

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по научной работе ФГБУ
ВПО «Санкт-Петербургский
Государственный университет»
Правительства РФ

Доктор химических наук, профессор

С.П. Туник

«*И*» *декабря* 2014 года



ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о диссертационной работе Гафтона Ивана Георгиевича «Нейроэндокринные опухоли желудочно-кишечного тракта», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям: 14.01.12 – онкология, 14.03.02 – патологическая анатомия.

Актуальность проблемы

Нейроэндокринные опухоли (НЭО) являются сравнительно редкой и до сих пор далеко не полностью изученной патологией. Частота НЭО желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) не превышает 2% от всех опухолей данной локализации. Однако их истинную частоту установить сложно, так как, обладая различной функциональной активностью, некоторые опухоли могут иметь индолентное течение, длительное время протекать бессимптомно, и часть из них является случайной находкой только при аутопсии.

При высокодифференцированных индолентно протекающих опухолях основным методом лечения является операция. При агрессивных, местно-распространенных и генерализованных опухолях считается оправданным удаление первичной опухоли с максимальной циторедукцией.

Учитывая запоздалую диагностику, а также клинически скрытое течение некоторых опухолевых очагов, большинству больных с НЭО ЖКТ требуется системное лечение, которое обладает как специфическим, так и симптоматическим эффектом. До сих пор возникают трудности в назначении адекватной терапии.

Известно, что уровень экспрессии и мутация гена BRCA1 играют одну из ключевых ролей в патогенезе рака молочной железы, рака яичников, рака предстательной железы и ряда других злокачественных опухолей. Основной мишенью мутации данного гена являются гормонозависимые органы. В настоящее время тактика системного лечения опухолей молочной железы и яичников учитывает данную мутацию в отношении назначения препаратов платины. Имеются предпосылки к тому, чтобы придавать уровню экспрессии гена BRCA1 прогностическую значимость и при НЭО ЖКТ.

Пока нет четкого алгоритма и точных мишеней для системного лечения НЭО ЖКТ. Поэтому актуальным становится изучение факторов прогноза, основанное на анализе клинико-морфологических характеристик и молекулярно-биологических особенностей НЭО. Результаты такого исследования в перспективе позволит определить пути оптимального персонализированного лечения больных с нейроэндокринными опухолями желудочно-кишечного тракта.

Научная новизна исследования

Впервые в России показано влияние уровня экспрессии гена BRCA 1 на отдаленные результаты лечения больных с нейроэндокринными опухолями желудочно-кишечного тракта. Оценены клинико-морфологические

характеристики НЭО ЖКТ, определяющие прогноз и течение изучаемых форм патологии.

Научно-практическая значимость

На основании анализа клинико-морфологических характеристик нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта определены критерии отбора больных для системного лечения. Оценка уровня экспрессии BRCA1 позволяет произвести прогноз заболевания и обосновать изучение эффективности платин-содержащих препаратов при НЭО ЖКТ, сопровождающихся низким уровнем экспрессии данного гена.

Обоснована необходимость иммуногистохимического исследования НЭО ЖКТ для более точной верификации диагноза и определения выбора оптимального системного лечения.

Результаты работы внедрены и используются для определения тактики лечения больных НЭО ЖКТ в ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. Они использованы в учебном процессе при преподавании курсов общей онкологии и клинической патологии в СПбГУ.

Достоверность результатов

Диссертационная работа Гафтона Ивана Георгиевича основана на анализе ретроспективного материала. Согласно поставленным задачам диссертационная работа была разделена на 2 большие части: изучение клинико-морфологические и молекулярно-биологические особенности нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта и оценка уровня влияния выявленных особенностей на отдаленные результаты лечения пациентов, страдающих нейроэндокринными опухолями желудочно-кишечного тракта.

Автором приводится подробная характеристика 58 больных, лечившихся в НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова с 1994 по 2013 г., у которых было выявлено прогрессирование заболевания после оперативного лечения по

поводу сарком мягких тканей, не подлежащих дальнейшему хирургическому лечению, а также данные о пациентах с диссеминированным процессом.

В ходе работы автор оценил эффективность различных вариантов хирургического и системного лечения нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта, изучил экспрессию генов BRCA1, EGFR, c-kit, транслокаций EML4-ALK среди данной группы больных. В результате работы было установлено, что 1) морфологическое заключение при нейроэндокринных опухолях желудочно-кишечного тракта должно быть обязательно подтверждено иммуногистохимическим исследованием. Такая тактика позволяет избежать ложноположительного диагноза в 38% случаев; 2) наиболее важным фактором прогноза нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта является гистологическая степень злокачественности опухоли. Возрастание степени злокачественности сопровождается снижением показателей выживаемости. При опухолях категории G2 и G3 показатели общей выживаемости равнялись 42% и 40%, в то время как при G1 – 100% ($p < 0,001$); 3) Гистологическая степень злокачественности коррелирует со стадией распространения опухоли, и при опухолях категории G2 - G3 частота поражения регионарных лимфатических узлов и отдаленные метастазы определены в 58,8% и 35% соответственно, в то время как при G1 - в 12,5% случаев, кроме того, при G2 и G3 местнораспространенный процесс (прорастание стенки полого органа с инвазией в соседний орган) выявлен в 100% случаев, в то время как при G1 только в 38% случаев; 4) выявлено, что такие факторы как категория T, размер опухоли, статус регионарных лимфатических узлов, глубина инвазии опухоли имеют прогностическое значение, неблагоприятный прогноз установлен при опухолях категории T4, N1, > 2см, инвазии всех слоев (5-летняя общая выживаемость – 24%, 32%, 50% и 60% соответственно), а благоприятный прогноз установлен при T1, N0, <2 см, инвазии слизистого слоя (5-летняя общая выживаемость – 100%, 74%, 90% и 100% соответственно, $p < 0,05$); 5) в результате оценки влияния уровня экспрессии генов BRCA1, c-kit, мутации

EGFR и ALK-транслокации на прогноз НЭО ЖКТ установлено, что прогностическую значимость имеет только уровень экспрессии гена BRCA1, и пятилетняя безрецидивная выживаемость при наличии уровня экспрессии BRCA1 ниже значения 2.0 равнялась лишь 28%, тогда как при значении уровня экспрессии BRCA1 более 2.0 данный показатель составил 62% ($p < 0,05$).

