

ОТЗЫВ

официального оппонента

на диссертацию Алтыбаева Сельвера Рафаэльевича на тему:

«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. Диссертационное исследование С.Р. Алтыбаева посвящено одной из важных проблем современной медицины и онкологии – раку прямой кишки, занимающего, как известно, лидирующее место среди злокачественных опухолей у женщин и мужчин по заболеваемости и летальности. Большое количество работ посвящено изучению особенностей течения, клинико-морфологических параметров рака прямой кишки, закономерностей лимфогенного метастазирования опухоли при ее различных молекулярно-генетических характеристиках. В этой связи одним из ведущих направлений исследований в области современной онкологии является исследования факторов прогрессии рака прямой кишки, в том числе прогнозирования риска развития лимфогенного и гематогенного метастазирования опухоли у больных раком прямой кишки. В этом аспекте наиболее перспективным является изучение инвазивных свойств рака прямой кишки с последующим сопоставлением полученных результатов с параметрами такой формы прогрессирования опухолевого процесса как лимфогенное метастазирование. В свою очередь, понимание механизмов метастазирования при раке прямой кишки может повлиять на выбор тактики лечения и прогноз жизни для пациентов данной категории. Однако имеющиеся в современной научной литературе факты, относящиеся к морфологической и клинической характеристикам инвазивных свойств и механизмов метастазирования рака прямой кишки, немногочисленны и противоречивы, что свидетельствует о необходимости дальнейшего изучения этой важной проблемы. В этой связи, диссертационное исследование С.Р. Алтыбаева является, несомненно, своевременным и актуальным.

Новизна исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации. Научная новизна диссертационного исследования также не вызывает сомнения. Автор убедительно показал, 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, связано с инвазивными свойствами опухоли. Также установлено, что с лимфогенным метастазированием преимущественно связаны фенотипические характеристики опухолевых элементов, располагающихся в серозной оболочке прямой кишки. Автором выявлено, что часть морфологических признаков опухолевых элементов, связанных с лимфогенным метастазированием, возникает уже в слизистом слое стенки прямой кишки и может быть обнаружена при исследовании биоптата. Для аденокарциномы прямой кишки установлено, что ретракция вокруг разных структур паренхиматозного компонента опухоли связана с большей частотой и выраженностью лимфогенного метастазирования.

В 5 выводах отражены основные положения исследования, выводы полностью соответствуют поставленным цели и задачам исследования.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и заключений диссертации. Диссертационная работа выполнена на большом клиническом и морфологическом материалах: в исследование были включены 100 больных раком прямой кишки T1-4N0-2M0 в возрасте от 32 до 80 лет, находившихся на лечении НИИ онкологии Томского НИМЦ с 2000 по 2015 гг. В этой связи, полученные результаты и выводы, содержащиеся в диссертации, достоверны и научно обоснованы.

Значимость для медицинской науки и практики полученных автором диссертации результатов. Диссертационное исследование С.Р. Алтыбаева

позволило выявить морфологические и молекулярно-биологические особенности рака прямой кишки, ассоциированные с различной глубиной инвазивного роста. Кроме того, в результате проведенной работы были определены гистологические и экспрессионные маркеры, которые могут быть использованы в качестве дополнительных морфологических критериев, определяющих риск развития лимфогенного метастазирования. Этим обусловлена практическая значимость исследования, выполненного С.Р. Алтыбаева. В практических рекомендациях работы автор указывает, что при гистологическом исследовании биопсийного материала у больных раком прямой кишки следует учитывать морфологическую гетерогенность опухоли, а также определению и оценке в разных структурах инфильтративного компонента новообразования такого морфологического признака как ретракция.

Таким образом, обнаруженные морфологические и экспрессионные особенности, ассоциированные с инвазивными свойствами аденокарциномы прямой кишки, а также сопряженные с ними параметры лимфогенного метастазирования, позволяют прогнозировать течение болезни и оценить риск развития лимфогенного метастазирования. Указанные данные легли в основу для разработки математической модели, позволяющей прогнозировать с высокой достоверностью риск развития лимфогенных метастазов при раке прямой кишки.

Общая оценка работы, замечания по оформлению. Диссертационная работа С.Р. Алтыбаева написана в традиционном стиле, состоит из введения, трёх глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Работа изложена на 122 страницах машинописного текста, иллюстрирована 11 качественными микрофотографиями и 43 таблицами.

