

ОТЗЫВ

**на автореферат диссертации Алтыбаева Сельвера Рафаэльевича
«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**

Известно, что злокачественные новообразования являются предметом изучения различных областей медицины на протяжении многих лет. Это обусловлено тем, что во многих развитых странах, в том числе и в России в структуре причин смерти населения они прочно занимают 2-е место после сердечно-сосудистой патологии. Неуклонный рост заболеваемости и летальности среди лиц трудоспособного возраста вызывает беспокойство исследователей различных стран мира в отношении рака прямой кишки, поскольку на момент обращения злокачественный процесс имеет местно-распространенный характер. Важно отметить, что особо значимыми этапами канцерогенеза для исследователей являются механизмы реализации опухолевой прогрессии, таких как инвазивный рост и метастазирование.

Особое значение, несмотря на большое количество работ, посвященных изучению особенностей течения, клиническо-морфологических, молекулярно-генетических параметров опухоли, закономерностей лимфогенного и гематогенного метастазирования, а также рецидивирования при раке прямой кишки, имеет вопрос, касающийся определения характеристик опухоли сопряженных с глубиной инвазии и лимфогенным метастазированием. Исследование, морфологических и экспрессионных особенностей паренхиматозного компонента первичной опухоли характеризующих глубину инвазии с проецированием этих данных при раке прямой кишки на параметры такой формы прогрессии опухолевого процесса как лимфогенное метастазирование представляет определенный интерес. Значимость работы обусловлена тем, что исследования, о которых есть данные в литературных источниках, являются противоречивыми и неоднозначными. Все это свидетельствует об актуальности и практической значимости диссертационного исследования С.Р. Алтыбаева, посвященного изучению инвазивных свойств опухоли при раке прямой кишки и их сопоставлению с параметрами лимфогенного метастазирования.

Научная новизна исследования, проведенного С.Р. Алтыбаевым, не вызывает сомнения. Автором убедительно показано, что экспрессия маркеров, ассоциированных с лимфогенным метастазированием новообразования при раке прямой кишки, ассоциирована с морфологической гетерогенностью опухоли. На основании результатов работы было выявлено, что независимо от типа морфологических структур, опухолевые клетки, прорастающие в серозную оболочку, имеют фенотип, отличающийся от опухолевых элементов, располагающихся в других слоях стенки кишки. Показано, что развитие лимфогенных метастазов сопряжено с характеристиками опухолевых элементов, прорастающих серозную оболочку прямой кишки. Наличие ретракции по периферии дискретных групп клеток опухоли может быть ранним морфологическим признаком, связанным с лимфогенным метастазированием, который можно обнаружить в биоптатах слизистой оболочки.

По результатам проведенного исследования С.Р. Алтыбаевым была получена математическая модель позволяющая прогнозировать риск развития лимфогенных метастазов у больных с раком прямой кишки, не получавших неoadъювантную терапию,

на основании параметров, включающих морфологические особенности и экспрессионные характеристики опухоли. В ходе исследования для построения математической модели использовался метод логистической регрессии. Все это в совокупности определяет достоверность полученных автором результатов.

Практическая значимость исследования С.Р. Алтыбаева определяется тем, что работа позволяет определить морфологические и экспрессионные особенности аденокарциномы прямой кишки, ассоциированные с лимфогенным метастазированием. Так, стало известно, что процент и интенсивность экспрессии маркеров апоптоза, клеточной пролиферации, EGFR1, а также наличие ретракции по периферии определенных типов опухолевых структур сопряжены с параметрами лимфогенной диссеминации, а также с количеством пораженных регионарных лимфоузлов.

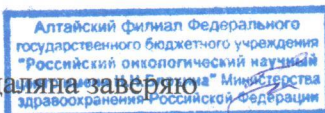
Основные результаты исследования С.Р. Алтыбаева широко представлены в научной печати, обсуждались на региональных, российских и международных конференциях. Автором опубликовано 6 печатных работ, из них 4 статьи в ведущих рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК. В исследовании представлен подробный анализ клинических и морфологических характеристик 100 больных раком прямой кишки включенных в исследование. Сроки наблюдения за пациентками составили 3 года. В лимфатических узлах оценивалось наличие метастатического поражения, для построения математической модели был использован метод логистической регрессии.

