическую хирургическую практику предложенных в исследовании практических рекомендаций по отбору больных РРЖ для эндоскопического лечения позволяет увеличить количество органосохраняющих операций, улучшить результаты лечения и качество жизни больных, снизить стоимость лечения РРЖ на всей территории Российской Федерации.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Основные положения диссертационного исследования Мочальниковой В.В. были представлены на научных заседаниях, конгрессах и форумах. Результаты, полученные соискателем, внедрены в учебную и практическую деятельность эндоскопического отделения ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Совместно со специалистами отделения эндоскопии были использованы первые отечественные рекомендации по применению эндоскопического лечения больных РРЖ.

Личный вклад соискателя

Автором был проведен самостоятельный анализ научной литературы, изучена степень разработанности проблемы. Соискатель самостоятельно исследовала гистологические микропрепараты 404 случаев РРЖ, систематизировала базу данных по РРЖ, провела анализ иммуногистохимических микропрепаратов, провела сбор и статистический анализ архивных данных. Обработка, анализ и оценка результатов всех исследований, указанных в диссертации, проведены лично Мочальниковой В. В.

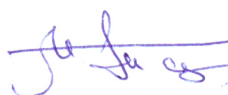
Принципиальных замечаний к работе нет.

Заключение

Таким образом, диссертация Мочальниковой Валерии Васильевны «Морфологические аспекты диагностики и прогноза раннего рака желудка (иммуногистохимический профиль муцинов, факторов клеточной адгезии и апоптоза)», является законченной научно-квалификационной работой, в которой

содержится решение важной задачи – индивидуализации расчета риска лимфогенного метастазирования при РРЖ и повышения органосохраняющего потенциала прогностических моделей расчета риска лимфогенного метастазирования. Представленная диссертация имеет несомненную актуальность и практическую значимость, научную новизну и высокую достоверность выводов, что соответствует требованиям «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 г. (в редакции постановлений Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 г. № 335, от 02 августа 2016 г. № 748, от 29 мая 2017 г. № 650, от 28 августа 2017 г. № 1024 и от 01 октября 2018 г. № 1168, от 20 марта 2021 года №426), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, и рекомендуется к официальной защите в специализированном диссертационном совете на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.6. Онкология, лучевая терапия; 3.3.2. Патологическая анатомия.

Официальный оппонент,
Заведующий кафедрой
онкологии и гематологии
Факультета непрерывного
медицинского образования
медицинского института
РУДН
доктор медицинских наук,
профессор



Тер-Ованесов Михаил Дмитриевич

22.03.2022г

117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 21, корпус 3
Телефон/факс: +7 (495) 787-38-03 E-mail: dekanat.fpkmr@rudn.ru

Подпись доктора медицинских наук М.Д. Тер-Ованесова «заверяю»

Ученый секретарь Ученого совета
Факультета непрерывного
медицинского образования
медицинского института РУДН
доцент,
кандидат медицинских наук



Доготарь Олеся Александровна