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

В главе «Обзор литературы» автором подробно освещены вопросы, касающиеся эпидемиологии рака прямой кишки, его морфологические варианты согласно современным классификациям, особенностей лимфогенного метастазирования. В отдельной подглаве представлены варианты лечения рака прямой кишки в зависимости от лимфогенного метастазирования. Автором представлены литературные данные об основных молекулярных параметрах, характеризующих развитие того или иного варианта опухолевой инвазии, и их связи с лимфогенным метастазированием.

В главе «Материалы и методы» представлен подробный анализ клинических характеристик и объема проведенного лечения у 100 пациентов, мужчин (61%) и женщин (39%), больных раком прямой кишки стадии T1-4N0-2M0, в возрасте от 32 до 80 лет, проходивших лечение на базе отделения торакоабдоминальной хирургии НИИ онкологии Томского НИМЦ в период с 2000 по 2015 годы. Предоперационного лечения больные не получали, что позволило исключить лечебный патоморфоз опухоли. Пациентам были проведены операции брюшно-промежностной экстрипации прямой кишки (45%), передней резекции прямой кишки (46%).

Автором были использованы макроскопический, светооптический, иммуногистохимический, морфометрический методы. Макроскопической оценке подвергались первичная опухоль и все удаленные лимфоузлы. Гистологический тип рака устанавливался согласно рекомендациям ВОЗ (2010). В процессе морфологического исследования определяли соотношение паренхиматозного и стромального компонентов опухоли, в инфильтративном компоненте выделяли железистоподобные, криброзные структуры и дискретные группы опухолевых клеток. В каждом из трех перечисленных типов структур в слизистом, подслизистом, мышечном и серозном слоях определяли наличие ретракции. В строме опухоли оценивали наличие и выраженность воспалительной инфильтрации.

Для оценки инвазивных свойств опухолевых клеток использовались антитела к эпидермальному фактору роста и его рецептору (EGFR1), исследовалась пролиферативная активность клеток опухоли (экспрессия Ki 67), экспрессия

проапоптотического белка p53, противоапоптотического белка bcl-2, ангиогенеза (CD 34). Экспрессия белков оценивалась по полуколичественной системе. Обработка полученных данных и статистический анализ результатов выполнен с помощью пакета современных программ «Statistica 6.0 for Windows». Автор применил дисперсионный анализ, критерий χ^2 , для построения математической модели был использован метод логистической регрессии.

Третья глава посвящена представлению собственных результатов исследования. В 1-й подглаве автором дана подробная характеристика гистологического строения рака прямой кишки. Показано, что чаще встречались случаи со слабо или умеренно выраженной стромой, со слабо или умеренно выраженной воспалительной инфильтрацией стромы. Частота встречаемости разных типов структур паренхиматозного компонента новообразования не зависела от глубины инвазии опухоли. Чаще выявлялись опухоли с наличием ретракции вокруг паренхиматозных структур в сравнении со случаями, когда подобного рода феномен отсутствовал. Ретракция чаще наблюдалась вокруг железистоподобных и криброзных структур, чем вокруг дискретных групп опухолевых клеток, независимо от глубины инвазии новообразования. Во 2-ой подглаве отмечаются особенности экспрессии маркеров инвазии, сопряженные с морфологическими параметрами опухолевой ткани, в частности, с морфологической гетерогенностью опухоли. Так, было выявлено, что процент экспрессии p53 и bcl2 был ниже в ткани опухоли, располагающейся в серозной оболочке кишки, в сравнении со случаями, когда опухоль находилась в слизистом, подслизистом или мышечном слоях. Позитивная экспрессия EGFR1 в железистоподобных структурах чаще встречалась при локализации опухоли в серозной оболочке. Частота встречаемости позитивной экспрессии EGFR1 в криброзных структурах и дискретных группах опухолевых клеток не была связана с глубиной инвазии опухоли. Позитивная экспрессия EGFR1 реже наблюдалась в клетках железистоподобных структур, чем в криброзных структурах и в дискретных группах опухолевых клеток. В 3-ей подглаве представлены особенности лимфогенного метастазирования в зависимости от морфологической характеристики адено-

