

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА,

заведующего кафедрой патологической анатомии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктора медицинских наук, доцента Орлинской Натальи Юрьевны на диссертационную работу Комина Юрия Анатольевича на тему: «Морфологическая и компьютерно-томографическая оценка неoadьювантной терапии рака желудка», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.02 - патологическая анатомия.

Актуальность темы выполненной работы

Диссертация Комина Юрия Анатольевича посвящена одной из важных проблем современной патологической анатомии – оценке эффективности проводимого предоперационного лечения злокачественных новообразований желудка. Актуальность данной проблемы обусловлена высокой частотой рецидивов рака желудка в послеоперационном периоде, а так же появлением новых таргетных препаратов и схем лечения. Большое количество исследований опухолевого ответа и классификаций лечебного патоморфоза основываются на остаточном объеме жизнеспособной опухолевой паренхимы, а также потенциальных биологических свойствах сохранившейся опухолевой ткани определяющих прогноз. Однако, не смотря на успехи в изучении иммуногистохимии, молекулярной биологии и генетики, эти технологии практически не находят места в оценке состояния остаточных элементов опухоли после проведения неoadьювантной терапии.

Определение опухолевого ответа с помощью методов лучевой диагностики субъективно, оно не может отразить микроскопических изменений в паренхиме опухоли, но позволяет детально изучить

макроструктуру. Поиск объективных симптомов опухолевого ответа, полученных с помощью лучевой визуализации, должен основываться на сопоставлении морфологических и диагностических данных, но этот вопрос недостаточно изучен.

Таким образом, комплексное изучение морфологических, иммуногистохимических, молекулярно-генетических и компьютерно-томографических изменений в опухоли в процессе проведения неoadьювантной терапии является своевременной и актуальной задачей.

Основное содержание работы

Диссертационная работа состоит из введения, обзора литературы, описания материала и методов исследования, результатов собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, списка литературы. Диссертация изложена на 151 странице, содержит 33 рисунка и 18 таблиц.

Автором поставлена цель - оценить клинико-морфологические, иммуногистохимические, молекулярно-генетические и компьютерно-томографические особенности опухолевого ответа рака желудка на неoadьювантную терапию.

Первая глава представлена обзором литературы и состоит из трех частей. В начале главы рассматривается эпидемиология рака желудка, факторы риска его возникновения, классификации, подробно рассмотрены современные диагностические возможности, стадирование онкологического процесса и современные методы лечения рака желудка. Во второй части главы освещаются современные данные о подходах к оценке эффективности неoadьювантной терапии. Третья часть литературного обзора посвящена прогнозированию выживаемости на основе определения лечебного патоморфоза. Изложенный материал обосновывает необходимость использования выбранной автором стратегии исследования.

Глава «Материал и методы исследования», состоит из пяти подглав и представляет собой совокупность всех подходов, используемых для выполнения диссертационного исследования. Обозначены группы пациентов: первая группа – пациенты, получавшие пролонгированную неоадьювантную химиолучевую терапию, вторая группа – пациенты, получавшие предоперационную химиотерапию по разным схемам. Далее представлены методы качественного и количественного морфологического, иммуногистохимического, молекулярно-генетического и компьютерно-томографического исследований, особенности статистической обработки и анализа полученных данных.

Глава «Результаты собственных исследований» состоит из четырех подглав, в которых представлены особенности опухолевого ответа рака желудка на предоперационное лечение. Первая посвящена гистологическому исследованию лечебного патоморфоза, определению эффективности проводимых лечебных предоперационных мероприятий, определению зависимости степени опухолевого ответа от клинико-морфологических характеристик опухоли. Во второй и третьей подглавах рассматривается иммуногистохимическая, молекулярно-генетическая оценка изменений в опухолевой ткани, а так же прогностическое значение совокупности клинических и морфологических данных. Четвертая подглава объективизирует рентгенологическую оценку опухолевого ответа, проведен анализ корреляции степеней лечебного патоморфоза и КТ-симптомов. Результаты хорошо иллюстрированы. Количественные данные сведены в таблицы и графики, логично размещены в тексте работы. Микрофотографии выполнены в цвете и сгруппированы, что позволяет воспринимать описываемые морфологические процессы в целом. Несомненным достоинством работы является использование доказательных методов медицины, объективизирующих характер структурных изменений в паренхиме опухоли, в том числе применение комплексного исследования,

включающего морфологическое, иммуногистохимическое, молекулярно-генетическое, компьютерно-томографическое исследования и статистическим анализом данных.

В главе «Обсуждение полученных результатов» автор проводит обобщение и сопоставление полученных результатов с данными литературы. В заключении отражены итоги данного исследования, рекомендации и перспективы дальнейшей разработки темы. Приведенный в диссертации анализ современного состояния изучаемой проблемы. Позволяет сделать вывод о том, что в большей части публикаций не приводится комплексный анализ морфофункциональных изменений в опухоли в процессе проведения неoadьювантной терапии, что дает определенную ценность и новизну исследования Комина Ю.А.

Полученные результаты позволили автору сформулировать 5 выводов, которые соответствуют задачам исследования.

Список литературы содержит 181 источник, в том числе 65 – отечественных и 116 - зарубежных.

По теме диссертации опубликовано 15 научных работ, в том числе 3 – в журналах, входящих в перечень рецензируемых научных изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации для публикации основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата и доктора наук. Основные положения диссертации доложены на различных отечественных и международных конгрессах.

