

ОТЗЫВ

**официального оппонента,
заведующего кафедрой патологической анатомии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В. И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктора медицинских наук, профессора Масляковой Галины Никифоровны на диссертацию Комина Юрия Анатольевича на тему: «Морфологическая и компьютерно-томографическая оценка неоадьювантной терапии рака желудка», представленную в диссертационный совет Д 208.008.01 на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.02-патологическая анатомия**

Актуальность темы диссертационного исследования

Исследования по ответу опухолей на различные виды лечения и изучению изменчивости биологического потенциала опухолей проводятся учеными различных стран и разных специальностей. Однако, несмотря на многочисленные проводимые исследования до настоящего время остается много нерешенных проблем. Представленная работа Ю.А. Комина посвящена оценке эффективности проводимой неоадьювантной терапии рака желудка, определению критериев прогноза течения заболевания и разработке критериев опухолевого ответа, что является весьма актуальным. Несомненным достоинством данной работы является междисциплинарный подход, который автор очень органично использует в своей работе.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, не вызывает сомнения.

По результатам проведенного исследования автором вынесено на защиту три положения, суммированных в пяти выводах.

Первое положение касается оценки степени лечебного патоморфоза после проведения неоадьювантных химио- и химиолучевой терапии, а также определения связи между степенью лечебного патоморфоза и локализацией, гистологической формой, категорией Т и N (классификация TNM). Автор определил, что терапевтический патоморфоз более выражен после химиолучевой терапии, что может свидетельствовать об эффективности данного метода неоадьювантной терапии, кроме того установлено, что степень патоморфоза не зависит от клинико-гистологических характеристик. Данное положение подтверждено первыми двумя выводами.

Второе положение основано на результатах, показавших, что динамика экспрессии иммуногистохимических маркеров cyclin D1, Ki-67, p53 и молекулярно-генетического маркера AURKA, а именно их снижение, в процессе проведения пролонгированной неоадьювантной химиолучевой терапии может рассматриваться как критерий клинической оценки опухолевого ответа. Оценка совокупности клинических и гистологических критериев показала, что прогноз течения болезни, а именно вероятность летального исхода и рецидивирования, зависит от наличия метастазов в регионарных лимфоузлах, уровня маркера TP53 и Ki-67 и степени лечебного патоморфоза. Данное положение подтверждено также двумя выводами.

Третье положение и пятый вывод диссертации основаны на данных ретроспективного анализа данных морфологического исследования и компьютерной томографии, что дает возможность объективизировать предоперационную оценку. Автором продемонстрировано, что степени лечебного патоморфоза прямо коррелируют с показателями КТ-денситометрии и их динамикой.

В целом, большой объем проведенной исследовательской работы позволил автору в должной степени обосновать все научные положения,

выносимые на защиту. Выводы, сформулированные в диссертации, соответствуют положениям, выносимым на защиту, и отражают ключевые результаты, полученные в диссертации.

Достоверность и новизна исследования полученных результатов

Достоверность результатов основывается на достаточном объеме материала (гастробиопсии и операционный материал от 103 пациентов с раком желудка), продуманном дизайне работы, современном и адекватном методическом уровне, корректных способах статистической обработки данных. Автором показано, что после неоадьювантной химиолучевой терапии в опухолевой ткани происходит статистически значимое снижение экспрессии иммуногистохимических маркеров Ki-67, p53, cyclin D1 у пациентов с 1 степенью лечебного патоморфоза и снижение уровня молекулярно-генетического маркера AURKA, что свидетельствует о снижении биологического потенциала опухоли.

Установлено, что степень лечебного патоморфоза коррелировала со снижением показателей компьютерно-томографической денситометрической плотности опухоли. Это положение позволяет на дооперационном этапе с большей долей вероятности определить степень лечебного патоморфоза и тем самым определить объем оперативного пособия, спланировать дальнейшую тактику лечения и спрогнозировать течение заболевания.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Полученные результаты вносят важный вклад в понимание процессов регрессии злокачественной опухоли под воздействием различных предоперационных методов воздействия. Автором продемонстрирована возможность использования разных методов в диагностике опухолевого ответа. Полученные данные открывают новые

направления и широкие перспективы для дальнейшего изучения изменений опухолевой ткани при проведении неоадьювантной терапии. Теоретическая значимость данной работы заключается в том, что полученные результаты расширяют объем имеющихся в литературе сведений о морфологических изменениях в опухолевых клетках под воздействием противоопухолевой терапии.