карциномы прямой кишки. Так, автором было выявлено, что метастатическое поражение регионарных лимфоузлов наблюдается чаще в случаях наличия ретракции вокруг дискретных групп опухолевых клеток, располагающихся в слизистой, подслизистой, мышечной или серозной оболочках прямой кишки. Частота лимфогенного метастазирования не зависит от пола, возраста пациентов, локализации опухоли, степени дифференцировки опухоли, выраженности фиброза и воспалительной инфильтрации стромы новообразования. Большее количество лимфоузлов, пораженных метастазами (N2), наблюдалось в случаях наличия ретракции вокруг железистоподобных структур, располагающихся в слизистом и серозном слоях стенки кишки, а также вокруг дискретных групп опухолевых клеток, располагающихся в слизистом, мышечном и серозном слоях стенки органа. В 4-ой подглаве были представлены результаты, демонстрирующие, что выявленные морфологические и экспрессионные особенности опухоли, определяющие инвазивные свойства при аденокарциноме прямой кишки, связаны с лимфогенным метастазированием. Автором было установлено, что в случаях с наличием метастатического поражения регионарных лимфатических узлов в сравнении со случаями, когда лимфогенные метастазы отсутствовали, пролиферативная активность в опухолевых клетках, располагающихся в серозной оболочке, была ниже, наблюдался более низкий процент экспрессии bcl2 в опухолевых клетках, располагающихся в мышечном слое стенки кишки, определялся больший процент экспрессии p53 в клетках опухоли, располагающихся в мышечном или серозном слое стенки кишки. При наличии метастатического поражения лимфоузлов чаще обнаруживались опухоли с позитивной экспрессией EGFR1 в криброзных и железистоподобных структурах, располагающихся в слизистой или серозной оболочке, а также с позитивной экспрессией EGFR1 в дискретных группах опухолевых клеток, располагающихся в серозной оболочке.

На основании полученных результатов автором была разработана математическая модель для прогнозирования риска развития лимфогенных метастазов у пациентов с аденокарциномой прямой кишки.

В «Заключении» автор провел анализ и обсуждение полученных результатов, используя современную научную литературу, сжато сформулировал основные положения проведенного диссертационного исследования.

Автор представил практические рекомендации, которые носят прикладной характер и доступны для применения в лечебных и лечебно-диагностических учреждениях онкологического профиля, патологоанатомических отделениях, разработал математическую формулу для расчета вероятности развития лимфогенного метастазирования. Полученные результаты исследования используются при преподавании раздела «Эпителиальные злокачественные опухоли» на кафедрах патологической анатомии, морфологии и общей патологии и онкологии ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России (Томск).

Список литературы содержит 282 источников, из которых 22 - отечественных, 260 – иностранных авторов.

В диссертационной работе имеются опечатки (например, с. 8, 54, 86, 113 и другие), стилистические нарушения. Однако указанные замечания являются техническими и не умаляют проведенного автором научного исследования.

По теме диссертации опубликовано 6 печатных работ, отражающих основные положения диссертации, из них 4 журнальных статьи в рекомендованных ВАК изданиях, 2 тезисных работ в материалах региональных и международных конференций.

Автореферат полностью соответствует содержанию диссертации и оформлен в соответствии с требованиями ВАК.

В процессе рассмотрения диссертации появились вопросы к автору, которые требуют обсуждения.

1. Можно ли рассматривать дискретные группы клеток, выявляемые при аденокарциноме прямой кишки, как низкодифференцированные кластеры и/или элементы эпителиально-мезенхимального перехода?
2. Какие гистологические и экспрессионные признаки аденокарциномы прямой кишки могут быть учтены при исследовании биопсийного образца как значимые для оценки лимфогенного метастазирования?

Заключение. Диссертация Сельвера Рафаэлевича Алтыбаева на тему: «Клинико-морфологические особенности аденокарциномы прямой кишки, связанные с лимфогенным метастазированием», выполненная при научном руководстве доктора медицинских наук, профессора М.В. Завьяловой и доктора медицинских наук, профессора С.Г. Афанасьева, является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований решена актуальная научно-практическая задача – изучены клинико-морфологические и молекулярные характеристики первичной опухоли при раке прямой кишки, которые сопоставлены с частотой их лимфогенного метастазирования, что имеет существенное значение для онкологии, патологической анатомии.

Диссертация С.Р. Алтыбаева соответствует требованиям ВАК РФ, предъявляемым к кандидатским диссертациям и пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней (утв. постановление Правительства РФ от 24.сентября 2013 № 842, в ред. Постановления Правительства РФ от 21.04.2016 № 335 и от 02.08.2016 г. № 748), и ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.12 – онкология, 14.03.02 – патологическая анатомия.

Официальный оппонент,
заведующий кафедрой патологической анатомии
ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный
медицинский университет» Минздрава РФ,
доктор медицинских наук, профессор

Подпись д-ра мед. наук, профессора Надеева Александра Петровича
заверяю

Ученый секретарь
ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный
медицинский университет» Минздрава РФ

« 11 » июня 2018 г.



А.П. Надеев

М.Ф. Осипенко