

ОТЗЫВ

**официального оппонента 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**

Актуальность темы исследования

Ежегодно в мире регистрируется около 1 млн новых случаев рака прямой кишки (РПК), а также примерно 440 тысяч летальных случаев от данной патологии. В структуре онкологической заболеваемости в Российской Федерации РПК занимает 6-е место среди мужчин (5,2%) и 7-е место среди женщин (4,7%). При этом в глобальном масштабе наблюдается неуклонный рост уровня заболеваемости. Большой проблемой является поздняя обращаемость населения за медицинской помощью, зачастую на момент госпитализации у больного диагностируется местно-распространенный РПК. В этом случае «золотым стандартом» лечения являются комбинированные методы лечения, включающие химиолучевую терапию и радикальное оперативное вмешательство. Особенно большие трудности при выборе адекватного метода противоопухолевого воздействия возникают при метастатическом поражении параректальных лимфатических узлов. Во-первых, у больных РПК с N+кратно возрастает риск рецидива заболевания. Во-вторых, определение истинного метастатического поражения параректальных лимфоузлов на предоперационной этапе сопряжено с диагностическими трудностями, часто встречаются ложно-положительные или ложно-отрицательные заключения. В связи с чем, крайне актуальным является поиск прогностических критериев, отражающих лимфогенную распространенность РПК. Традиционно используется факторы

характеризующие первичную опухоль, однако, информативность параметры, обычно применяемых в клинической практике, таких как глубина инвазии, степень дифференцировки, являются недостаточной для прогнозирования риска развития лимфогенного метастазирования, что, естественно, не позволяет полноценно использовать их при определении показаний для выбора метода лечения. В последнее десятилетие обсуждается роль морфологических, молекулярно-генетических предикторов в развитии лимфогенных метастазов при раке прямой кишки, но единый консенсус между исследователями не достигнут. Учитывая вышеизложенное, диссертационная работа С.Р. Алтыбаева, посвященная изучению клинимоρφологических особенностей аденокарциномы прямой кишки, позволяющих прогнозировать развитие лимфогенных метастазов, является актуальным исследованием, направленным на решение злободневной задачи клинической онкологии и патологической анатомии.

Научная новизна исследования и практическая значимость научного исследования

Научная новизна исследования, проведенного С.Р. Алтыбаевым, не вызывает сомнения. Автором убедительно показано, что экспрессия маркеров, связанных с лимфогенным метастазированием аденокарциномы РПК, имеет гетерогенный характер и ассоциирована с морфологической неоднородностью опухоли. На основании результатов работы выявлено, что независимо от типа морфологических структур, опухолевые клетки, прорастающие серозную оболочку, имеют фенотип, отличающийся от опухолевых элементов, располагающихся в других слоях стенки кишки.

Диссертантом показано, что развитие лимфогенных метастазов сопряжено с характеристиками опухолевых элементов, которые поражают серозную оболочку прямой кишки. К ним относят высокий уровень экспрессии маркеров клеточной пролиферации, апоптоза, а также экспрессия

рецептора эпидермального фактора роста в криброзных структурах и дискретных группах опухолевых клеток. Наличие ретракции по периферии дискретных клеток опухоли может быть ранним морфологическим признаком, связанным с лимфогенным метастазированием, который можно обнаружить в биоптатах слизистой оболочки. Это очень важно с клинических позиций, поскольку позволяет предположить наличие метастатического поражения параректальных лимфоузлов на ранних этапах диагностического процесса. Кроме того установлено, что большая лимфогенная распространенность РПК, соответствующая критерию N2, сочетается с таким морфологическим феноменом, как наличие ретракционной щели по периферии железистоподобных структур, располагающихся в слизистом и серозном слое, а также вокруг отдельно лежащих групп клеток расположенных в слизистой, мышечной и серозной оболочке органа.

Практическая значимость диссертационного исследования С.Р. Алтыбаева определяется тем, что работа позволила определить морфологические и молекулярно-биологические особенности аденокарциномы прямой кишки, ассоциированные с лимфогенным метастазированием. В результате получены сведения о том, что выявленные особенности могут быть использованы в качестве дополнительных морфологических критериев прогноза лимфогенного метастазирования РПК. С практических позиций заслуживает особого внимания изучение прогностической роли анализируемых параметров, что привело к разработке математической модели для оценки риска лимфогенного метастазирования при аденокарциноме прямой кишки. Полученная математическая модель, позволяет с чувствительностью 65% и специфичностью 81% прогнозировать при исследовании биопсийного материала вероятность риска развития лимфогенного метастазирования у пациентов с аденокарциномой прямой кишки.

