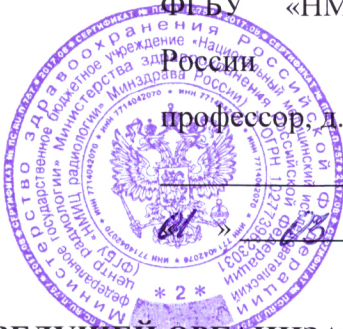


«УТВЕРЖДАЮ»

Заместитель генерального директора по науке
ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава

России
профессор, д.м.н.



Б.Я. Алексеев

2022 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Московского научно-исследовательского онкологического института имени П.А. Герцена – филиала федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации на диссертационную работу Мочальниковой Валерии Васильевны на тему: «Морфологические аспекты диагностики и прогноза раннего рака желудка (иммуногистохимический профиль муцинов, факторов клеточной адгезии и апоптоза)», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.6. Онкология, лучевая терапия, 3.3.2. Патологическая анатомия.

Актуальность темы исследования

Актуальность темы диссертационного исследования не вызывает сомнений. По данным мировой статистики рак желудка (РЖ) является пятой, наиболее часто диагностируемой злокачественной опухолью и третьей по значимости причиной смерти от онкологических заболеваний, а в странах Западной Азии он является наиболее часто диагностируемым раком и основной причиной смерти у мужчин. В то же время, ранний рак желудка (РРЖ) характеризуется благоприятным прогнозом – метастазирование при внутрислизистом РРЖ (T1a) составляет по данным литературы 1–3%, при РРЖ с инвазией в подслизистый слой (T1b) до 11–32%, а 5-летняя выживаемость после радикального хирургического или внутрипросветного эндоскопического лечения достигает 90-95%. Низкий риск регионарного и отдаленного метастазирования РРЖ и совершенствование эндоскопической хирургии в части случаев позволяет отказаться от расширенной хирургической операции и провести органосохраняющую эндоскопическую резекцию слизистой оболочки желудка, в том числе – с диссекцией подслизистого слоя. Это кардинальным образом улучшает качество жизни пациентов, снижает затраты на лечение и уменьшает частоту послеоперационных осложнений. Важнейшими условиями для проведения эндоскопического лечения РРЖ являются техническая возможность удаления опухоли и низкий риск регионарного метастазирования

Однако на сегодняшний день не существует клинических возможностей достоверного выявления и прогнозирования риска регионарного метастазирования у больных РРЖ на дооперационном этапе. Многочисленные методы клинического обследования больного, включающих в себя все известные методы исследования (эндоскопическую ультрасонографию, компьютерную томографию, исследование сторожевых лимфатических узлов и др.), не показали должных результатов.

Другим способом определения риска метастатического процесса является прогностический метод расчета риска метастазирования, который может быть статистически более достоверным, чем предоперационное обследование больного томографическими методиками. Многочисленными исследованиями доказано, что прогностический метод расчета риска лимфогенного метастазирования РРЖ имеет более высокую ценность, чем предоперационная лучевая диагностика метастатического процесса. Чувствительность прогностического метода - более 85%. Предоперационный расчет риска лимфогенного метастазирования РРЖ был разработан на основании ретроспективного анализа клиническо-морфологических и иммуногистохимических характеристик статистически значимого количества случаев РРЖ с уже известным наличием метастазов в регионарных лимфатических узлах и производился на операционном материале после расширенных хирургических операций.

На сегодняшний день количественных моделей индивидуального прогнозирования риска лимфогенного метастазирования РРЖ, при использовании которых была бы возможность соотнести преимущества и риски вариантов лечения РРЖ для каждого конкретного больного, по-прежнему немного. Немаловажным аспектом проблемы является тот факт, что, до настоящего времени, нет опубликованных данных о результатах применения стандартных показаний к эндоскопическому лечению, предложенных Японским обществом по изучению рака желудка (JGCA), в практике Российских онкологических центров, так как известно, что даже при соответствии характеристик РРЖ абсолютным и расширенным показаниям JGCA, в определенном проценте случаев наблюдаются метастазы в регионарные лимфатические узлы

В диссертационной работе Мочальниковой В.В. проведено исследование клиническо-морфологических и иммуногистохимических характеристик РРЖ, изучена значимость факторов, способных влиять на прогноз заболевания. Статистический анализ в исследовательской работе проведен в отношении всех вышеописанных факторов

Связь темы с планами соответствующих отраслей науки

Диссертационная работа Мочальниковой В.В. связана с исследованием прогностических факторов риска лимфогенного метастазирования РРЖ, что соответствует современному направлению медицинской науки и практики. Научно-квалификационная работа выполнена в

соответствии с основными направлениями программы научных исследований ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

**Научная новизна исследования полученных результатов, выводов и рекомендаций,
сформулированных в диссертации**

Диссертационное исследование Мочальниковой В.В. отличается научной новизной и удовлетворяет запросам фундаментальных направлений науки и практической медицины. В его основу положено изучение клинико-морфологических и иммуногистохимических характеристик РРЖ с целью выявления их прогностической значимости для определения риска лимфогенного метастазирования.

В ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России накоплен уникальный клинический и патоморфологический материал. Исследование охватило 15 летний временной период (1990-2006г.), в течение которого были отобраны 404 больных РРЖ. У всех пациентов были исследованы показатели выживаемости за 15 лет. В диссертационной работе Мочальниковой В.В. также оценена прогностическая значимость клинико-морфологических характеристик РРЖ, их проведен их статистический анализ. На основании статистического анализа разработана прогностическая модель расчета индивидуального риска лимфогенного метастазирования РРЖ, отличающаяся высоким органосохраняющим потенциалом. Также проведено исследование эффективности и безопасности применения показаний к эндоскопическому лечению, предложенных JGCA, и проведен сравнительный анализ эффективности и безопасности разработанной в диссертационной работе прогностической модели расчета риска метастазирования РРЖ с результатами применения показаний, предложенных JGCA. Проведена оценка отдаленных результатов лечения (показателей выживаемости) при различном риске метастазирования РРЖ. Также изучена группа больных РРЖ, характеристики которого не соответствуют расширенным показаниям JGCA, и даны практические рекомендации по стратегии лечения данной группы пациентов.

В исследовании были изучены иммуногистохимические факторы риска лимфогенного метастазирования РРЖ (муциновый иммунофенотип РРЖ, экспрессия p53 и E-кадгерина). На основании статистического анализа с включением клинико-морфологических и иммуногистохимических прогностических факторов была разработана прогностическая модель расчета риска метастазирования РРЖ, позволяющая повысить эффективность и безопасность внутрипросветного эндоскопического лечения больных.

Полученные статистические результаты и выводы исследования сформулированы развернуто, соответствуют поставленным задачам, имеют практическую и научную ценность для специалистов (онкологов, эндоскопистов и патологоанатомов) и, несомненно, углубляют представление о стратегии лечения больных РРЖ. Практические рекомендации автором

обоснованы и сформулированы на основе данных результатов проведенных исследований. Широкое применение практических рекомендаций, предложенных в диссертационной работе, способствует повышению эффективности определения риска метастатического процесса и, соответственно, повышению количества органосохраняющих операций.

Достоверность выводов и результатов исследования

Представленная на защиту диссертационная работа является законченным самостоятельным научным трудом. Работа выполнена на уникальном операционном материале (n=404), достаточном по объему для решения поставленных задач, и проведена на высоком научно-методическом уровне с использованием большого арсенала современных статистических методов. Методология исследования соответствует современным взглядам на дизайн исследований. Задачи четко определяют границы и сферу научного поиска. Используемые в работе методы адекватны поставленным задачам. Все научные положения, выводы и практические рекомендации аргументированы, логически вытекают из полученных результатов и достаточно обоснованы собственными данными и данными литературы. Достоверность научных положений и выводов базируется на статистической обработке данных, основанной на принципах доказательной медицины.

Структура диссертации

Диссертационная работа Мочальниковой В.В. написана в классическом стиле, хорошим литературным языком, изложена на 148 страницах машинописного текста и состоит из введения, 5 глав, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка научных трудов. Список литературы включает 182 источника, содержит указание на 1 работу отечественного автора и 182 зарубежных авторов, охватывающих периоды с 1965 по 2020 годы. При этом 70% литературных источников датированы последним десятилетием. Диссертация иллюстрирована 104 таблицами и 25 рисунками.

В главе «Введение» диссертантом дана общая характеристика и актуальность изучаемой проблемы, сформулированы цель и задачи исследования, обоснована новизна и практическая значимость работы, обозначен личный вклад автора в выполнение работы.

В главе I «Обзор литературы» представлен анализ отечественных и зарубежных литературных источников и содержит информацию об имеющихся на сегодняшний день проблемах в изучении факторов прогноза РРЖ. В частности, достаточно подробно описаны используемые гистологические классификации, макроскопические характеристики опухолей, глубины её инвазии и описана их прогностическая значимость для частоты лимфогенного метастазирования РРЖ. На основании литературных данных автор отмечает определенные проблемы при применении и оценке некоторых, часто используемых, морфологических и

иммуногистохимических методов исследования РРЖ и сложности в использовании уже разработанных прогностических систем оценки риска лимфогенного метастазирования РРЖ. Содержание обзора литературы свидетельствует всестороннем изучении диссертантом современного состояния решаемой научной проблемы, что подтверждается данными большого количества статей, опубликованных в течение последних 5-10 лет.

В главе II «Материалы и методы исследования» представлена краткая клинικο-морфологическая характеристика 404 больных РРЖ, получавших лечение в условиях ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России в период с 1990г. по 2006г. Глава написана подробно, дано описание применяемых гистологических и иммуногистохимических методик, методов статистического анализа.