Диссертация Алтыбаева Сельвера Рафаэлевича «Клинико-морфологические особенности аденокарциномы прямой кишки, связанные с лимфогенным метастазированием» является самостоятельной законченной научно-квалификационной работой, по актуальности, объему и уровню проведенного исследования, а также значению полученных результатов отвечает требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» Постановления Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013г. № 842 (в ред. Постановления Правительства РФ от 21.04.2016 N 335), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук. Автор заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.12 – онкология, 14.03.02 – патологическая анатомия.

Заведующий лаборатории молекулярно-генетических характеристик опухолей
Федерального государственного бюджетного учреждения «Алтайский филиал Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
доктор медицинских наук

Авдальян Ашот Меружанович

Подпись А.М. Авдальяна заверяю



2018 г.

Адрес: **656049**, Барнаул, ул. Никитина, д.77
Телефон: 8 (385-2) 63-26-20; 77-47-56
Факс: 8 (385-2) 63-26-20
E-mail: aoc@ctmed.ru, aoc@alt.ru
Веб-сайт: <http://www.ronc.ru/node/1817>

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Алтыбаева Сельвера Рафаэлевича «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

Актуальность исследования

В структуре злокачественных новообразований желудочно-кишечного тракта рак прямой кишки встречается наиболее часто. Поздняя обращаемость таких больных в лечебные учреждения, несмотря на наличие первых признаков болезни, сопровождается высоким процентом инвалидизирующих операций, что обусловлено местно-распространенным злокачественным процессом, наличием лимфогенных и гематогенных метастазов. Часто на момент обращения пациента злокачественный процесс в прямой кишке уже имеет местно-распространенный характер с наличием лимфогенных и гематогенных метастазов (Каприна А.Д., Старинский В.В., 2015). Это является первостепенной проблемой диагностики и лечения опухолей данной локализации в России, что делает данную опухолевую патологию социально значимой.

Несмотря на многообразие скрининговых программ для раннего выявления злокачественных карцином желудочно-кишечного тракта, заболеваемость раком прямой кишки остается на высоком уровне. В настоящее время, согласно данным литературы, злокачественный процесс данной локализации характеризуется многообразием клинико-морфологических и молекулярно-генетических характеристик первичной опухоли. Ныне многие исследования занимаются изучением особенностей морфологического строения и молекулярных характеристик опухоли, позволяющих прогнозировать течение злокачественного процесса, в частности её прогрессии, а именно инвазия и лимфогенное метастазирование. Они являются последовательными и взаимосвязанными этапами канцерогенеза опухолей различной локализации, в том числе и при аденокарциноме прямой кишки.

В последнее время большая роль отводится изучению прогностических параметров лимфогенного метастазирования при раке прямой кишки, причем как морфологических, так и молекулярно-генетических. Морфологическими параметрами считают глубину инвазии опухоли, степень дифференцировки, выраженность воспалительной инфильтрации и стромы, а также количество пораженных метастазами лимфоузлов, их размер, локализация (Madbouly K.M., 2014; Zhou D., 2015; Kusters M. et al., 2017).

Помимо морфологических параметров прогноза лимфогенного метастазирования, немаловажное значение отводится молекулярным маркерам. Однако, несмотря на многообразие имеющихся на сегодняшний день иммуногистохимических маркеров, экспрессирующихся в аденокарциномах прямой кишки, значимость экспрессии многих из них не определена. Важными предикторами лимфогенного метастазирования при раке прямой кишки являются пролиферативная активность опухоли, состояние системы апоптоза, ангиогенеза, а также эпителиально-мезенхимального перехода, которые в совокупности позволяют опухолевым клеткам осуществлять инвазию и диссеминацию за пределы зоны первичного роста.

Молекулярно-генетические факторы в совокупности с морфологическими параметрами опухоли прямой кишки позволяют добиться определенных успехов в прогнозировании инвазивных свойств опухолевой ткани, а также лимфогенных метастазов.

