

«УТВЕРЖДАЮ»

Директор Федерального государственного
бюджетного учреждения "Национальный
медицинский исследовательский центр
онкологии имени Н.Н. Петрова" Министерства
здравоохранения Российской Федерации
доктор медицинских наук профессор



_____ А.М. Беляев

_____ 2018 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

**о научно-практической значимости диссертационной работы
Сельвера Рафаэлевича Алтыбаева «Клинико-морфологические
особенности аденокарциномы прямой кишки, связанные с
лимфогенным метастазированием», представленной на соискание
ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям
14.01.12 – онкология, 14.03.02 – патологическая анатомия**

Рак прямой кишки (РПК) является одним из наиболее частых злокачественных новообразований желудочно-кишечного тракта. Ежегодно по всему миру регистрируются от 800 тыс. до 1 млн. и более случаев РПК и 440 тыс. смертей от данной патологии. В структуре онкологической заболеваемости Российской Федерации РПК занимает 6-е место среди мужчин (5,2%) и 7-е место среди женщин (4,7%). Последнее десятилетие характеризуется подъемом заболеваемости РПК на 17,9%. Активное внедрение в отдельных странах скрининговых программ по раннему выявлению неоплазий прямой кишки позволило выявлять РПК на ранней стадии. Однако в реальной клинической практике значительная часть

регионарных лимфатических узлов, что негативно сказывается на отдаленных результатах и требует применения высокотехнологичных комбинированных методов лечения.

Морфологическое исследование фрагмента первичной опухоли является основным этапом для верификации злокачественного процесса, а также позволяет определить степень его дифференцировки. Последующие методы исследования на этапе уточняющей диагностики нацелены на определение глубины инвазии, локализацию первичной опухоли, а также выраженность метастатического поражения регионарных лимфоузлов, что определяет дальнейшей тактику и выбор метода лечения.

Имеется определенная зависимость между локализацией первичной опухоли и лимфогенных метастазов, что объясняется особенностями путей лимфооттока, а также кровоснабжения прямой кишки. Известно, что большая распространенность опухоли по критериям T и N, а также снижение степени ее дифференцировки являются неблагоприятными факторами прогноза, обуславливающими высокую частоту рецидивов при РПК. В последнее время внимание исследователей нацелено на изучение специфических маркеров, отражающих наличие и выраженность лимфогенного метастазирования аденокарциномы прямой кишки. При этом уделяется внимание как морфологическим параметрам, так и иммуногистохимическим маркерам. К первым из них относятся глубина инвазии опухоли, степень ее дифференцировки, выраженность воспалительной инфильтрации стромы, а также количество лимфатических узлов, пораженных метастазами. Кроме того, активно обсуждается значимость феномена ретракции, представляющего собой перитуморальную щель по периферии различных структур паренхиматозного компонента опухоли. Помимо этого, немаловажное значение отводится молекулярным маркерам. Важными предикторами лимфогенного метастазирования РПК являются пролиферативная активность опухоли, состояние системы апоптоза, ангиогенеза, а также эпителиально-мезенхимального перехода, которые в

совокупности обуславливают способность опухолевых клеток осуществлять инвазию и диссеминацию за пределы первичного процесса. Несмотря на многообразие иммуногистохимических маркеров, экспрессирующихся в аденокарциномах прямой кишки, значимость многих из них до сих пор не определена. С этих позиций кандидатская диссертация С.Р. Алтыбаева, посвященная изучению морфологических и молекулярных прогностических параметров лимфогенного метастазирования при РПК, является актуальным квалификационным исследованием, которое отражает актуальные направления развития онкологии и патологической анатомии.

