

И.О. Проректора по научной работе  
ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский  
Государственный медицинский  
университет им. акад. И.П. Павлова»  
Министерства здравоохранения  
Российской Федерации



2019 года

о научно-практической значимости диссертационной работы Ковтуна Демьяна Павловича на тему «Патоморфологические прогностические критерии колоректального рака II стадии», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.02 – патологическая анатомия

По данным сводной статистики, в Санкт-Петербурге заболеваемость colorectal раком (суммарная заболеваемость по кодам C18–C21 МКБ-10) в начале XXI века (2000–2016) увеличилась не менее чем в полтора раза, и в структуре онкологической заболеваемости удельный вес злокачественных опухолей ободочной и прямой кишок едва не превысил порог 14%. Причем среди мужчин этот показатель был ниже только злокачественных опухолей предстательной железы и легких, а среди женщин – только рака молочной железы. На территории Северо-Западного федерального округа злокачественные новообразования ободочной и прямой кишок занимают в рейтинге онкологической заболеваемости 5-е и 7-е ранговые места среди мужчин и 3-е

и 6-е ранговые места – среди женщин. Аналогичные тенденции прослеживаются и на территории всей Российской Федерации, и в большинстве развитых стран, где 5-летняя выживаемость при колоректальном раке не превышает 60%. В структуре смертности в нашей стране злокачественные новообразования в XXI веке, «потеснив» травмы и отравления, заняли второе место после болезней сердечно-сосудистой системы. По данным Петростата, в структуре онкологической смертности населения Санкт-Петербурга совокупный удельный вес злокачественных опухолей ободочной и прямой кишок (т.е. колоректальных опухолей) превысил аналогичный показатель для опухолей бронхо-легочной системы. Все это определяет высокую актуальность темы диссертационного исследования Д. П. Ковтуна.

Отдельной проблемой можно считать вопросы послеоперационного лечения колоректального рака II стадии, где отсутствуют полностью обоснованные критерии прогноза заболевания, его поведения в послеоперационном периоде, а также показаний и противопоказаний к консервативной адъювантной терапии. Следует также учесть, что в последние годы изменились многие методические подходы к морфологической диагностике доброкачественных и злокачественных опухолей, в том числе и новообразований толстой кишки, что нашло отражение в последнем пересмотре классификации TNM (2018г.). В современных условиях персонализированной медицины участие патологоанатома в ведении пациентов с колоректальной карциномой значительно расширилось. В дополнение к гистологическому диагнозу необходимо отражать точное стадирование заболевания, выявлять прогностические признаки, такие как лимфососудистая и периневральная инвазия, и давать оценку эффекта неoadъювантной терапии. Патологоанатом также играет ведущую роль в анализе гистологических особенностей новообразования, указывающих на микросателлитную нестабильность, поиске тканей для молекулярно-генетического тестирования на микросателлитную нестабильность, мутации генов *KRAS* и *BRAF* и в интерпретации результатов этих важных прогностических тестов.



В свете изложенного цель диссертационного исследования – валидизация прогностических патоморфологических критериев колоректального рака II стадии на основе анализа послеоперационной выживаемости пациентов – также следует признать высокоактуальной.

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

Автором осуществлено нерандомизированное (когортное) исследование со сравнительным ретроспективным (в т.ч. корреляционным) анализом комплекса морфологических предикторов прогноза колоректального рака (на основе изучения биопсийного и операционного материала в соответствии с новой классификацией TNM) и показателей 5-летней выживаемости. Выполнен ретроспективный анализ 280 наблюдений колоректальных аденокарцином от пациентов, проходивших лечение в Городском клиническом онкологическом диспансере Санкт-Петербурга в 2011 г. С помощью современных и адекватных поставленным задачам методов статистического анализа диссертант обосновал репрезентативность изучаемой выборки для Северо-Западного федерального округа России. В диссертации продемонстрирован как обобщающий теоретический, так и практический анализ материала, использованы общенаучные и специальные методы исследования.

Ретроспективное изучение архивного материала было дополнено гистохимическими, иммуногистохимическими и морфометрическими методами с дополнительным анализом первичной медицинской документации. Методы обработки материала исследования, примененные соискателем, соответствуют современным требованиям патоморфологического анализа опухолей и отражают практическую направленность работы.

Таким образом, результаты работы Д.П. Ковтуна, научные положения, выводы и практические рекомендации, сформулированные в диссертации, можно признать достоверными.

## **Новизна научных положений, выводов и рекомендаций диссертации**

Автором впервые в соответствии с 8-й редакцией классификации TNM (2017) на основе комплексного анализа гистоморфологических критериев ранжированы прогностические признаки колоректального рака II стадии, что позволило сформулировать новые показания к адъювантной терапии. С помощью комплексного статистического анализа в диссертационном исследовании доказана возможность использования в клинике воспроизводимого патологоанатомического метода оценки почкования опухоли, как одного из основных предикторов 5-летней выживаемости пациентов. Д.П. Ковтуном обоснованы корреляция между гистологической и иммуногистохимической оценками пролиферативной активности колоректальных карцином и критерии ее оценки при традиционных методах обработки операционного материала. Диссертантом сформулированы алгоритмы исследования операционного и биопсийного материала, полученного от пациентов со II стадией колоректального рака на основе традиционных методов окраски на первом этапе диагностики и на основе иммуногистохимических и молекулярно-генетических методик при оказании специализированной медицинской помощи. Автор хорошо представил финансовую составляющую диагностического процесса, осуществляемого патологоанатомом. И, что очень важно, показал возможность выявления при колоректальной аденокарциноме II стадии основных прогностических предикторов при использовании традиционных гистологических методов.