Глава III посвящена результатам собственных исследований. Глава написана подробно, структурирована и содержит большое количество таблиц и рисунков. В главе подробно изложены результаты исследования клинικο-морфологических факторов РРЖ и их влияние на частоту лимфогенного метастазирования. Поэтапно описана разработка математической прогностической модели расчета индивидуального риска лимфогенного метастазирования РРЖ и дана оценка ее эффективности.

В исследовании проведена оценка эффективности и безопасности применения показаний к эндоскопическому лечению, предложенных JGCA. Проведено сравнение эффективности разработанной в диссертации и предложенной JGCA прогностических моделей. Для случаев РРЖ, по своим характеристикам не соответствующих показаниям JGCA, с целью увеличения органосохраняющего потенциала в исследовании предложено и описано решающее правило, для определения риска лимфогенного метастазирования РРЖ.

Глава IV посвящена изучению и анализу иммуногистохимических прогностических факторов лимфогенного метастазирования РРЖ. С учетом дополнительно исследованных иммуногистохимических факторов (муцинового иммунофенотипа РРЖ, факторов клеточной адгезии и апоптоза – p53 и E-кадгерина) произведено повышение эффективности и безопасности разработанной в диссертационной работе прогностической модели расчета индивидуального риска метастазирования РРЖ.

В главе V «Обсуждение» подробно проанализированы результаты собственного исследования и проведено детальное сопоставление полученных результатов с литературными данными. Эта глава заслуживает особого внимания, поскольку представляет собой глубокий и всесторонний анализ всех полученных в работе научных фактов. В процессе трактовки результатов диссертант опирается на представленные в литературе точки зрения относительно рассматриваемых вопросов, а также высказывает собственные идеи о причинах проблем в пропуске и в гипердиагностике метастатического процесса при РРЖ.

Выводы. Диссертационная работа содержит 8 выводов, которые четко сформулированы, резюмируют полученные данные и полностью соответствуют поставленным задачам.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

В настоящее время разработанная в диссертационной работе прогностическая модель расчета индивидуального риска метастазирования РРЖ используется в научно-практической работе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России с целью уточнения стратегии лечения РРЖ и определения эффективности уже проведенного эндоскопического лечения. Важно отметить, что на сегодняшний день в большинстве научных центров «золотым» стандартом лечения РРЖ являются гастрэктомия с D-2 лимфодиссекцией и эндоскопическое лечение при РРЖ, соответствующем абсолютным показаниям, предложенным JGCA. Эта практика, несомненно, снижает количество эндоскопических операций, что соответственно ухудшает качество жизни больных РРЖ, повышает стоимость лечения и количество послеоперационных осложнений.

Предложенная в диссертационной работе прогностическая модель имеет высокий органосохраняющий потенциал. Вследствие этого использование модели расширяет возможности применения эндоскопического лечения РРЖ и открывает перспективы для активного применения модели в специализированных медицинских учреждениях.

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Мочальниковой Валерии Васильевны «Морфологические аспекты диагностики и прогноза раннего рака желудка (иммуногистохимический профиль муцинов, факторов клеточной адгезии и апоптоза)» является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной задачи - расчета индивидуального риска лимфогенного метастазирования РРЖ - имеющей значение для определения стратегии лечения РРЖ (эндоскопического лечения или гастрэктомии с D-2 лимфодиссекцией). По новизне, научной и практической ценности полученных результатов диссертационная работа соответствует всем 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, от 01 октября 2018 г. № 1168, от 20 марта 2021 года №426), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.6. Онкология, лучевая терапия, 3.3.2. Патологическая анатомия.

Отзыв о научно-практической значимости диссертации Мочальниковой Валерии Васильевны «Морфологические аспекты диагностики и прогноза раннего рака желудка (иммуногистохимический профиль муцинов, факторов клеточной адгезии и апоптоза)» обсуждён на совместном заседании отдела эндоскопии и отдела онкоморфологии МНИОИ им. П.А. Герцена - филиала ФГБУ "НМИЦ радиологии" Минздрава России "25" февраля 2022г., протокол № 10.

Заведующий отделом эндоскопии,
МНИОИ им. П.А. Герцена –
филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии»
Минздрава России,
доктор медицинских наук,

Пирогов С.С.

Врач-патологоанатом отдела онкоморфологии,
МНИОИ им. П.А. Герцена –
филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии»
Минздрава России,
кандидат медицинских наук,

Мазурова М.П.

Подписи д.м.н. Пирогова С.С. и к.м.н. Мазуровой М.П. «заверяю»

Ученый секретарь
МНИОИ им. П. А. Герцена
филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии»
Минздрава России



Жарова Е.П.

Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (МНИОИ им. П. А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России)

Адрес: 125284, г. Москва, 2-й Боткинский пр., д.3

тел.: +7 (495) 150-11-22 E-mail: mnioi@mail.ru <https://nmicr.ru/contacts/>