

УТВЕРЖДАЮ
Заместитель начальника
Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова
по учебной и научной работе
доктор медицинских наук, профессор

«13» 05 2021 г.
иск. № 4/16/466

Б. Котив

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федерального государственного бюджетного военного образовательного учреждения высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации на диссертационную работу Комина Юрия Анатольевича на тему: «Морфологическая и компьютерно-томографическая оценка неоадьювантной терапии рака желудка», представленную к защите в диссертационный совет Д 208.008.01 при ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.02 – патологическая анатомия

Актуальность темы выполненной работы

Представленная диссертационная работа посвящена одной из актуальных задач современной онкоморфологии – изучению особенностей опухолевого ответа рака желудка на предоперационное лечение.

Ответ опухоли на неоадьювантную терапию играет ключевую роль в прогнозе течения заболевания.

Доказано, полный регресс опухоли, установленный по результатам гистологического исследования, коррелирует с положительным исходом заболевания, а отсутствие ответа на терапию ассоциировано с неблагоприятным прогнозом течения рака желудка. Однако, промежуточные степени патоморфоза не коррелируют с исходом заболевания, так же сохраняется высокая частота рецидивов у пациентов с полным и

промежуточным опухолевым ответом. Для этого исследуют биологический потенциал опухоли с помощью иммуногистохимических и молекулярно-генетических маркеров, но их применение в процессе проведения комбинированного лечения недостаточно изучено.

Опухолевый ответ на дооперационном этапе исследуют с помощью методов лучевой диагностики, но имеются большие расхождения в размерах опухоли и вовлечению в патологический процесс тканей по данным рентгенологической картины и микроскопической оценки, а так же не изучен вопрос корреляции между степенями лечебного патоморфоза и визуализационными характеристиками опухоли, определенных с помощью лучевых методов. Решению этих актуальных задач и посвящена работа Ю.А. Комина.

Научная новизна и практическая ценность диссертации

В проведенном диссертационном исследовании представлены приоритетные научные результаты, имеющие важное фундаментальное и прикладное значение.

На основе анализа полученных морфологических данных об особенностях опухолевого ответа рака желудка на проведенную предоперационную химиолучевую терапию впервые изучены показатели экспрессии онкобелков и молекулярно-генетических маркеров (HER2/neu, Ki-67, p53, cyclin D1, E-кадгерин, AURKA и TP53) в динамике.

Впервые установлена корреляция между степенями лечебного патоморфоза и динамикой показателей иммуногистохимических и молекулярно-генетических маркеров. Определяется статистически значимое снижение экспрессии онкобелков (Ki-67, p53, cyclin D1) ($p < 0,05$) у пациентов с 1 степенью лечебного патоморфоза и снижение уровня молекулярно-генетического маркера AURKA ($p < 0,05$).

При сравнительном анализе морфофункциональных изменений в опухоли под воздействием неoadъювантных химио- и химиолучевой терапии

выявлено, что наиболее выраженный опухолевый ответ (лечебный патоморфоз 1 степени) возникает в группе больных, получавших предоперационное химиолучевое лечение. Среди пациентов, которым проводилась неоадьювантная химиотерапия отмечалось наибольшее количество случаев патоморфоза 3 степени.

В ходе исследования установлено, что клинико-морфологические особенности: локализация опухоли, гистологическая форма (кишечный/диффузный тип (Lauren, 1965), категории первичной опухоли и регионарных лимфатических узлов (категории T и N (TNM, 2010) не влияют на степень терапевтического патоморфоза в процессе проведения неоадьювантной терапии ($p > 0,05$).

Исследование взаимосвязи морфологических изменений в опухоли и рентгенологической картины, полученной при проведении компьютерной томографии до и после проводимого лечения позволило установить корреляцию между степенями лечебного патоморфоза и показателями компьютерно-томографической денситометрической плотности опухоли и их динамикой в процессе предоперационной терапии. Определено, что происходит снижение рентгенологической плотности опухолевой паренхимы в зависимости от степени терапевтического патоморфоза при нативном сканировании, а так же в артериальную фазу контрастного усиления компьютерно-томографического исследования.

Полученные данные расширяют научные представления об изменениях рака желудка при проведении неоадьювантного лечения. Комплексный подход в оценке эффективности предоперационной терапии у больных раком желудка позволит объективно подойти к выбору объема оперативного вмешательства, определить прогноз течения заболевания.

