

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 21.1.032.01 (Д 001.017.01),  
СОЗДАННОГО НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО  
БЮДЖЕТНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ «НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР ОНКОЛОГИИ ИМЕНИ Н.Н. БЛОХИНА»  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ, ПО  
ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА  
МЕДИЦИНСКИХ НАУК

аттестационное дело № \_\_\_\_\_

решение диссертационного совета от «07» апреля 2022г., № 7

О присуждении Мочальниковой Валерии Васильевне гражданке Российской Федерации, ученой степени кандидата медицинских наук. Диссертация «Морфологические аспекты диагностики и прогноза раннего рака желудка (иммуногистохимический профиль муцинов, факторов клеточной адгезии и апоптоза)» по специальностям 3.1.6. Онкология, лучевая терапия; 3.3.2. Патологическая анатомия принята к защите 20 января 2022 года (протокол заседания №1) диссертационным советом 21.1.032.01 (Д 001.017.01), созданным на базе федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России), 115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24, приказ о создании диссертационного совета Министерства науки и высшего образования Российской Федерации №105/нк от 11.04.2012 г., №561/нк от 03.06.2021 г.

Соискатель Мочальникова Валерия Васильевна, «05» сентября 1970 года рождения.

В 1993 году соискатель окончила Челябинский государственный медицинский институт Министерства здравоохранения РСФСР по специальности «педиатрия».

Работает в должности врача-патологоанатома патологоанатомического отделения отдела молекулярно-генетических исследований центра морфологической и молекулярно-генетической диагностики опухолей научно-исследовательского института (НИИ) клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Диссертация выполнена в центре морфологической и молекулярно-генетической диагностики опухолей НИИ клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

#### **Научный руководитель**

- доктор медицинских наук, профессор Перовщиков Александр Григорьевич, федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, научно-исследовательский институт клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова, Центр морфологической и молекулярно-генетической диагностики опухолей, патологоанатомическое отделение, старший научный сотрудник.

#### **Официальные оппоненты:**

Михалёва Людмила Михайловна, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт морфологии человека имени академика А.П. Авцына» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, лаборатория клинической морфологии, директор, заведующая;

Тер-Ованесов Михаил Дмитриевич, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов», медицинский институт, факультет непрерывного медицинского образования, кафедра онкологии и гематологии, заведующий.

дали положительные отзывы о диссертации.

**Ведущая организация** Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, в своем положительном отзыве, подписанном Пироговым Сергеем Сергеевичем, доктором медицинских наук, заведующим отделом эндоскопии, и Мазуровой Марией Павловной, кандидатом медицинских наук, врачом-патологоанатомом отдела онкоморфологии, указали, что диссертационная является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной задачи – расчета индивидуального риска лимфогенного метастазирования раннего рака желудка – имеющей значение для определения стратегии лечения раннего рака желудка (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 2013г. (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 медицинских наук по специальностям 3.1.6. Онкология, лучевая терапия, 3.3.2. Патологическая анатомия.

Соискатель имеет 33 опубликованных работы, в том числе по теме диссертации опубликовано 9 работ, из них в рецензируемых научных изданиях опубликовано 3 работы.

В опубликованных работах отражены особенности прогностического значения клинико-морфологических и иммуногистохимических характеристик раннего рака желудка, их влияние на риск лимфогенного метастазирования, исследованы причины лимфогенного метастазирования раннего рака желудка при соответствии показаниям к эндоскопическому лечению, предложенным Японской ассоциацией по изучению рака желудка, приведено сравнение эффективности и безопасности применения прогностических математических моделей по расчета риска метастазирования раннего рака желудка.

В диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных соискателем ученой степени работах. Научные публикации написаны в соавторстве, при личном вкладе соискателя не менее 90%, объем научных изданий составляет 1 печатный лист. Статьи соискателя имеют научно-теоретический и научно-практический характер.