Таким образом, существует необходимость дальнейшего изучения проблемы лимфогенного метастазирования при раке прямой кишки для выявления морфологических, молекулярно-генетических и экспрессионных маркеров, ассоциированных как с инвазивными свойствами опухоли, так и с параметрами лимфогенного метастазирования, что позволяет прогнозировать течение злокачественного процесса на дооперационном этапе.

Следовательно, изучение параметров, характеризующих инвазивные свойства первичной опухоли и сопоставление их с параметрами лимфогенного метастазирования при раке прямой кишки, отраженных в диссертационном исследовании Алтыбаева С.Р. является актуальным, поэтому данная диссертация важна как с медико-социальной, так и экономической точек зрения.

Таким образом, поставленная автором диссертации цель актуальна и оправдана, а задачи исследования полностью соответствуют поставленной цели и подробно раскрывают направление научной работы.

Научная новизна и обоснованность полученных данных

В диссертационной работе С. Р. Алтыбаева впервые было проведено комплексное клиническое, морфологическое и иммуногистохимическое исследование особенностей инвазивного роста у 100 больных аденокарциномой прямой кишки T1-4N0-2M0 в возрасте от 32 до 80 лет (средний возраст составил $58,7 \pm 9,4$ года), получавших лечение в торакоабдоминальном отделении НИИ онкологии Томского НИМЦ в период с 2000 по 2015 годы. Всем пациентам проводилось оперативное лечение в радикальном объеме. Сроки наблюдения за больными составили 3 года. Анализировались первичные документы – истории болезни и амбулаторные карты. Распространенность заболевания определялась согласно международной классификации по системе TNM (7-е издание, 2009 г.).

Проводилось морфологическое исследование операционного материала. Материал фиксировался в 10–12% растворе нейтрального формалина. Проводка материала и изготовление гистологических препаратов осуществлялись по стандартной методике. Препараты окрашивались гематоксилином и эозином. Исследование выполнялось с применением светового микроскопа CarlZeissAxio Lab.A1 (Германия).

Иммуногистохимическое исследование осуществлялось по стандартной методике. Применялись антитела фирмы Diagnostic Biosystems к EGFR1 (клон P-GF.44C, мышьиные, 1:50), к CD 34 (клон QBEnd-10, мышьиные), к Ki67 (клон MIB-1, мышьиные, RTU), к p53 (клон DO-7, RTU), к Bcl2 (Clone 124, RTU, человеческий), фирмы Abcam к LYVE1 (Rabbitpolyclonal).

В лимфоузлах оценивалось наличие метастазов, подсчитывалось количество лимфоузлов с метастазами.

Проводился анализ историй болезни и амбулаторных карт пациентов.

Статистическая обработка данных выполнялась с использованием пакета программ Statistica 6.0 for Windows. Применялся дисперсионный анализ, критерий χ^2 , метод логистической регрессии. Обсуждались результаты с достоверностью различий при $p < 0,05$.

На основе данного исследования автором впервые изучены особенности морфологического строения аденокарциномы прямой кишки и экспрессии маркеров, характеризующих инвазивные свойства, где фенотип опухолевых клеток, формирующих различные типы структур, зависит от глубины распространения, а также впервые показаны особенности взаимодействия между микроокружением опухоли и её паренхиматозными компонентами, которые влияют на лимфогенную диссеминацию опухолевых клеток.

Автором впервые отмечено, что метастазы в регионарные лимфоузлы наблюдались чаще при наличии ретракции вокруг дискретных групп опухолевых клеток. Причем эта закономерность имела и при локализации дискретных групп опухолевых клеток в слизистой, подслизистой, мышечной или серозной оболочке.

Впервые доказано, что в случаях с наличием ретракционной щели вокруг железисто-подобных структур, располагающихся в слизистой и серозной оболочках стенки кишки, определяется большее число пораженных метастазами лимфоузлов в сравнении со случаями, когда ретракция отсутствовала.

