

Отзыв официального оппонента, доктора медицинских наук, доцента Вторушина Сергей Владимировича на диссертацию Тараненко Андрея Валентиновича на тему: «Патоморфологическая характеристика рака предстательной железы с использованием цитологических критериев в сопоставлении с градационной системой Глисона», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.02 – патологическая анатомия.

Актуальность темы. Диссертационное исследование Тараненко А.В. посвящено изучению патоморфологических особенностей ацинарной аденокарциномы предстательной железы с использованием цитологических характеристик. Актуальность данного исследования обусловлена прогрессивным увеличением числа пациентов с данным онкологическим заболеванием во всем мире. На сегодняшний день, несмотря на большое число исследований, посвященных изучению рака предстательной железы и успехи, достигнутые в лечении данной онкологической патологии, остаются нерешенными проблемы ранней диагностики заболевания, что обусловлено в первую очередь индолентным течением болезни и как следствие этого – невозможность проведения радикального хирургического лечения.

Сегодня общепризнанно, что морфологическое исследование аденокарциномы предстательной железы с использованием шкалы Глисона является «золотым стандартом» и крайне важно при определении прогноза заболевания и выборе тактики лечения. Тем не менее, одной из существенных проблем гистологической верификации рака предстательной железы является довольно высокая частота несоответствия указанного показателя при исследовании операционного и биопсионного материала у одного и того же пациента. Это обусловлено с одной стороны субъективной оценкой патолога, проводящего исследование, с другой стороны ограниченным количеством исследуемой опухолевой ткани и её значительной морфологической гетерогенностью. Указанные факторы не всегда позволяют достичь абсолютной точности в оценке показателя Глисона, что в свою очередь, безусловно, влияет на выбор наиболее адекватной тактики лечения, определяет персонафицированный прогноз и

исход заболевания.

В связи с этим, необходимым является поиск способов повышения информативности морфологического исследования и точности определения суммы баллов по шкале Глисона на этапе диагностики у больных с раком предстательной железы. Указанные нерешенные вопросы обосновывают актуальность выбранной темы настоящего исследования.

Научная новизна исследований, результатов, выводов, сформулированных в диссертации.

В результате проведенного диссертационного исследования на основании сопоставления гистоархитектоники инвазивной ацинарной аденокарциномы предстательной железы в гистологических микропрепаратах с опухолевыми структурами, определяемыми в цитологических микропрепаратах, автором были установлены цитоархитектонические эквиваленты грациям системы Глисона 3, 4 и 5 в мазках-отпечатках биоптатов.

Проведенное впервые карио- и нуклеоломорфометрическое исследование клеток инвазивной ацинарной аденокарциномы предстательной железы в мазках-отпечатках биоптатов, позволило показать существенное увеличение значений морфометрических показателей и нарастание полиморфизма ядер и ядрышек клеток опухоли с возрастанием суммы баллов по шкале Глисона.

Впервые разработан алгоритм комплексной оценки инвазивной ацинарной аденокарциномы предстательной железы для биопсийного материала с учетом архитектоники в гистологических и цитологических микропрепаратах, а также морфометрических параметров ядер и ядрышек клеток опухоли в мазках-отпечатках.

Степень обоснованности научных положений, выводов, рекомендаций, полученных в диссертации. Научные положения и выводы обосновываются на достаточном клиническом материале с применением адекватных и современных патоморфологических методов исследования.

Методические приемы, примененные автором, современны, а их комплекс полностью соответствует поставленным в работе задачам.

Для статистической обработки полученных автором данных использован пакет прикладных программ, которые позволяют аргументировать достоверность положений и выводов диссертации.

Результаты исследования хорошо документированы в рисунках, фотографиях и таблицах, представленных в работе.

Цель отражает суть проведенных исследований, задачи соответствуют поставленной цели, выводы логично вытекают из полученных результатов и полностью отражают их содержание. Работа апробирована на различном уровне, что является итогом длительного изучения и личного вклада автора в разработку темы.

Значимость работы для науки и практики.