#### **Наиболее значимые работы по теме диссертации:**

1. **Мочальникова, В.В.** Ранний рак желудка: клинико-морфологическое изучение безопасности расширенных критериев эндоскопической резекции. / В.В. Мочальникова, Г.А. Перовошиков, О.А. Малихова // Уральский медицинский журнал. – 2019. – № 11. – С. 55-60.

2. **Мочальникова, В.В.** Прогнозирование риска лимфогенного метастазирования при раннем раке желудка, выходящем за пределы расширенных критериев эндоскопической резекции. / В.В. Мочальникова, Г.А. Перовошиков // Российский онкологический журнал. – 2019. – № 1-2., Т 24. – С. 32-38.

3. **Мочальникова, В.В.** Прогностическое значение муцинового иммуногистохимического профиля раннего рака желудка. / В.В. Мочальникова, Г.А. Перовошиков, О.А. Малихова В.М. Горшенева // Современные проблемы науки и образования. – 2020. – № 1. – С. 48-58.

### **На диссертацию и автореферат поступили отзывы из:**

военно-медицинского управления Федеральной службы безопасности Российской Федерации. Отзыв подписан Самойленко Вячеславом Михайловичем, доктором медицинских наук, профессором, главным специалистом (онкологом). В отзыве указано, что диссертация является самостоятельной, законченной научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная задача, имеющая важное значение для практического здравоохранения. Диссертация полностью соответствующей критериям п.п.9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года № 842, (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, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.6. Онкология, лучевая терапия, 3.3.2. Патологическая анатомия;

государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы». Отзыв подписан Воробьевой Натальей Николаевной, кандидатом медицинских наук, старшим научным сотрудником лаборатории инновационной патоморфологии. В отзыве указано, что диссертационная работа является самостоятельной, законченной, научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная задача, имеющая важное значение для практического здравоохранения. Диссертация полностью соответствующей критериям п.п.9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года № 842, (в редакции Постановлений Правительства РФ 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, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.6. Онкология, лучевая терапия; 3.3.2. Патологическая анатомия.

Отзывы целиком положительные, замечаний нет.

**Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается тем,** что Михалёва Людмила Михайловна, доктор медицинских наук, профессор, и Тер-Ованесов Михаил Дмитриевич, доктор медицинских наук, профессор, выбраны из числа компетентных в соответствующей отрасли науки ученых, являются экспертами по специальности диссертации, имеющих публикации в соответствующей сфере исследования и давших на это свое согласие.

Ведущая организация, московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, выбрана как центр, широко известный своими достижениями в области клинической онкологии, патоморфологии опухолей, способный определить научную и практическую ценность диссертации, и имеющий ученых, являющихся безусловными специалистами по теме защищаемой диссертации, что подтверждается наличием научных трудов по рассматриваемым в диссертации проблемам.

**Диссертационный совет отмечает,** что на основании выполненных соискателем исследований:

**Разработан** оптимальный алгоритм исследования клинико-морфологических и иммуногистохимических факторов прогноза раннего рака желудка для оптимизации стратегии лечения.

**Предложены** для применения две математические прогностические модели расчета индивидуального риска лимфогенного метастазирования раннего рака

желудка (РРЖ): первая модель разработана на основе анализа клинимо-морфологических характеристик опухоли, вторая прогностическая модель разработана на основе анализа морфологических и иммуногистохимических характеристик опухоли. Также в исследовании разработано решающее правило для отбора на эндоскопическое лечение больных РРЖ, параметры которого не соответствуют расширенным показаниям, предложенным Японской ассоциацией по изучению рака желудка.

**Доказана** необходимость изучения дополнительных клинимо-морфологических и иммуногистохимических параметров раннего рака желудка с целью более точного выявления метастатического процесса на дооперационном этапе и, соответственно, повышения органосохраняющего потенциала при определении стратегии лечения. Обозначена значимость муцинового профиля раннего рака желудка, экспрессии E-катгерина и P53 для понимания агрессивного потенциала опухоли.