Диссертация выполнена на современном научном и методическом уровне. В автореферате и опубликованных работах основные положения и результаты диссертации отражены исчерпывающе. Диссертация и автореферат написаны грамотным научным языком, легко читаются и воспринимаются.

Степень обоснованности научных положений и выводов, сформулированных в диссертации

Имеет место высокая степень обоснованности научных положений и выводов, сформулированных в диссертации. Она реализована адекватностью выбора современных методов мультимодального морфологического анализа, грамотным планированием исследований, достаточным и достоверным клиническим материалом, проведенной статистической обработкой результатов. Диссертационная работа имеет достаточное количество исходных данных, имеет пояснения, рисунки, графики, диаграммы, количественные характеристики. По каждой главе сделаны выводы. Выводы и рекомендации полностью обоснованы и логично вытекают из полученных результатов работы.

Научная новизна исследования

1. На основе анализа результатов проведенного комплексного исследования впервые изучена экспрессия онкобелков в динамике при неoadьювантной химиолучевой терапии и установлена высокая значимость иммуногистохимических и молекулярно-генетических маркеров (HER2/neu, Ki-67, p53, cyclin D1, E-кадгерин, A URKA и TP53).
2. Показано, что степень выраженности терапевтического патоморфоза не зависит от клинико-морфологических особенностей опухоли (локализации, гистологической формы (Lauren, 1965) и от категорий T и N (классификация TNM, 2010)).
3. Установлено, что степень лечебного патоморфоза коррелировала со снижением показателей компьютерно-томографической денситометрической плотности опухоли.

Достоверность полученных результатов и выводов диссертации

Выполненное диссертационное исследование полностью соответствует современным принципам доказательной медицины. Достоверность исследования подтверждается достаточным количеством изученного материала (103 пациента). Достоверность полученных данных обеспечивается использованием современных средств и методик проведения исследования. В исследовании наряду со световой микроскопией обоснованно использованы иммуногистохимические, молекулярно-генетические маркеры, а так же компьютерно-томографические показатели. В работе приведен убедительный подробный статистический анализ полученных данных.

Теоретическая значимость и практическая ценность результатов

Диссертационное исследование Ю.А. Комина по своей направленности и содержанию является фундаментальным исследованием, результаты существенно уточняют имеющиеся данные об особенностях опухолевого ответа на неoadьювантную терапию у больных раком желудка. Выявленные в работе особенности экспрессии различных биомаркеров открывают новые перспективы для поиска новых способов предоперационного воздействия, а так же для выбора оптимальной тактики хирургического лечения. Результаты КТ до операции могут быть использованы в качестве объективного предиктора эффективности проводимой терапии.

Таким образом, полученные автором данные достоверны.

Теоретическая значимость и практическая ценность результатов

Диссертационное исследование Ю.А. Комина по своей направленности и содержанию является фундаментальным исследованием, результаты исследования существенно уточняют данные об особенностях опухолевого ответа рака желудка на неoadьювантную терапию и объективизируют

неинвазивную оценку эффективности проводимого лечения. Выявленные в работе особенности экспрессии различных биомаркеров открывают новые перспективы для поиска и дальнейшего изучения предикторов эффективности неoadъювантной терапии. Полученные данные могут быть использованы при разработке схем терапевтического воздействия и выборе тактики хирургических вмешательств у больных раком желудка.

Вопросы и замечания

Принципиальные замечания по работе Комина Ю.А. отсутствуют.

В рамках дискуссии перед автором могут быть поставлены следующие вопросы:

1. Почему для исследования выбрана следующая панель маркеров (HER2/neu, Ki-67, p53, cyclin D1, E-кадгерин, AURKA и TP53)
2. Почему вы решили, в своей работе, для оценки лечебного патоморфоза использовать КТ и гистологические методы исследования?

Заключение

Таким образом, диссертация Комина Юрия Анатольевича «Морфологическая и компьютерно-томографическая оценка неoadъювантной терапии рака желудка» является законченной научно-квалификационной работой и содержит решение актуальной научной задачи - выявление морфологических особенностей опухолевого ответа рака желудка на анатомии.

По актуальности темы, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов и методическому уровню диссертационная работа Комина Юрия Анатольевича соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утверждённого постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 г. (в редакции постановления Правительства РФ № 335 от

21.04.2016 г., № 1024 от 28.08.2017 г. и № 1168 от 01.10.2018 г.),
предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата
наук, а ее автор Комин Юрий Анатольевич заслуживает присуждения ученой
степени кандидата медицинских наук по специальности: 14.03.02 -
патологическая анатомия.

Заведующий кафедрой патологической анатомии
федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего образования
«Приволжский исследовательский
медицинский университет»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации,
доктор медицинских наук по специальности:
14.03.02 – патологическая анатомия,
доцент

Орлинская Наталья Юрьевна

603005, г. Нижний Новгород,
пл. Минина и Пожарского, 10/1,
тел.: (831)439-09-43;
rector@pimunn.ru

«26» апреля 2021 г.

Подпись д.м.н., доцента Н. Ю. Орлинской заверяю:

ученый секретарь
ФГБОУ ВО «ПМУ»
Минздрава России, д.б.н.



Андреева Наталья Николаевна