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

Автором выполнен большой объем работы по изучению клинικο-морфологических особенностей аденокарцином прямой кишки и их связь с лимфогенным метастазированием. В работе использовались современные методы морфологического и иммуногистохимического анализа, полностью адекватные поставленным цели и задачам представленной диссертации. База данных представляет собой результаты морфологического исследования операционного материала, полученного от 100 больных РПК T1-4N0-2M0 стадии. Обоснованность и достоверность полученных результатов не вызывает сомнений, и определяются адекватным дизайном исследования, применением современных статистических методик обработки полученного материала. Положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации, содержащиеся в диссертации, аргументированы и достоверны, являются логическим следствием полученных результатов.

Основные результаты диссертационного исследования

Диссертационная работа С.Р. Алтыбаева написана в традиционном стиле, состоит из введения, трёх глав (обзора литературы, описания материала и методов исследования, результатов собственных исследований) обсуждений, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Диссертация изложена на 121 странице машинописного текста, иллюстрирована 43 таблицами и 11 рисунками. Список литературы содержит 282 источника, из них 22 отечественных и 260 зарубежных.

Во «Введении» автор обосновывает актуальность проведенного исследования, формулирует цель и задачи. Научная новизна, практическая значимость и основные положения, выносимые на защиту, сформулированы корректно, четко и не вызывают вопросов.

Первая глава посвящена обзору литературы. Автором проведен детальный и разносторонний анализ современных литературных данных, касающихся изучаемой проблемы. Подробно освещен вопрос относительно проблемы лимфогенного метастазирования при РПК. На основании данных литературы сформулирована и четко описана ключевая роль каждого из молекулярных параметров в процессе развития лимфогенной диссеминации. Подробно изучены молекулярные и морфологические характеристики РПК. Кроме того, хорошо раскрыт вопрос о внутриопухолевой морфологической гетерогенности при РПК, описаны молекулярные и морфологические особенности его инвазии, представлены данные о связи этих характеристик с прогрессированием опухолевой болезни, и в частности с лимфогенным метастазированием. На основании проведенного анализа автор заключает, что исследования, представленные в литературе в рамках изучаемой темы, являются неоднозначными и противоречивыми, что, безусловно, подтверждает актуальность выполненной диссертационной работы. Следует отметить, что в обзоре использовались публикации преимущественно последних 5-7 лет. Глава свидетельствует, что демонстрирует высокую эрудицию и хорошее знание литературы по представленным вопросам.

В главе «Материалы и методы» представлена подробная характеристика клинического материала. Подробно описаны использованные методики морфологического и иммуногистохимического и статистического анализа. Основу диссертации С.Р. Алтыбаева составили результаты исследования операционного материала, полученного от 100 больных с аденокарциномой прямой кишки, которым была выполнена радикальная операция без предоперационного лечения, что совершенно достаточно для решения поставленных задач. Выбранные методы полностью соответствуют цели и задачам диссертационного исследования. Статистическая обработка полученных результатов выполнена корректно, автором применялся дисперсионный анализ, критерий χ^2 , для построения математической модели был использован метод логистической регрессии.

В третьей главе, которая традиционно является основной в диссертации, представлены результаты собственных исследований. Автором отмечено, что аденокарцинома прямой кишки характеризуется особенностями морфологического строения. Выявлено, что в паренхиматозном компоненте опухоли варьировало сочетание железистоподобных, криброзных структур, а также групп опухолевых клеток определяющихся в слизистом, подслизистом, мышечном, серозном слоях прямой кишки. Ретракция чаще наблюдалась вокруг клеток формирующих железистоподобные и криброзные структуры, в сравнении с локализацией вокруг дискретных групп опухолевых клеток, не зависимо от глубины инвазии. Анализ экспрессионных характеристик показал различия в пролиферативной активности опухолевых клеток. При метастатическом поражении регионарных лимфатических узлов пролиферативная активность опухолевых клеток, располагающихся в серозной оболочке прямой кишки, была ниже, чем в случаях при отсутствии лимфогенных метастазов.