**Введен** в практику алгоритм отбора больных с ранним раком желудка на эндоскопическое лечение, основанный на расчете индивидуального риска лимфогенного метастазирования, а также алгоритм отбора на эндоскопическое лечение больных ранним раком желудка, параметры которого не соответствуют расширенным показаниям, предложенным Японской ассоциацией по изучению рака желудка.

**Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:**

**Доказана** эффективность применения разработанной в исследовании прогностической математической модели расчета индивидуального риска лимфогенного метастазирования, основанная как на анализе клинимо-морфологических параметров опухоли, с проверкой результатов работы модели в тестирующей выборке.

Применительно к проблематике диссертации результативно **использовали** современные статистические методы в рамках однофакторного и

многофакторного анализа, и метод Kaplan-Meier для оценки общей и опухоль-специфической выживаемости больных ранним раком желудка.

**Изложены** убедительные доказательства, что использование предложенных математических прогностических моделей позволяет разработать оптимальную стратегию лечения раннего рака желудка, улучшить результаты эндоскопического лечения и увеличить количество органосохраняющих операций.

**Раскрыты** основные проблемы при отборе больных ранним раком желудка для эндоскопического лечения и возможности повышения эффективности определения индивидуального риска метастатического процесса.

**Изучены** дополнительные прогностические факторы прогноза раннего рака желудка: макроскопический тип опухоли, гистотип по классификации Nakamura P. и Lauren P., глубина инвазии опухоли в мкм и способы ее измерения, наличие не только поверхностного изъязвления, но и фиброза в зоне опухоли, муциновый иммунофенотип, особенности экспрессии E-катгерина и p53. Получены данные, подтверждающие статистическую значимость изученных факторов на частоту лимфогенного метастазирования РРЖ. Раскрыта прогностическая роль этих факторов на частоту лимфогенного метастазирования.

**Проведена модернизация** алгоритма отбора больных ранним раком желудка на эндоскопическое лечение с целью повышения эффективности и безопасности показаний к эндоскопическому лечению РРЖ и улучшению опухоль-специфической выживаемости больных.

**Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:**

**Разработаны и внедрены** в практику: прогностическая математическая модель расчета индивидуального риска лимфогенного метастазирования раннего рака желудка, основанная на клинико-морфологических характеристиках опухоли; прогностическая математическая модель расчета индивидуального риска лимфогенного метастазирования раннего рака желудка, основанная на



иммуногистохимических и морфологических характеристиках опухоли; решающее правило для определения индивидуального риска лимфогенного метастазирования раннего рака желудка, параметры которого не соответствуют расширенным показаниям, предложенным Японским обществом по изучению рака желудка. Прогностические модели, разработанные в исследовании, были предложены для внедрения в практическую деятельность эндоскопического отделения федерального государственного бюджетного учреждения «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

**Определены** перспективы практического применения разработанных прогностических моделей для обоснования необходимости назначения эндоскопического лечения РРЖ, последующего определения безопасности и радикальности проведенного лечения и, при необходимости, коррекции лечения.

**Созданы** прогностические математические модели отбора больных РРЖ для эндоскопической резекции.

**Представлены** методические рекомендации для дальнейшего повышения эффективности, безопасности и органосохраняющего потенциала эндоскопического лечения раннего рака желудка с различными клиническими и иммуногистохимическими характеристиками.

#### **Оценка достоверности результатов исследования выявила:**

Работа выполнена на высоком научно-методическом уровне и основана на анализе большого количества случаев РРЖ (n=404), длительном периоде наблюдения (132 мес.), использовании современных методов исследования морфологических и иммуногистохимических характеристик опухоли. В ходе однофакторного, а затем многофакторного статистического анализа были определены факторы риска лимфогенного метастазирования раннего рака желудка, разработана математическая прогностическая модель с проверкой эффективности и безопасности работы модели на тестирующей выборке. Использованные методики соответствовали поставленным задачам.

