

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертацию Бирюкова Андрея Евгеньевича
«Клинико-морфологические и молекулярно-генетические особенности
дисплазии и раннего рака желудка», представленную на соискание ученой
степени кандидата медицинских наук
по специальности 14.03.02 патологическая анатомия

Актуальность темы выполненной работы

Диссертация Бирюкова А.Е. посвящена актуальной проблеме – изучению клинико-морфологических и молекулярно-генетических особенностей дисплазии и раннего рака желудка. Заболеваемость раком желудка в России занимает 4-е место, смертность – 2-ое (в структуре онкологической заболеваемости и смертности). При этом рак желудка в 2/3 случаев диагностируется на 3-4 клинической стадии и в течение первого года умирает почти половина пациентов. Существенную роль в выявлении и лечении рака на ранних клинических стадиях играют настороженность врачей первичного звена и современные эндоскопические исследования, позволяющие снизить смертность и выполнять органосохраняющие операции.

Понятие ранний рак желудка долгое время включало в себя карциному в пределах слизистой оболочки и/или подслизистого слоя, независимо от наличия метастазов в регионарных лимфатических узлах. По классификации TNM это соответствует Tis-T1b. Однако до настоящего времени продолжаются обсуждения относительно самого определения «ранний рак желудка», все больший акцент при этом смещается в сторону эндоскопических возможностей его радикального лечения (сравнимого по результатам с «традиционными» хирургическими методами лечения рака желудка). При удалении опухоли на ранней стадии пятилетняя выживаемость составляет около 100%.

Для определения эффективности такого лечения и прогнозирования отдаленных результатов необходимы новые подходы к морфологическому исследованию удаленного материала, предполагающие поиск дополнительных критериев и маркеров, определяющих риск метастазирования, а, следовательно, и отбор пациентов для эндоскопических операций. Среди потенциальных онкомаркеров - белки, ассоциированные с опухолевыми клетками и

определяющие её фенотип. Задача выявления подобных маркеров и оценка их значимости в лечении и выживаемости больных сегодня становится чрезвычайно актуальной. В своем диссертационном исследовании А.Е. Бирюков ставит именно такую цель - выявление и комплексная оценка клинико-морфологических, иммуногистохимических и молекулярно-генетических особенностей малигнизации желудочного эпителия и развития раннего рака желудка.

Осуществление поставленной цели потребовало выявления морфологических особенностей дисплазии и раннего рака желудка, сравнения их иммунных фенотипов и разработки алгоритма патологоанатомического исследования биопсийного и операционного материала, позволяющего дифференцировать предопухолевые процессы и ранний рак.

Научная новизна работы

Впервые в нашей стране проведено комплексное изучение фрагментов слизистой оболочки желудка и подслизистого слоя, пораженных дисплазией и аденокарциномой, удаленных эндоскопическими методами. Научная новизна исследования заключается в обоснованности принципиально новых подходов к морфологической диагностике ранних раков желудка при их эндоскопическом удалении и оценке эффективности манипуляций.

Для прижизненной диагностики новообразований желудка обосновано и рекомендовано к широкому применению комплексное морфологическое исследование, разработана иммуногистохимическая панель маркеров, уточняющих дифференциальную диагностику раннего рака и тяжелой дисплазии слизистой оболочки желудка (антитела к цитокератину 7, цитокератину 8/18, муцину 1, муцину 2, муцину 5AC и p53). Обнаружено, что для цитокератина 7 и муцина 1 характерно увеличение количества продуцирующих их клеток в раннем раке желудка кишечного типа по сравнению с тяжелой дисплазией, а для муцина 2 – наоборот, снижение количества синтезирующих его клеток в том же ряду. При этом по интенсивности иммуногистохимической реакции достоверных различий

между тяжелой дисплазией и ранним раком желудка кишечного типа не выявлено.

Дана детальная клинико-морфологическая характеристика дисплазии слизистой оболочки желудка слабой и тяжелой степени, раннего рака желудка кишечного типа. Показано, что имеются 2 возрастных периода с наибольшими показателями заболеваемости эпителиальными опухолями желудка. Преобладающими макроскопическими типами дисплазии желудка слабой степени являются 0-IIa и 0-IIp (73% случаев), а для дисплазии желудка тяжелой степени и раннего рака желудка кишечного типа – 0-IIa и 0-IIb (64% и 55% соответственно). Отмечено сочетание дисплазии различной степени и раннего рака желудка кишечного типа с хроническим атрофическим гастритом (в 94-95% случаев) и толстокишечной метаплазией (от 67% при дисплазии легкой степени до 77% при раннем раке желудка кишечного типа). Характерной особенностью раннего рака желудка кишечного типа явилось его сочетание с очагами тяжелой дисплазии (в 97% случаев), что подтверждает теорию опухолевого поля.

С помощью молекулярно-генетического исследования показана частота мутаций в раннем раке желудка кишечного типа генов KRAS (в 5% случаев), в 29% выявлена амплификация HER2, BRAF (мутации не обнаружены). Получены данные свидетельствуют об общности патогенеза и последовательности этапов канцерогенеза раннего рака желудка кишечного типа.