Общая характеристика работы.

Оценка содержания работы, ее завершенности и оформления

Диссертация написана в традиционном стиле и состоит из введения, обзора литературы, главы материалов и методов исследования; главы с результатами собственных исследований; обсуждения результатов исследования, выводов, списка сокращений, практических рекомендаций и списка литературы. Работа содержит 18 таблиц и 33 рисунка. Список литературы включает в себя 181 источник литературы, в том числе 65 русскоязычных и 116 иностранных.

Во «Введении» изложена суть проблемы и обоснованы ее актуальность, цель и задачи исследования, сформулированы положения, выносимые на защиту, описаны научная новизна, научно-практическая значимость, собственный вклад в работу, приведены данные об апробации результатов исследования. Данная часть диссертации четко соотносится с выводами, сделанными в конце работы на основании анализа полученных результатов.

В «Обзоре литературы» изложены современные представления об эпидемиологии рака желудка, факторах риска его возникновения, классификации. Рассмотрены современные диагностические возможности и методы лечения рака желудка – хирургические и терапевтические. Дан анализ подходов к исследованию опухолевого ответа, описаны гистологические классификации лечебного патоморфоза. Дана

характеристика иммуногистохимических маркеров. Особое место уделено прогнозированию выживаемости на основе определения лечебного патоморфоза. Обзор написан хорошим литературным языком и свидетельствует о прекрасном знании автором современного состояния в данной области и является солидным теоретическим фундаментом, используемым в дальнейшем для описания и обсуждения результатов. Эта часть работы позволила автору не только охарактеризовать всю проблему в целом, но и логически обосновать цель и задачи исследования.

В главе «Материалы и методология исследования» весьма квалифицированно и достаточно подробно описаны основные методы исследования, приводятся сведения о схемах неоадьювантной терапии. Адекватность методических приемов не вызывает сомнений. В отдельном подразделе рассмотрены данные о статистической обработке и использованных критериях значимости.

Глава «Результаты собственных исследований». В первом разделе приводятся данные по морфологическому изучению опухоли, определению степени лечебного патоморфоза при разных видах неоадьювантной терапии, а так же проводится анализ зависимости степени патоморфоза от клинико-морфологических характеристик. Эти результаты позволили автору высказать мнение о большей эффективности химиолучевой терапии при сравнении с химиотерапией.

В втором разделе излагаются данные по результатам иммуногистохимического и молекулярно-генетического исследований. Проведен сравнительный анализ показателей маркеров cyclin D1, Ki-67, p53, AURKA и TP53 до проведения лечения и после него. Полученные результаты позволили выявить предикторные маркеры опухолевого ответа, в качестве таких маркеров наибольший диагностический потенциал был обнаружен у cyclin D1, Ki-67, p53, AURKA.

В третьем разделе проведен анализ прогностического значения клинико-гистологических данных показано, что совокупность клинических и морфологических критериев – наличие метастазов в регионарных лимфоузлах, степень патоморфоза, уровень маркеров TP53, Ki-67 могут использоваться для прогнозирования течения заболевания.

В разделе 4 проведен корреляционный анализ между степенями лечебного патоморфоза и показателями КТ-денситометрии, которые указывают на потенциальную возможность использования полученных данных для объективной предоперационной оценки опухолевого ответа.

Обсуждение результатов диссертационного исследования проведено полноценно в сопоставлении с результатами работ отечественных и зарубежных авторов.

Диссертация завершается общим «Заключением», где подводятся итоги выполненных исследований, сделанные выводы логически вытекают из результатов и полностью соответствуют положениям, вынесенным на защиту.

Публикация результатов

Материалы диссертации представлены в 15 научных работах, 3 из которых в журналах, входящих в перечень рецензируемых научных изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук и ученой степени доктора наук.

Замечания и вопросы

В целом, представленная диссертация хорошо структурирована и логично построена; полученные данные содержат новые научные результаты и свидетельствуют о существенном личном вкладе автора

диссертации в науку. Диссертация написана хорошим научным языком, исследуемый материал удачно иллюстрирован, микрофотографии имеют хорошее качество.