В диссертации убедительно показано зависимость между экспрессией p53 и метастатическим поражением лимфоузлов. В этом случае определялся более высокий уровень экспрессии p53 в клетках опухоли, располагающихся в мышечном, серозном слое стенки органа. Кроме того, определялось наличие зависимости между лимфогенным метастазированием и экспрессией Vcl2 в ткани первичной опухоли, при наличии лимфогенных метастазов определялся более низкий уровень экспрессии Vcl2 в клетках, формирующих различные типы опухолевых структур, располагающихся в мышечном слое стенки прямой кишки. Исследование особенностей лимфогенного метастазирования в зависимости от морфологических и экспрессионных характеристик опухоли выявило, что при метастазировании параректальных лимфоузлов отмечалась позитивная экспрессия EGFR1 в криброзных структурах, локализующихся в слизистой и серозной оболочке, а также позитивная экспрессия EGFR1 в дискретных группах опухолевых клеток, расположенных в слизистой оболочке. Наличие перитуморальной

ретракционной щели вокруг дискретных клеток опухоли, независимо от глубины их прорастания, сопряжено с наличием метастатического поражения регионарных лимфоузлов.

Выявленные морфологические и экспрессионные характеристики, ассоциированные с лимфогенным метастазированием, легли в основу построения математической модели для прогнозирования наличия лимфогенных метастазов у пациентов с аденокарциномой прямой кишки. При проверке на реальном клиническом материале модель показала высокую прогностическую эффективность.

В заключении отражены все основные положения диссертации, проводится обобщающий анализ полученных данных, что логично подводит к выводам, их – 5, которые завершают изложение результатов исследования и полностью соответствуют поставленной цели и задачам работы. Четко и корректно сформулированы практические рекомендации.

Материалы диссертационного исследования представлены в 6 публикациях, в том числе в 4 статьях, опубликованных в рецензируемых изданиях, включенных в список ВАК РФ и соответствующих профилю заявленным научным специальностям. Результаты исследования обсуждались на различных научно-практических форумах регионального и федерального уровня, внедрены в практическую деятельность ряда лечебных учреждений.

Диссертация хорошо иллюстрирована, содержит микрофотографии высокого уровня. Автореферат содержит основные результаты исследований, полностью соответствует и адекватно отражает суть работы.

В плане дискуссии хотелось бы получить ответы на вопросы, возникшие при прочтении диссертации:

1. Почему в качестве клинической модели Вы использовали только рак верхнеампулярного отдела прямой кишки, исключив другие локализации опухоли?

2. Кроме стадии первичной опухоли, какие еще клинические особенности злокачественного процесса могли повлиять на выраженность лимфогенной диссеминации?

3. Проводилось ли в Вашей работе исследование латерального края резекции злокачественного новообразования прямой кишки?

4. По таблицам с 10 по 19, приводимых в Вашей работе имеется указание на критерий T4 роста опухоли. Какой критерий был наиболее частым T4a (прорастание висцеральной брюшины) или T4b (прорастание в другие органы и структуры) ? Можете ли Вы прокомментировать данное распределение исходя из результатов Вашей работы ?

5. В анализируемой Вами литературе отмечается связь между лимфогенным метастазированием и степенью дифференцировки опухоли прямой кишки. Чем Вы можете объяснить, что в Вашей работе данной связи не выявлено ?

Рекомендации по использованию материалов диссертационной работы в учебных курсах

Результаты и выводы диссертационной работы С.Р. Алтыбаева могут быть использованы в практической деятельности онкологических диспансеров, а также в учебном процессе медицинских вузов и учреждениях постдипломного образования кафедрах патологической анатомии, онкологии, морфологии и общей патологии.

Замечания

По тексту диссертации замечаний нет. Общее впечатление о рецензируемой работе – положительное.

Заключение

Диссертация 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 работа полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842, от 24 сентября 2013 г., в редакции Постановления Правительства Российской Федерации № 335, от 21.04.2016 и № 748, от 02.08.2016, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук. Автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.12 – онкология, 14.03.02 – патологическая анатомия.

Профессор кафедры онкологии и лучевой терапии
ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
доктор медицинских наук,
«28» мая 2018 г.



Шелехов А.В.

Подпись А.В. Шелехова заверяю, ученый секретарь
Ф.И.О. Ботвинкин Александр Дмитриевич
ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
«28» мая 2018 г.



Шелехов Алексей Владимирович,
профессор кафедры онкологии и лучевой терапии
ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
доктор медицинских наук
Почтовый адрес: Россия, Иркутск, улица Красного Восстания, 1
e-mail: botvinkin@ismu.baikal.ru
телефон: +7 (3952) 24-38-25