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

Степень достоверности результатов исследования не вызывает сомнений.

В работе использовано достаточное для получения репрезентативных результатов количество клинического материала; исследования характеризуются высоким методическим уровнем с использованием высокотехнологичных методов исследования и комплексным подходом к решению поставленных задач. Результаты диссертации базируются на основании изучения 135 фрагментов ткани желудка. Материал был получен при диагностических гастроскопиях (58 фрагментов) и эндоскопическом удалении опухолевой ткани желудка (77 фрагментов).

фрагментов) от 100 пациентов в возрасте от 32 до 85 лет, находившихся на лечении в ГБУЗ «ГКБ №31 ДЗМ». При исследовании образцов ткани диагностированы: ранний рак желудка - 35 наблюдений, дисплазия легкой и тяжелой степени - 79 наблюдений, хронический атрофический гастрит - 21 наблюдение. При выполнении исследований помимо обзорных окрасок проведены иммуногистохимические исследования с широкой панелью антител, молекулярно-генетические исследования и полимеразно-цепная реакция в режиме реального времени. Все количественные данные обработаны адекватными методами статистики с определением статистически значимых различий между выборками.

Научные положения, выводы и практические рекомендации убедительно обоснованы.

Значимость для науки и практической медицины полученных автором результатов

Полученные данные имеют важное теоретическое и практическое значение, так как уточняют представления о трансформации ткани слизистой оболочки желудка при хроническом атрофическом гастрите, дисплазии и раннем раке, а также расширяют уже имеющиеся знания о морфогенезе предраковых поражений и раннего рака желудка.

Предраковые изменения слизистой оболочки желудка предполагают тщательное исследование пораженных участков и своевременное выявление рака желудка на ранних стадиях формирования. Вместе с тем, в работе предложен алгоритм исследования тканей желудка, позволяющий не только выявить стадию неопластического поражения желудка, но и определить наличие поражения сосудов подслизистого слоя, включая их раковую эмболию, что влияет на дальнейшую лечебную тактику и, в конечном счете, выживаемость пациентов.

Полученные при исследовании данные успешно внедрены в работу патологоанатомического и эндоскопического отделений ГБУЗ «ГКБ №31 ДЗМ» и могут использоваться в практическом здравоохранении.

Диссертации построена по традиционному плану. Полученные автором результаты грамотно и последовательно описаны. Работа изложена на 141

странице машинописного текста, иллюстрирована 45 рисунками и микрофотографиями хорошего качества, содержит 27 таблиц. Список цитируемой литературы включает 181 источник, из них российских – 17, зарубежных - 164.

Личный вклад соискателя

Соискатель самостоятельно проанализировал отечественную и зарубежную литературу по теме исследования, детально охарактеризовал клинико-морфологические и молекулярно-генетические особенности дисплазии и раннего рака желудка с применением современных гистологических, гистохимических, бактериоскопических, иммуногистохимических, молекулярно-генетических и статистических методов. Автором самостоятельно проведено планирование и проведение исследования на всех уровнях, включая обработку полученных данных, подготовку материалов для публикации. Работа иллюстрирована микрофотографиями хорошего качества, также самостоятельно выполнены автором.

Результаты диссертационного исследования широко обсуждены на международных и всероссийских научных конференциях.

В автореферате и опубликованных работах отражены основные положения диссертации. По материалам работы опубликовано 14 печатных работ, в том числе в 4 статьи журналах, входящих в Перечень рецензируемых научных изданий ВАК РФ, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук.

Выводы основаны на большом фактическом материале и логично вытекают из результатов, полученных лично автором.

Принципиальных замечаний по диссертации не имею.

Заключение

Диссертация А.Е. Бирюкова является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований решена актуальная научная задача – выявлены клинико-

морфологические и молекулярно-генетические особенности дисплазии и раннего рака желудка.

Результаты диссертационного исследования имеют большое теоретическое и практическое значение для патологической анатомии, онкологии, эндоскопии и хирургии.

По актуальности, новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов диссертация Бирюкова А.Е. «Клинико-морфологические и молекулярно-генетические особенности дисплазии и раннего рака желудка», соответствует требованиям пп. 9 - 14 «Положения о присуждении ученых степеней» (Постановление Правительства РФ от 24.09.2013 г. №842 в редакции от 28.08.2017г. №1024), предъявляемым к диссертациям, представленным на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а сам автор заслуживает присвоения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.02 - патологическая анатомия.

Доктор медицинских наук по специальности
14.03.02 - патологическая анатомия, профессор,
заведующий кафедрой патологической анатомии
Медицинского института Федерального государственного
автономного образовательного учреждения
высшего образования «Российский университет дружбы народов»

Бабиченко Игорь Иванович

Сведения об оппоненте: Бабиченко Игорь Иванович – доктор медицинских наук по специальности 14.03.02 - патологическая анатомия, профессор, заведующий кафедрой патологической анатомии Медицинского института Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов»

117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 8.
Тел.: +7 (495) 433-27-94 e-mail: med@rudn.ru

Подпись Бабиченко И.И. заверяю

Ученый секретарь Медицинского института РУДН
доцент, канд. фарм. наук

Т.В. Максимова



печать