Научная новизна полученных результатов, выводов, рекомендаций

Научная новизна представленной диссертации не вызывает сомнений. В работе убедительно продемонстрировано, что морфологическая гетерогенность аденокарциномы прямой кишки, проявляющаяся наличием разных многоклеточных структур (железистых, криброзных) и дискретных клеток, сопряжена с иммунофенотипом опухолевых клеток и прогрессией опухолевой болезни. Автором обнаружено, что опухолевые структуры, прорастающие в серозную оболочку кишки, иммунофенотипически отличаются от опухолевых элементов, расположенных в других слоях стенки прямой кишки, что, по-видимому, и связано с неблагоприятным течением злокачественного процесса. Впервые установлено, что с лимфогенным метастазированием преимущественно связаны фенотипические характеристики опухолевых элементов, располагающихся в серозной оболочке прямой кишки. При этом часть морфологических признаков опухолевых элементов, связанных с лимфогенным метастазированием, наблюдается уже при поражении слизистой оболочки прямой кишки и может быть обнаружена при исследовании биопсийного материала на этапе предоперационного обследования. Кроме того, для аденокарциномы прямой кишки впервые установлено, что ретракция вокруг разных структур паренхиматозного компонента опухоли связана с большей частотой и

выраженностью лимфогенного метастазирования, соответствующего критерию N2.

На основании полученных результатов автором разработана математическая модель, позволяющая при исследовании биопсийного материала прогнозировать вероятность риска развития лимфогенного метастазирования у пациентов с аденокарциномой прямой кишки. При клинической апробации чувствительность разработанной модели составила 65%, специфичность – 81%.

Значимость полученных результатов для науки и практики

Практическая значимость диссертационной работы С.Р. Алтыбаева определяется тем, что в результате выполнения морфологического и иммуногистохимического исследований первичной опухоли был определен ряд параметров, позволяющих с высокой вероятностью прогнозировать риск появления лимфогенных метастазов при раке прямой кишки.

Результаты диссертационного исследования следует учитывать при изучении механизмов инвазивного роста аденокарцином прямой кишки, основываясь на иммунофенотипических особенностях опухолевых элементов, поражающих серозную оболочку органа. На диагностическом этапе для оценки вероятности наличия и степени лимфогенного метастазирования следует учитывать морфологические и иммуногистохимические признаки, выявляемые при исследовании биопсийного материала. Полученные данные являются дополнительными факторами, которые могут быть использованы в процессе предоперационного стадирования опухолевого процесса, что окажет влияние на выбор метода лечения и планируемый объем оперативного вмешательства.

Обоснованность и достоверность полученных результатов и сформулированных выводов

Диссертационное исследование С.Р. Алтыбаева выполнено на высоком методологическом уровне и основано на анализе достаточного клинического материала, включающего результаты комплексного обследования и лечения 100 больных аденокарциномой прямой кишки T1-4N0-2M0 стадий. Всем пациентам проводилось оперативное лечение в радикальном объеме.

Морфологическое исследование ткани первичной опухоли проводилось в алгоритмизированном порядке, где определялись гистологический тип и степень дифференцировки опухоли, выраженность стромального компонента. Давалась характеристика паренхиматозному компоненту, в которой учитывались тип опухолевых структур, а также наличие и характера ретракции вокруг разных структур на различной глубине инвазии. Гистологический тип рака прямой кишки устанавливался согласно рекомендациям ВОЗ. Иммуногистохимическое исследование первичной опухоли осуществлялось согласно общепринятой методике с использованием антител к EGFR1, CD 34, Ki67, p53, Vcl2, LYVE1.

Автором убедительно продемонстрирована необходимость применения иммуногистохимического исследования биоптатов первичной опухоли на диагностическом этапе. По результатам проведенного исследования установлено, что фенотип опухолевых клеток при раке прямой кишки зависит от местной распространенности опухоли. Так, при поражении опухолью серозной оболочки органа наблюдается наименьшее количество клеток, экспрессирующих белок p53 (19%, $p=0,003$) и Vcl2 (3%, $p=0,0000$), по сравнению с инвазией слизистого (45% и 14%, соответственно), подслизистого (49% и 16%) и мышечного (52% и 13%) слоев стенки органа. Крайне важным является тот факт, что, по данным автора, аденокарцинома прямой кишки характеризуется внутриопухолевой морфологической и иммунофенотипической гетерогенностью, связанной с глубиной инвазии опухолевых элементов в стенку органа.