Результаты проведенного исследования расширяют и уточняют имеющиеся представления о гистологических и цитологических особенностях инвазивной ацинарной аденокарциномы предстательной железы в сопоставлении с градационной системой Глисона. Полученные новые данные, касающиеся цитоморфологических особенностей инвазивной ацинарной аденокарциномы предстательной железы, повышают точность определения суммы баллов шкалы Глисона по биопсийному материалу, позволяют корректно отнести пациента в соответствующую прогностическую группу, выбрать наиболее адекватную тактику лечения.

Важным практическим результатом исследования является разработка алгоритма комплексной оценки гистологических и цитологических микропрепаратов при инвазивной ацинарной аденокарциноме предстательной железы для биопсийного материала. Следует отметить, что полученные данные могут стать основой создания компьютерной программы для выполнения автоматизированного карионуклеоморфометрического исследования в цитологических микропрепаратах с целью объективизации

морфологической оценки карциномы предстательной железы на диагностическом этапе.

Личный вклад автора в получение результатов диссертационного исследования. Автор лично принимал участие в планировании исследования, разработке дизайна, наборе материала, анализе медицинской документации пациентов. Автором проведены все морфологические исследования, анализ литературы по теме работы, статистическая обработка данных и интерпретация полученных результатов.

Оценка содержания работы. Диссертационная работа выполнена в традиционном стиле, изложена на 129 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материала и методов исследования, двух глав собственного исследования, обсуждения результатов, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Работа иллюстрирована 37 рисунками и содержит 32 таблицы. Список литературы содержит 146 источников, из которых 33 отечественных и 113 иностранных авторов.

Во введении А.В Тараненко обосновывает актуальность исследования, определяет цель работы и формулирует 4 задачи, научную новизну, теоретическую и практическую значимость работы. Поставленные задачи соответствуют цели исследования.

В главе обзора литературы диссертантом продемонстрирован анализ классических и новейших представлений по исследуемой проблеме медицинской науки. В обзоре детально отражены сведения о маркерах и факторах прогноза при раке предстательной железы с акцентом на морфологические характеристики данной карциномы, а также имеющиеся трудности и несовершенства системы градации Глисона. В обзоре также описана роль гистологических, иммуногистохимических и морфометрических методов в диагностике данной онкологической патологии и прогнозе заболевания, представлены данные о значении ploидности ДНК, пролиферативной активности опухолевых клеток. В заключении обзора автор

обозначил необходимость поиска путей решения проблемы повышения точности определения суммы баллов по шкале Глисона в биопсионном материале.

Глава «Материал и методы» представляет структуру и объем выполненных исследований, включает описание пациентов, критерии включения и исключения, методы исследования.

Объектом исследования послужили гистологические микропрепараты и мазки-отпечатки, изготовленные из столбиковых биоптатов предстательной железы 62 больных с инвазивной ацинарной аденокарциномой. В зависимости от величины суммы баллов по шкале Глисона все пациенты были распределены на три прогностически различающиеся группы. Методические приемы, использованные в работе современны и адекватны поставленным задачам: автор использовал традиционные морфологические методы исследования. Изучение гистоархитектоники инвазивного опухолевого компонента в разных прогностических группах проведено в соответствии с действующими критериями градационной системы Глисона (модификация 2005 года). Морфометрическое исследование проведено с использованием классических принципов морфометрии и стереологии. Полуавтоматическим методом проведены карио- и нуклеоморфометрические исследования, заключающиеся в измерении длинного и короткого диаметров, площади и периметра ядер и ядрышек на 30 произвольно выбранных клетках опухоли в каждом образце.

Следует отметить хорошее качество иллюстративного материала. Таблицы, фотоснимки, являются оптимальными в количественном отношении, они достаточно полно отражают характер изученного материала. Тем не менее, обращает на себя внимание, что некоторые снимки цитологических микропрепаратов являются малоинформативными и спорными в однозначной интерпретация тех или иных гистологических структур. В большей степени данное замечание касается дискретно расположенных опухолевых клеток.

Полученные автором факты описаны в двух главах собственных исследований, которые разделены на 11 основных подглав. В первой главе собственных исследований автором детально представлены гистоархитектурные, цитологические характеристики ацинарной аденокарциномы предстательной железы в биоптатах и в мазках-отпечатках биоптатов в разных прогностических группах пациентов.