Результаты исследований отражены в выводах и практических рекомендациях, могут быть использованы в специализированных морфологических отделениях, а также в патологоанатомических лабораториях широкого профиля.

## **Содержание работы**

Диссертация Д.П. Ковтуна построена традиционно, изложена на 137 страницах печатного текста и состоит из введения, глав «Обзор литературы»,



«Материалы и методы исследования», «Результаты собственных исследований» и «Обсуждение результатов исследования», а также выводов, практических рекомендаций, списка литературы и приложения. Текст иллюстрируют 11 таблиц и 24 рисунка. Библиография работы объединяет 247 источников, в том числе 39 отечественных и 208 зарубежных публикаций.

Во введении автором обосновывается актуальность темы исследования, формулируются цель и задачи работы, приведены основные положения, выносимые на защиту. В обзоре литературы аналитически освещено современное состояние вопроса о пред- и послеоперационной патолого-анатомической диагностике колоректальных карцином и полно исследованы теоретические проблемы предмета диссертационной работы. Большое внимание уделено, как проблемам канцерогенеза в целом, так и предраковым состояниям кишечника. Значительная часть литературных источников, цитируемых в тексте диссертации, приходится на последнее десятилетие. В главе «Материалы и методы исследования» особое внимание уделено математической доказательной составляющей (статистическому аппарату) и нормативной базе клинико-экономического анализа патоморфологического исследования при раке толстой кишки.

В главе «Результатах собственных исследований» подробно рассмотрены клинико-морфологическая характеристика колоректальных аденокарцином, опухолевое почкование на II стадии онкологического процесса, оценка пролиферативной активности опухолей на основании гистологического и иммуногистохимического методов, основы алгоритма практической диагностики злокачественных новообразований ободочной и прямой кишок, что полностью соответствует задачам исследования. В главе «Обсуждение результатов исследования» полученные данные рассмотрены на основе анализа современного состояния проблемы по данным, как отечественных, так и зарубежных литературных источников.

Выводы и практические рекомендации, сформулированные автором диссертации, основываются на результатах исследования и логично связаны

с целью и задачами работы. По теме диссертационного исследования сделано два сообщения на научных конференциях и опубликованы пять статей, три из которых – в журналах, рекомендованных ВАК при Министерстве образования и науки Российской Федерации. Статьи, опубликованные Д.П. Ковтуном в периодической научной печати содержат основные положения диссертационного исследования. Автореферат диссертации соответствует требованиям государственного стандарта и отражает все ее основные положения.

### **Личный вклад автора**

Диссертация выполнена на материале патолого-анатомического отделения Городского клинического онкологического диспансера Санкт-Петербурга на базе кафедры патологической анатомии Северо-Западного государственного медицинского университета имени И.И. Мечникова. Автор самостоятельно обрабатывал данные литературы, отбирал и систематизировал материал, осуществил пересмотр более чем двух тысяч гистологических препаратов, описывал и анализировал результаты макроскопического, гистологического, гистохимического и иммуногистохимического исследований. Д.П. Ковтуном лично выполнены статистическая обработка полученных данных и обобщение результатов исследовательской работы.

### **Практическая значимость**

Данные, полученные в процессе диссертационного исследования, применимы в практической работе патоморфологов при изучении биопсийного и операционного материала с выявлением предикторов выживаемости пациентов с колоректальными раками II стадии. Ценность для онкоколопроктологической клиники представляют новые показания к адъювантной терапии. Результаты диссертации также имеют теоретическую ценность и могут быть использованы в учебно-педагогическом процессе на кафедрах патологической анатомии, оперативной хирургии и онкологии медицинских вузов.



Проведенный Д.П. Ковтуном клинико-экономический анализ различных способов гистологической и иммуногистохимической диагностики колоректальных карцином представляет основания для перевода проблемы использования иммуногистохимических и молекулярно-генетических исследований на рельсы конкретной клинической практики, так как объективизирует требуемые затраты и позволяет обосновать планирование их ресурсного обеспечения.

### **Замечания по диссертационной работе**

Диссертация по объему выполненной работы, достоверности полученных данных, основанных на использовании обширного клинического материала, современных методов исследования, решения актуальных проблем практической патологической анатомии в целом не вызывает принципиальных возражений и замечаний.

### **Заключение**

Диссертация Ковтуна Демьяна Павловича на тему «Патоморфологические прогностические критерии колоректального рака II стадии», выполненная под руководством члена-корреспондента РАН, доктора медицинских наук, профессора Н.М. Аничкова, по актуальности, методам исследования, новизне результатов, научной и практической ценности представляет собой завершенную научно-квалификационную работу, в которой исследованы клинико-морфологические особенности колоректальных аденокарцином II стадии и их связь с 5-летней выживаемостью пациентов. Автором предложен оптимальный алгоритм практической патоморфологической диагностики злокачественных опухолей ободочной и прямой кишок.

Диссертационная работа Д.П. Ковтуна полностью соответствует требованиям пункта 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 (в редакции от 01.10.2018 г.), предъявляемым к канди-

датским диссертациям, а ее автор достоин присуждения степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.02 – патологическая анатомия.

Отзыв обсужден и одобрен на заседании кафедры патологической анатомии с патологоанатомическим отделением ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, протокол заседания № 12 от 19 декабря 2019г.

Заведующая кафедрой  
патологоанатомической анатомии  
с патологоанатомическим отделением  
ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова»  
Минздрава России

д.м.н., профессор

Рыбакова М.Г.

197022, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д.6-8  
Тел:8(812)338-78-95; официальный сайт: [www.lspbgmu.ru](http://www.lspbgmu.ru) ,  
e-mail : [info@lspbgmu.ru](mailto:info@lspbgmu.ru)