В работе показано, что большая лимфогенная распространенность (метастазы в 4 и более лимфатических узлах, критерий N2) наблюдается при наличии ретракции вокруг железистоподобных структур, располагающихся в слизистом и серозном слоях стенки прямой кишки, а также вокруг дискретных групп опухолевых клеток, располагающихся в слизистом, мышечном и серозном слоях стенки органа. Риск возникновения лимфогенных метастазов в наибольшей степени сопряжен с высоким процентом опухолевых клеток, экспрессирующих p53, низкой долей пролиферирующих клеток (Ki67+), высокой частотой экспрессии EGFR1 в криброзных структурах и дискретных клетках опухоли.

Автором проведен достаточный объем исследований по изучаемой проблеме. Цели и задачи исследования сформулированы адекватно, использованные методы информативны. Обоснованность научных результатов подтверждается корректной статистической обработкой с использованием современных методов обработки данных – пакета программ «Statistica 6.0 for Windows». Выводы и практические рекомендации, сформулированные в диссертации, обоснованы результатом анализа полученных данных, они корректны и логично вытекают из содержания работы, а также содержат решение поставленных перед исследователем задач. Автореферат полностью отражает материалы диссертации, хорошо иллюстрирован.

Основные положения диссертационной работы и полученные результаты широко представлены в печати, обсуждались на региональных, международных и всероссийских конференциях. Результаты исследования опубликованы в 6 научных работах, в том числе имеются 4 статьи в журналах, рекомендованных ВАК РФ.

**Рекомендации по использованию результатов и выводов
диссертационной работы**

Задачи исследования решены по всем пунктам. Особого внимания заслуживает математическая модель, позволяющая прогнозировать при исследовании биопсийного материала вероятность риска развития лимфогенного метастазирования у пациентов с аденокарциномой прямой кишки.

Результаты представленного исследования могут быть рекомендованы к применению в лечебных учреждениях онкологического профиля, а также применены в учебном процессе на кафедрах онкологии, патологической анатомии в медицинских ВУЗах.

Заключение

Диссертационная работа Сельвера Рафаэлевича Алтыбаева «Клинико-морфологические особенности аденокарциномы прямой кишки, связанные с лимфогенным метастазированием», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.12 – онкология, 14.03.02 – патологическая анатомия является самостоятельной законченной научно-квалификационной работой. В ней решена актуальная задача клинической онкологии и патологической анатомии, касающаяся прогнозирования развития лимфогенных метастазов при аденокарциноме прямой кишки.

По объему и методологическому уровню выполненных исследований, научной новизне, практической значимости полученных результатов, количеству публикаций представленная диссертационная работа полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013г. № 842, в редакции Постановления Правительства РФ от 21.04.2016, № 335 и от 02.08.2016, № 748, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук. Автор работы С.Р. Алтыбаев заслуживает присуждения искомой

наук. Автор работы С.Р. Алтыбаев заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям: 14.01.12 – онкология, 14.03.02 – патологическая анатомия.

Отзыв обсужден и одобрен на заседании научного отделения опухолей желудочно-кишечного тракта ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, 25 мая 2018 года (протокол №3).

Заведующий научным отделением
опухолей желудочно-кишечного тракта
ФГБУ «НМИЦ онкологии
им. Н.Н. Петрова» Минздрава России,
доктор медицинских наук доцент


Карачун А.М.

Подпись д.м.н. Карачуна А.М. *заверяю*
Ученый секретарь ФГБУ «НМИЦ онкологии
им. Н.Н. Петрова» Минздрава России,
доктор медицинских наук


Демин Е.В.

Адрес: 197758, г. Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, дом 68
Телефон: Телефон: (812) 43-99-555; факс: (812) 596-89-47
Сайт: <http://www.nioncologii.ru>