Связь темы с планами соответствующих отраслей науки

Работа Ю. А. Комина выполнена в рамках научно-исследовательской работы Медицинского радиологического научного центра им. А .Ф. Цыба –

филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации. «Апробирование основных молекулярно-генетических маркеров, имеющих значение для диагностики, прогноза и определения тактики лечения при опухолях различных локализаций», регистрационный номер АААА-Б18-218041690016-8.

Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций не вызывает сомнения. Используемые в работе методические подходы адекватны поставленным цели и задачам исследования. Автором применен комплекс классических, современных морфологических и молекулярно-генетических методов, так же применен междисциплинарный подход с использованием методов лучевой диагностики, при этом методы дополняют друг друга. Работу отличает достаточный набор иммуногистохимических и молекулярно-генетических маркеров, позволяющий детально изучить биологический потенциал рака желудка до и после проведенной пролонгированной неoadъювантной химиолучевой терапии. С помощью морфологических методов проведена оценка лечебного патоморфоза. В работе использовался мультидисциплинарный подход, что объективизировало оценку опухолевого ответа. Количество обследуемых пациентов в каждой группе достаточно для получения достоверных результатов. С учетом variability полученных данных, статистическую обработку проводили с применением методов параметрического и непараметрического анализа. Все это позволяет считать полученные автором результаты достоверными.

Сформулированные автором выводы достоверны, полностью соответствуют задачам и логически следуют из результатов, полученных в ходе исследования.

Структура диссертации традиционна. Работа написана хорошим научным языком, иллюстрирована достаточным количеством микрофотографий, графиков и таблиц.

Автореферат полностью отражают основное содержание диссертации. В публикациях автора изложены основные положения данной работы.

По теме диссертации опубликовано 15 научных работ, из них 3 – в журналах, рекомендованных ВАК при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации для публикации основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата и доктора наук. Результаты исследования доложены на всероссийских и международных конференциях.

Значимость для науки и практической деятельности полученных соискателем результатов

Теоретическая значимость данного исследования заключается в его фундаментальности, так как полученные в работе результаты расширяют представления о морфофункциональных изменениях рака желудка при проведении неoadъювантного химио- и/или лучевого лечения. Результаты данного исследования имеют важное значение для патологической анатомии.

Рецензируемая работа имеет и практическую значимость, так как выявленные морфофункциональные изменения рака желудка в процессе неoadъювантного химио- и/или лучевого лечения открывают перспективы для новых подходов оперативного лечения, а так же выбора адекватных схем послеоперационного лечения.

Результаты работы использованы в педагогическом процессе на кафедре морфологии Обнинского института атомной энергетики — филиале федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ», на кафедре клинической морфологии и судебной медицины с курсом онкологии федерального государственного бюджетного

образовательного учреждения высшего образования «Пензенский государственный университет» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, на кафедре нормальной и патологической анатомии с курсом судебной медицины федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва" Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, в практической работе ФГБУ «3 Центральный военный клинический госпиталь имени А.А. Вишневского» Министерства обороны Российской Федерации.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

Полученные автором результаты исследования, а так же сформулированные на основе их анализа выводы могут быть применены для объективной оценки опухолевого ответа рака желудка на проводимое предоперационное лечение и использованы в дальнейших научных исследованиях по поиску предикторов эффективности неоадьювантной терапии рака желудка. Выявленные количественные КТ-симптомы, объективизирующие опухолевой ответ, могут использоваться на дооперационном этапе для выбора адекватной тактики дальнейшего лечения, а так же с прогностической целью.

Полученные данные можно использовать в учебном процессе для преподавания патологической анатомии в высших медицинских учебных заведениях, а так же в программах циклов повышения квалификации и тематических семинарах.

Замечания к работе

Выводы в полном объеме отражают результаты исследования, но они перегружены цифровыми показателями и включают статистическую значимость их различий, что затрудняет восприятие. Практические рекомендации недостаточно характеризуют полноту проведенного

исследования. Однако эти замечания не носят принципиального характера и не влияют на высокую оценку рецензируемой работы.

В процессе изучения диссертации возник ряд вопросов:

1) Почему вы использовали классификацию рака желудка по Lauren, а не использовали более распространенную по степени дифференцировки и по традиционной гистологической форме?

2) Как вы считаете, насколько использование двух разных методов исследования меняет подходы к прогнозированию, тактике ведения больных?