Проведенная сравнительная оценка железистых структур инвазивной ацинарной аденокарциномы предстательной железы в срезах и мазках-отпечатках биоптатов позволила автору определить цитоархитектонические эквиваленты градациям 3, 4 и 5 шкалы Глисона и предложить «цитологическую градационную систему», построенную на основе градационной системы Глисона (модификация 2005 года). Однако следует отметить, что предложенная градационная система для изучения мазков-отпечатков имеет достаточно выраженный субъективный компонент, наиболее проявившийся во второй прогностической группе пациентов. Так, в указанной группе совпадение значений между гистологической оценкой по биоптату и результатом исследования мазков-отпечатков отмечены в 50% случаев.

Во второй главе собственного исследования представлены результаты морфометрического исследования ядер и ядрышек ацинарной аденокарциномы предстательной железы в зависимости от прогностической группы. Проведенный компьютерный карионуклеоморфометрический анализ выявил статистически значимые различия между прогностическими группами по ряду исследуемых параметров и позволил автору рекомендовать его проведение в мазках-отпечатках биоптатов с целью объективизации результатов и уточнения прогностической группы.

В главе «Обсуждение результатов исследования» А.В. Тараненко проанализировал полученные результаты, используя данные научной литературы с позиции современных представлений о морфологических факторах прогноза рака предстательной железы. Автор также приводит

обоснование необходимости компьютерного морфометрического анализа с целью повышения объективизации гистологического и цитологического методов исследования у пациентов с раком предстательной железы.

Диссертация написана литературным языком, ее материалы изложены доходчиво, следует подчеркнуть высокую грамотность текста.

Выводы диссертации логически вытекают из существа проведенных исследований, они соответствуют полученным в работе результатам. Рецензируемая работа является завершенным исследованием, круг поставленных в ней задач успешно решен автором. Высказанные замечания не носят принципиального значения. Диссертационное исследование соответствует заявленной специальности.

По материалам диссертации опубликовано 9 работ, из них 4 – в ведущих рецензируемых научных журналах, рекомендуемых ВАК для публикаций материалов диссертационных исследований. Автореферат полностью отражает содержание работы.

По диссертации в порядке дискуссии к Тараненко А.В. возникли следующие вопросы:

1. Разработанный Вами алгоритм оценки гистологических и цитологических препаратов при ацинарной аденокарциноме апробирован и внедрен в практику. Каким образом, по Вашему мнению, возможна валидация самого алгоритма как методики, а также оценки значимости результатов анализа морфометрического мазков-отпечатков в отношении прогноза заболевания у пациентов с раком предстательной железы?

2. Какая доля цитологических препаратов, полученных в результате мазков-отпечатков, была информативной для оценки гистоархитектуры ацинарной аденокарциномы?

3. В последних исследованиях, касающихся морфологии рака предстательной железы, дискутируется вопрос о реклассификации системы Глисона и пересмотре прогностических групп. Как можно интерпретировать Ваши результаты в свете возможных изменений?

Заключение. Диссертационная работа Тараненко Андрея Валентиновича на тему: «Патоморфологическая характеристика рака предстательной железы с использованием цитологических критериев в сопоставлении с градационной системой Глисона», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.02 – патологическая анатомия является законченной научно-квалифицированной работой, в которой на основании выполненных автором исследований решена актуальная научно-практическая задача – изучены морфологические, цитологические и карионуклеоморфометрические особенности ацинарной аденокарциномы предстательной железы, разработан комплексный алгоритм оценки, что имеет важное значение для патологической анатомии и онкологии, поскольку повышает точность морфологической диагностики и позволяет персонализировать прогноз у пациентов с раком предстательной железы.

Диссертационная работа А.В. Тараненко соответствует требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. №842, предъявляемым ВАК к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.02 – патологическая анатомия.

Официальный оппонент:

Вторушин Сергей Владимирович,

доктор медицинских наук, доцент

(шифр специальностей: 14.01.12 – онкология

14.03.02 – патологическая анатомия),

профессор кафедры патологической анатомии

ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России

634050, Томск, Московский тракт, 2

(3822) 52-69-86 wtorushin@rambler.ru

С.В. Вторушин

«11» февраля 2015 г.