**Теория** построена на известных проверенных данных о том, что различные клинические, морфологические и иммуногистохимические параметры раннего рака желудка по-разному влияют на частоту лимфогенного метастазирования, что связано с их различной прогностической значимостью в прогрессировании опухоли. Поэтому включение в прогностическую модель дополнительных морфологических и иммуногистохимических параметров РРЖ улучшит выявление метастатического процесса, и тем самым повысит количество органосохраняющих операций. Также известно, что используемые в мировой практике прогностические модели и показания к эндоскопическому лечению РРЖ основаны на анализе баз данных стран Западно-Азиатского региона, а морфогенетические параметры европейской популяции имеют свои особенности.

**Идея базируется** на том, что немногочисленные случаи лимфогенного метастазирования РРЖ, при соответствии его характеристик показаниям самой используемой в мировой практике системе показаний к эндоскопическому лечению, предложенной Японской ассоциацией по изучению рака желудка, и большое количество расширенных хирургических операций по поводу несоответствия расширенным показаниям с отсутствием метастатического процесса, связаны с включением в систему показаний ограниченного количества важных прогностических признаков. Данные исследования также согласуются с современными представлениями и опубликованными в мировой литературе результатами других исследований.

**Использованы** современные достижения в морфологических, морфометрических и иммуногистохимических исследованиях, свидетельствующие о том, что факторы прогноза, ранее не включаемые в прогностическую систему оценки риска метастазирования, играют критическую роль в эффективности и безопасности назначаемого эндоскопического лечения и, соответственно, в оптимизации стратегии лечения РРЖ.

**Установлено,** что предложенные прогностические модели показала высокую чувствительность и специфичность метода (при прогностической

модели с включением клинико-морфологических признаков РРЖ - 86,1% и 91,8% соответственно), что выше чувствительности и специфичности большинства опубликованных в независимых источниках данных по исследуемой теме. Предложенная прогностическая модель также имеет более высокий органосохраняющий потенциал, чем система показаний, предложенная Японским обществом по изучению рака желудка (9,2% против 44,8% излишних расширенных операций соответственно).

**Использованы** высокоинформативные и современные методики, осуществлялся комплексный подход к научному анализу с применением современных методов статистической обработки информации и современного компьютерного обеспечения, что является свидетельством высокой достоверности выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертационной работе. Достоверность результатов обусловлена соблюдением требований надлежащей клинической практики и оптимальным дизайном исследования.

**Личный вклад соискателя состоит** в планировании и организации всех этапов исследования, проведении анализа отечественной и зарубежной литературы по проблеме лимфогенного метастазирования раннего рака желудка; разработке дизайна исследования и этапов работы; проведении исследования клинических данных, гистологических микропрепаратов и иммуногистохимических микропрепаратов, применении современных статистических методов исследования; анализе и интерпретации полученных данных; публикации результатов исследования и их представлении на российских научных конференциях и конференциях с международным участием. Совокупность сформулированных в диссертации научных положений вносит весомый вклад в развитие направления разработки прогностических моделей расчета индивидуального риска метастазирования раннего рака желудка, имеющих важное значение для определения стратегии лечения.

Соискатель Мочальникова Валерия Васильевна ответила на задаваемые ей в ходе заседания вопросы и привела собственную аргументацию.

На заседании «07» апреля 2022 года диссертационный совет принял решение: за решение важной научной задачи – разработке математической прогностической модели расчета индивидуального риска лимфогенного метастазирования раннего рака желудка для отбора больных для эндоскопического лечения, что особенно важно - для повышения органосохраняющего потенциала в определении стратегии лечения раннего рака желудка, присудить Мочальниковой Валерии Васильевне ученую степень кандидата медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 21 человек, из них 12 докторов наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия «медицинские науки», и 3 доктора наук по специальности 3.3.2. Патологическая анатомия «медицинские науки», участвовавших в заседании, из 25 человек, входящих в состав совета, дополнительно введены на разовую защиту 3 человека, проголосовали за – 21, против – нет, недействительных бюллетеней – нет.

Председательствующий  
диссертационного совета,  
д.б.н., профессор

Красильников Михаил Александрович

Ученый секретарь  
диссертационного совета,  
д.м.н., профессор  
07 апреля 2022 г.



Кадагидзе Заира Григорьевна