Автором установлено, что наличие ретракционной щели вокруг железистоподобных структур и групп клеток в зависимости от локализации, влияет на N- статус.

Отмечено, что риск развития лимфогенных метастазов в большей степени сопряжен с опухолевыми элементами, прорастающими в серозную оболочку прямой кишки с определенной долей экспрессии маркеров апоптоза, клеточной пролиферации, рецептора эпидермального фактора роста.

На основании полученных результатов исследования автором разработана математическая модель для прогнозирования вероятности риска развития лимфогенных метастазов, которая осуществлялась при помощи метода логистической регрессии, что определяет высокую достоверность полученных автором результатов. Данная модель позволяет с чувствительностью 65% и специфичностью 81% прогнозировать риск развития лимфогенного метастазирования при исследовании биопсийного материала. Даны практические рекомендации, указывающие на то, что при исследовании биопсийного материала у больных аденокарциномой прямой кишки, необходимо оценивать морфологические и экспрессионные особенности опухоли. Необходимо учитывать общее количество определяемых типов опухолевых структур паренхиматозного компонента опухоли в пределах слизистой оболочки. Кроме того, при морфологическом исследовании биопсийного материала от больных раком прямой кишки следует обращать внимание на наличие по периферии железистоподобных структур перитуморальной ретракционной щели, располагающихся в слизистой оболочке кишки. Иммуногистохимическое исследование с применением EGFR1 следует проводить в паренхиматозном компоненте опухоли с определением мноклеточных опухолевых структур экспрессирующих данный маркер.

Таким образом, впервые обнаруженные морфологические и экспрессионные особенности опухоли, ассоциированные с инвазивными свойствами, а также связанные с ними параметры лимфогенной диссеминации ракового процесса, позволяют предсказать риск развития лимфогенных метастазов у пациентов с аденокарциномой прямой кишки.

Степень достоверности полученных результатов

Научные положения и практические рекомендации, сформулированные автором диссертационной работы, основаны на непосредственных результатах оценки репрезентативной выборки 100 больных, которым был проведен полный комплекс клинических, морфологических и иммуногистохимических исследований биопсийного материала. Все это определяет высокую достоверность полученных результатов.

Значимость для науки и практики

Работу отличает высокое качество исполнения и оформления научного материала. Она отличается целостным концептуальным подходом, все выводы, заключения, положения, выносимые на защиту, и рекомендации выверены, логически обоснованы и применимы на практике, они отражают содержание работы как современного добротного научно- квалификационного исследования, она важна для дальнейшей лечебно- диагностической деятельности по поводу аденокарциномы прямой кишки. Выводы и практические рекомендации диссертации четко аргументированы, соответствуют цели и задачам.

Автореферат имеет стандартную структуру, написан просто и доступно, содержит 22 таблицы, данные о содержании и результатах исследования, также четко представлены

выводы, научная новизна и практическая значимость диссертации. Замечаний по автореферату нет.

Личный вклад автора в получении новых результатов исследования

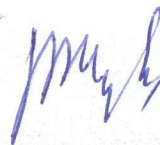
Автором самостоятельно изучена литература по теме диссертации, выполнено морфологическое исследование операционного материала 100 пациентов с аденокарциномой прямой кишки: из первичной опухоли, ткани прямой кишки вне образования, линий резекции и всех удаленных лимфатических узлов. Проведено иммуногистохимическое исследование препаратов из первичной опухоли, проанализированы данные амбулаторных карт и историй болезней пациентов, включенных в исследование. На основании полученных результатов создана электронная база, с данными клинических, морфологических, иммуногистохимических исследований, проведена статистическая обработка данных.

Основные результаты диссертационного исследования Алтыбаева С. Р. доложены на научно-практических конференциях всероссийского и международного уровня. По теме диссертации опубликовано 6 печатных работ, отражающих основные положения диссертации, из них 4 журнальных статьи в рекомендованных ВАК изданиях, 2 тезисных работы в материалах региональных и международных конференций.