Заключение

Диссертационная работа Ю. А. Комина «Морфологическая и компьютерно-томографическая оценка неоадьювантной терапии рака желудка» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.02 – патологическая анатомия является законченной научно-квалификационной работой и содержит решение актуальной научной задачи – выявление морфологических и компьютерно-томографических особенностей опухолевого ответа рака желудка на неоадьювантную терапию.

Результаты работы имеют большое значение для патологической анатомии.

По актуальности, научной новизне, уровню выполнения, научной и практической значимости полученных результатов работа полностью соответствует требованиям пункта 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 г., предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидат наук, а соискатель Комин Юрий Анатольевич заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.02 – патологическая анатомия.

Отзыв на диссертацию Комина Юрия Анатольевича обсужден и утвержден на заседании кафедры патологической анатомии ФГБВОУ ВО

«Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО России, протокол № 4/2021 от 20 апреля 2021г.

Заведующий кафедрой патологической анатомии Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова,
главный патологоанатом Минобороны России
доктор медицинских наук по специальности
14.03.02 – патологическая анатомия,
профессор

Чирский Вадим Семёнович

«29» апреля 2021 г.

Подпись доктора медицинских наук профессора Чирского В.С. заверяю.
Начальник отдела кадров Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова
Д.Е. Гусев



Полное наименование организации	Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации
Сокращенное название организации	Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова
Руководитель организации	Крюков Евгений Владимирович Член-корреспондент доктор медицинских наук профессор
Адрес организации	Улица Академика Лебедева, д. 6, литера Ж, г. Санкт-Петербург, Россия, 194044
Телефон/факс	(812) 667-71-18
Адрес эл. почты	vmeda-nio@mil.ru
Вэб-сайт	http://www.vmeda.mil.ru
Фамилия, имя, отчество, ученая степень, ученое звание сотрудника ведущей организации, предоставившего отзыв	Чирский Вадим Семёнович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патологической анатомии Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова – главный патологоанатом Министерства обороны Российской Федерации

Список основных публикаций сотрудников ведущей организации в соответствующей сфере диссертационного исследования:

- 1) Майстренко, Н.А. Влияние возрастного фактора и иммунофенотипа опухоли на эффективность циторедуктивных операций при метастатическом раке толстой кишки / Н.А. Майстренко, Г.М. Манихас, А.А. Сазонов, В.С. Чирский, А.А. Ерохина // Вопросы онкологии. – 2019. – Т. 65, № 6. – С. 855-862.
- 2) Майстренко, Н.А. Комплексный подход в обосновании хирургической тактики при местно-распространенных формах колоректального рака у пациентов старших возрастных групп / Н.А. Майстренко, В.С. Чирский, А.А. Сазонов, А.А. Ерохина // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 2019. – Т. 178, № 2. – С. 38-45.
- 3) Ромащенко, П.Н. Ангиодисплазия подвздошной кишки, осложненная кровотечением / П.Н. Ромащенко, А.А. Сазонов, А.А. Феклюнин, В.С. Чирский, А.А. Ерохина // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 2019. – Т. 178, № 2. – С. 56-58.
- 4) Пегашева, И.Л. Влияние факторов патогенности helicobacterpylori (Cag A и Vac A) на предраковые изменения слизистой оболочки желудка у больных хроническим гастритом / И.Л. Пегашева, И.М. Павлович, А.В. Гордиенко, В.С. Чирский, А.А. Ерохина, А.В. Сварваль // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2019. – Т. 165, № 5. – С. 67-71.
- 5) Башлык, В.О. Смена фенотипа рака молочной железы (ER, PR, HER2) после неoadъювантного лечения / В.О. Башлык, А.Г. Кудайбергенова, А.С. Артемьева, А.Л. Муравцева, В.С. Чирский, Т.Ю. Семиглазова, В.В. Клименко, В.Ф. Семиглазов // Медицинский совет. – 2018. – № 10. – С. 146-149.
- 6) Смирнова, В.О. Морфологические характеристики резидуальной опухоли молочной железы / Смирнова В.О., Чирский В.С., Гайворонский И.В., Кушнарев В.А., Артемьева А.С., Кудайбергенова А.Г., Криворотько П.В., Семиглазова Т.Ю., Семиглазов В.Ф. // Курский научно-практический вестник Человек и его здоровье. – 2020. – № 1. – С. 58-66.

Заместитель начальника Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова
по учебной и научной работе
доктор медицинских наук профессор



 Котив Б.Н.