Результаты исследования позволили автору внедрить в практику определение уровня экспрессии гена BRCA1 для определения тактики лечения больных саркомами мягких тканей.

Достоверность полученных результатов подтверждается грамотно сформулированными критериями включения больных в исследование, достаточным объемом проанализированного материала и корректной статистической обработкой данных.

Структура и содержание диссертации

Диссертация состоит из введения, 6 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 122 источника, в том числе 12 отечественных и 110 зарубежных авторов. Работа изложена на 119 страницах машинописного текста, иллюстрирована 42 таблицами и 72 рисунками.

В главе 1 приведен обзор литературы, отражающий современное состояние проблемы. Дана подробная характеристика нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта, обсуждены современные данные мировой литературы, эпидемиология, рассматриваются методы диагностики и лечения, молекулярно-генетические особенности. В результате, благодаря глубокому анализу проблемы, автором логично сформулированы цель, задачи диссертационного исследования и пути их решения.

Во второй главе представлены данные 58 пациентов, включенных в исследование, приводится описание лабораторных методов для определения

гистологического подтипа опухоли и экспрессии генов BRCA1, EGFR, c-kit, транслокаций EML4-ALK.

Статистический анализ полученного материала произведен с использованием методов описательной и непараметрической статистики, метода Каплана-Мейера и метода пропорциональных рисков Кокса. Обработку данных проводили с помощью системы IBM SPSS Statistics, v. 21, что позволяет говорить о достоверности полученных результатов.

В третьей главе представлены клиничко-морфологические характеристики нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта. Приводятся данные показателей выживаемости в зависимости от клиничко-морфологических факторов. Оценивается влияние гистологических факторов на показатели выживаемости пациентов с нейроэндокринными опухолями желудочно-кишечного тракта.

В четвертой главе представлены результаты молекулярно-генетических особенностей нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта. Приводятся результаты оценки уровня экспрессии генов BRCA1, EGFR, c-kit, транслокаций EML4-ALK. Приводятся данные влияния уровня экспрессии гена BRCA1 на показатели выживаемости пациентов с нейроэндокринными опухолями желудочно-кишечного тракта.

В пятой главе представлен анализ различных типов лечения нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта и их влияние на отдаленные результаты лечения. В шестой главе представлено обсуждение результатов лечения.

Диссертация заканчивается 5 выводами, обобщающими полученные результаты и соответствующими цели и задачам исследования. Выводы сформулированы точно и лаконично, хорошо аргументированы и полностью следуют из результатов диссертационной работы. Достоверность результатов подтверждается достаточным объемом представленного материала и его

корректной статистической обработкой. Диссертация Гафтона Ивана Георгиевича содержит рисунки и таблицы, иллюстрирующие этапы исследования и наглядно отображающие полученные данные. Обработка результатов осуществлялась с использованием современных методов статистического анализа, что свидетельствует о высоком методологическом уровне данной диссертационной работы. Материалы диссертации полностью отражены в автореферате и в 5 опубликованных работах. К числу замечаний следует отнести небольшие стилистические неточности и опечатки в тексте диссертации, что не сказывается на общей положительной оценке данной диссертационной работы. В своей работе автор пользуется понятием «степень гистологической злокачественности», что делает уместным вопрос с позиций общей патологии: считает ли автор возможным отождествлять понятие злокачественности и понятие дедифференцировки?

Заключение

Диссертационная работа Гафтона Ивана Георгиевича «Нейроэндокринные опухоли желудочно-кишечного тракта», предоставленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение задач, имеющих существенное значение для теоретической и клинической онкологии. Данная работа полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения ВАК МО РФ о порядке присуждения ученых степеней», утвержденным Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. №842, предъявляемым к кандидатским диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, по специальности 14.01.12 – онкология и 14.03.02 – патологическая анатомия, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук.

Отзыв обсужден и утвержден на совместном заседании кафедры онкологии и кафедры патологии.

Отзыв составили:

Заведующий кафедрой онкологии медицинского факультета ФГБУ ВПО «Санкт-Петербургского Государственного университета» Правительства Российской Федерации, доктор медицинских наук, профессор



Подпись руки Орловой

Расшиза Вахизадева

УДОСТОВЕРЯЮ

Ведущий специалист по кадрам

М.Н. Николаева

«08» сентября 2014 г.



Орлова Р.В.

Заведующий кафедрой патологии медицинского факультета ФГБУ ВПО «Санкт-Петербургского Государственного университета» Правительства Российской Федерации, член-корреспондент МАНВШ, кандидат медицинских наук, доцент



Чурилов Л.П.

Надпись руки Турчаева
Александра Александровича и
Орловой Расшиза Вахизадева
удостоверено

Ведущий специалист
по кадрам



М.Н. Николаева

08.12.2014