Работа не вызывает значительных замечаний по форме, способу изложения и содержанию, хотя имеет некоторые стилистические погрешности. Тем не менее, по итогам ознакомления с диссертацией, возникли вопросы, требующие разъяснения:

1) Почему среди всего многообразия классификаций лечебного патоморфоза выбрана японская система оценки?

2) Требуется пояснения следующее положение: автор декларирует, что степень патоморфоза не зависит от клинико-гистологических характеристик. В тоже время в первом выводе отмечается, что в подавляющем большинстве случаев лечебный патоморфоз 1 степени встречался среди больных с кишечным типом рака желудка – 22,2%.

Заключение

Диссертационная работа Комина Ю.А. «Морфологическая и компьютерно-томографическая оценка неоадьювантной терапии рака желудка» является завершённой научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной задачи, заключающееся в предложении концептуального подхода к оценке опухолевого ответа рака желудка, имеющее существенное значение для патологической анатомии. По актуальности темы, методическому подходу к решению поставленных задач, научной новизне полученных результатов, их научно-практической значимости, количеству и качеству публикаций диссертация 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.),



Сведения

об официальном оппоненте

по диссертации Ю. А. Комина «Морфологическая и компьютерно-томографическая оценка неoadъювантной терапии рака желудка» по специальности: 14.03.02 – патологическая анатомия, представленной в диссертационный совет Д 208.008.01 при федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 400131, г. Волгоград, пл. Павших Борцов, 1

№ п/п	Фамилия Имя Отчество	Год рождения Гражданство	Место основной работы, адрес места работы, телефон, email	Ученая степень, шифр, специальность	Ученое звание	Шифр специальности в совете и отрасль науки	Основные работы по профилю диссертации
1.	Маслякова Галина Никифоровна	1958 гр. гражданство Россия	заведующая кафедрой патологической анатомии ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет имени В. И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации 410012, Саратов, ул. Большая Казачья, 112 (845-2)-27-33-70, (845-2)-51-15-32 gmaslyakova@yandex.ru	доктор медицинс ких наук, специаль ность: 14.03.02 – патологи- ческая анатомия	профес сор	Специальность 14.03.02 – патологическая анатомия, медицинские науки	1) Прогностическая значимость оценки экспрессии иммуногистохимических маркеров и степени патоморфоза до и после лечения больных раком простаты высокого риска прогрессирования. / Воронина Е.С., Фомкин Р.Н., Бучарская А.Б., Палатова Т.В., Попков В.М., Маслякова Г.Н. // Саратовский научно- медицинский журнал. 2019. Т. 15. № 2. С. 318-324. 2) Сравнительная

						характеристика лечебного патоморфоза аденокарциномы простаты после высокоинтенсивной сфокусированной ультразвуковой абляции и максимальной андрогенной блокады. / Воронина Е.С., Маслякова Г.Н., Бучарская А.Б., Медведева А.В., Палатова Т.В. // Современные проблемы науки и образования. 2018. № 5. С. 65. 3) Патоморфоз перевитого рака почки (ра) у лабораторных крыс при введении флавоноидсодержащего экстракта аврана лекарственного (<i>gratiola officinalis</i> L.). / Наволокин Н.А., Мудрак Д.А., Полуконова Н.В., Бучарская А.Б., Тычина С.А., Корчаков Н.В., Маслякова Г.Н. // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2017. Т. 80. № 6. С. 19-23. 4) Лечебный патоморфоз аденокарциномы простаты через 3 месяца после максимальной андрогенной блокады. / Маслякова Г.Н., Воронина Е.С., Бучарская
--	--	--	--	--	--	--

							А.Б., Медведева А.В. // Современные проблемы науки и образования. 2017. № 4. С. 29. 5) Cancer cell damage at laser-induced plasmon-resonant photothermal treatment of transplanted liver tumor. / Bucharskaya A.B., Maslyakova G.N., Dikht N.I., Navolokin N.A., Terentyuk G.S., Bashkatov A.N., Genina E.A., Tuchin V.V., Khlebtsov B.N., Khlebtsov N.G. // BioNanoScience. 2016. Т. 6. № 3. С. 256-260.
--	--	--	--	--	--	--	---

Доктор медицинских наук, профессор,
заведующая кафедрой патологической анатомии
ФГБОУ ВО «Саратовский государственный
медицинский университет
имени В. И. Разумовского»
Минздрава России

Mas

Маслякова Г. Н.

Подписи
ЗАВЕРЯЮ:
Начальник ОК СГМУ