Заключение

Диссертация Алтыбаева Сельвера Рафаэльевича «Клинико-морфологические особенности аденокарциномы прямой кишки, связанные с лимфогенным метастазированием» является самостоятельной законченной научно-квалификационной работой, которая имеет существенное научно-практическое значение, выполнена на достаточном фактическом материале и высоком методологическом уровне, что дает возможность для улучшения отдаленных результатов, на сохранение и сбережение здоровья нашего народа, на снижение смертности и предотвращение экономических потерь. Она по актуальности, объему и уровню проведенного исследования, а также значению полученных результатов отвечает требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» Постановления Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013г. № 842 (в ред. Постановления Правительства РФ от 21.04.2016 N 335), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук. Автор заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология, 14.03.02 – патологическая анатомия.

Заведующий кафедрой патологической анатомии
и судебной медицины НГИУВ – филиала ФГБОУ
ДПО РМАНПО Минздрава России, профессор



В.А.Рыков

Подпись профессора Рыкова В.А. заверяю
Начальник отдела кадров _____



Т.Г. Генч

Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей - филиал
Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного
профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного
последипломного обучения» МЗ России

Почтовый адрес: 654005, г. Новокузнецк, пр. Строителей, 5
Тел. 8 (3843) 796-874. Сот. тел. 8-923-627-7288
Электронный адрес: kir_vlo@mail.ru



ОТЗЫВ

**на автореферат диссертации Алтыбаева Сельвера Рафаэлевича
«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**

Максимально высокие показатели заболеваемости раком прямой кишки приходится на экономически развитые страны. Несмотря на мероприятия по первичной профилактике, ежегодно в мире регистрируются от 800 тыс. до 1 млн. новых случаев рака прямой кишки, летальность от которого составляет 400-500 тыс. случаев в год. При локализованных формах рака прямой кишки риск развития лимфогенных метастазов значительно ниже, чем при местно-распространенных формах, что определяет лучшие отдаленные результаты.

Спрогнозировать развитие метастатического поражения региональных лимфоузлов, что является основанием для выбора комбинированных методов лечения, основываясь на клинических параметрах, глубине инвазии, степени дифференцировки локализации опухоли достаточно трудно. В литературе обсуждается значение морфологических и экспрессионных маркеров аденокарцином прямой кишки и их связь с лимфогенной диссеминацией опухолевых клеток, однако однозначных выводов пока не получено. С этих позиций, актуальность рецензируемой работы, посвященной изучению морфологических и экспрессионных особенностей аденокарцином прямой кишки и их связи с развитием лимфогенных метастазов не вызывает сомнений.

На основании проведенного исследования, автором получена математическая модель, позволяющая надежно прогнозировать риск метастатического поражения параректальных лимфатических узлов в зависимости от особенностей первичной опухоли. Показано, что аденокарцинома прямой кишки характеризуется внутриопухолевой морфологической и иммунофенотипической гетерогенностью, которая связанная

с уровнем пенетрации различных опухолевых элементов в стенку органа. В диссертации обсуждается влияние феномена ретракционной щели на степень местной лимфогенной диссеминации. Автором убедительно показано, что наличие (критерий N+) и выраженность (критерий N2) метастатического поражения регионарных лимфоузлов сопряжено с рядом экспрессионных особенностей аденокарциномы прямой кишки.

Результаты исследования широко представлены в печати, автором опубликовано 6 печатных работ, из них 4 статьи в журналах, рекомендованных списком ВАК РФ. Автореферат хорошо иллюстрирован, легко читается.

Таким образом, по объему и методологическому уровню выполненных исследований, научной новизне, практической значимости полученных результатов, количеству публикаций диссертационная работа С.Р. Алтыбаева «Клинико-морфологические особенности аденокарциномы прямой кишки, связанные с лимфогенным метастазированием» полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» (утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013, в редакции Постановления Правительства РФ № 335 от 21.04.2016 и № 748 от 02.08.2016), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук по специальностям 14.01.12 – онкология, 14.03.02 – патологическая анатомия.

Профессор кафедры онкологии ГЮОУ ВО «Южно-уральский государственный медицинский университет»

д.м.н. профессор

Привалов А.В.

Подпись заверяю

