

О Т З Ы В

официального оппонента, руководителя отдела патоморфологии
ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии
и репродуктологии имени Д.О. Отта» заслуженного деятеля науки РФ,
доктора медицинских наук, профессора Кветного Игоря Моисеевича
на диссертацию Ковтуна Демьяна Павловича на тему
«Патоморфологические прогностические критерии колоректального рака II
стадии», представленную к защите на соискание ученой степени кандидата
медицинских наук по специальности 14.03.02 – патологическая анатомия

Актуальность темы исследования

Актуальность темы диссертационного исследования Д.П Ковтуна определяется тем, что не считая злокачественных опухолей кожи, рак толстой кишки – третий по распространенности вид злокачественных новообразований в мире. В структуре смертности населения России от злокачественных новообразований рак ободочной и прямой кишок (колоректальный рак) в совокупности занимает второе место. В нашей стране каждый год диагностируется более 50000 новых случаев этого заболевания, за последнее десятилетие XX века смертность от колоректальных карцином только в Москве и Санкт-Петербурге увеличилась почти на 20%. В целом 5-летняя выживаемость при раке толстой кишки составляет примерно 60% в развитых странах и менее 40% – в государствах с ограниченными ресурсами.

Проблема послеоперационного лечения колоректального рака II стадии состоит в отсутствии окончательно обоснованных патоморфологических критериев прогноза заболевания и его поведения в послеоперационном периоде, а также показаний и противопоказаний к адьювантной терапии. Причины подобного положения вещей в первую очередь кроются в том, что раки ободочной и прямой кишок формируют довольно гетерогенную группу, где опухоли с практически одинаковой морфологией имеют разный прогноз и особенности клинического поведения. Кроме того, 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 пересмотре классификации TNM в 2017 г. В последнее десятилетие появилось много новых дефиниций колоректальных карцином, таких как состояние краев резекции, цитокератиновый профиль, признаки микросателлитной нестабильности, опухолевые депозиты, опухолевое почкование и др., что делает данные раковых регистров за прошлые годы недостаточно легитимными и требует их переосмысления.

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

В основу диссертации положен ретроспективный анализ 280 наблюдений колоректальных аденокарцином от пациентов, получивших оперативное пособие в Городском клиническом онкологическом диспансере Санкт-Петербурга в 2011 г., что позволило на достаточно обширном материале оценить 5-летнюю выживаемость. Статистическими методами автор обосновал репрезентативность выборки для Северо-Западного федерального округа России. В работе продемонстрирован обобщающий теоретический анализ материала, выбраны адекватные поставленным задачам общенаучные и специальные методы исследования, проведена комплексная статистическая обработка данных.

Морфологическое исследование архивного материала было дополнено гистохимическими, иммуногистохимическими и морфометрическими методами с привлечением данных 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, следует признать достоверными.

Новизна научных положений, выводов и рекомендаций диссертации

Автором впервые на основе комплексного анализа гистоморфологических критериев в соответствии с новой классификацией TNM (2017) ранжированы прогностические признаки рака ободочной и прямой кишок II стадии, что позволило дополнить показания к адьювантной терапии. Также на базе статистического анализа доказана возможность использования в клинике воспроизводимого патологоанатомического метода оценки почкования опухоли, как одного из основных критериев 5-летней выживаемости пациентов с колоректальным раком II стадии. В работе продемонстрирована корреляция между гистологической и иммуногистохимической оценками пролиферативной активности колоректальных карцином и обоснованы критерии ее оценки при традиционных методах обработки материала. Автором также обоснованы 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.

Содержание работы

Диссертация Д.П. Ковтуна построена по традиционной схеме, 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 иллюстрирован 11 таблицами и 24 рисунками. Список литературы включает 247 источников, в том числе 39 отечественных и 208 зарубежных публикаций.

Во введении обсуждается актуальность темы исследования, формулируются цель и задачи работы, определяются основные положения, выносимые на защиту. В обзоре литературы приведен анализ современного состояния вопроса биопсийной и послеоперационной морфологической диагностики колоректальных раков и достаточно полно освещены теоретические проблемы предмета исследования. Большое внимание уделено автором предраковым новообразованиям кишечника и проблемам канцерогенеза. В главе «Материалы и методы исследования» статистический аппарат исследования и нормативная база клинико-экономического анализа из-за особой важности выделены в самостоятельные подглавы.

В «Результатах собственных исследований» в соответствии с задачами работы описаны: 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. В главе «Обсуждение результатов исследования» сопоставлены полученные данные в свете современного состояния проблемы на основе анализа отечественной и зарубежной литературы.

Выводы и практические рекомендации, сформулированные автором диссертации, основываются на результатах исследования и логично вытекают из цели и задач работы. По теме диссертационного исследования сделано два сообщения на научных конференциях и опубликовано 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 Д.П. Ковтуном в процессе диссертационного исследования, применимы в практической работе, как врачей-патологоанатомов при анализе биопсийного и операционного материала с целью выявления предикторов выживаемости пациентов с колоректальными карциномами II стадии, так и онкопроктологов для решения вопроса об адъювантной терапии, а также в учебно-педагогическом процессе на кафедрах патологической анатомии, оперативной хирургии и онкологии медицинских вузов.

Клинико-экономический анализ эффективности различных способов морфологической диагностики колоректальных карцином, выполненный соискателем, дает возможность перенести проблему использования иммуногистохимических и молекулярно-генетических исследований от

теоретических рассуждений к конкретной клинической практике, так как объективизирует требуемые затраты и позволяет обосновать планирование их ресурсного обеспечения.

Замечания по диссертационной работе

Принципиальные замечания по содержанию работы, выводам и практическим рекомендациям отсутствуют. Диссертация производит положительное впечатление: обширный клинический материал, современные методы исследования, решение актуальных проблем практической патологической анатомии. В порядке дискуссии хотелось бы получить от соискателя ответы на следующие вопросы:

1. Как Вы относитесь к двухступенчатой градации колоректальных карцином после проведенного Вами исследования?
2. Почему Вами была выбран полуколичественная система оценки почкования без деления почек на high и low grade?

Заключение

Диссертационная работа 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 завершённую научно-квалификационную работу, в которой решена актуальная научно-практическая задача - изучены клиничко-морфологические особенности колоректальных аденокарцином II стадии, их связь с пятилетней выживаемостью пациентов, а также разработан 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

руководитель отдела патоморфологии
ФГБНУ «Научно-исследовательский
институт акушерства, гинекологии
и репродуктологии имени Д.О. Отта»,
заслуженный деятель науки РФ,
доктор медицинских наук,
профессор

199034, г. Санкт-Петербург,
Менделеевская линия, дом 3,
телефон/факс: +7 (812) 328-23-61

И.М. Кветной

Подпись заслуженного деятеля науки РФ, профессора И.М. Кветного
заверяю.

Ученый секретарь ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта»
кандидат медицинских наук

Р.В. Капустин

21.11.2019

