



«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по постдипломному и
дополнительному образованию
ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова

Минздрава России

Л.О.Никитина

«14» мая 2015 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕГО УЧРЕЖДЕНИЯ

о научно-практической ценности диссертации
Виноградова Ильи Игоревича «Морфологические и молекулярно-
биологические характеристики пограничных опухолей яичника»,
представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук
по специальности 14.03.02 – патологическая анатомия

Актуальность темы исследования

В структуре заболеваемости пограничных опухолей яичника (ПОЯ) высокий удельный вес составляют женщины репродуктивного возраста. В этой связи вопросы сохранения фертильности занимают одно из центральных мест в разработке методов лечения данной патологии. В течение довольно долгого временного периода подход к лечению больных с пограничными опухолями яичника почти не отличался от методологии лечения рака яичников, а именно: выполнялась экстирпация матки с придатками, проводилась субтотальная резекция большого сальника, назначалась последующая химиотерапия.

В последние годы в клиническую практику все шире внедряются органосохранные методы лечения. Однако, по данным литературы, число рецидивов заболевания после применения таких методик возросло.

Для определения биологической агрессивности ПОЯ в настоящее время активно обсуждается прогностическая значимость выявления гистологических и молекулярно-биологических особенностей этих опухолей. К сожалению, до сих пор не удалось выявить полный спектр морфологических критериев, а также иммуногистохимических маркеров, позволяющих прогнозировать риск рецидива заболевания, оценивать целесообразность выполнения органосохраняющих операций, особенно при наличии двустороннего поражения яичников.

В связи с этим изучение морфологических, иммуногистохимических и генетических факторов прогноза с целью выявления признаков биологической агрессивности пограничных опухолей яичника является актуальным.

Связь темы диссертации с планами отраслей медицинской науки

Тема диссертации Виноградова И.И. выполнена в соответствии с планом ГБОУ ВПО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России

Новизна исследования и полученных результатов, выводов, рекомендаций, сформулированных в диссертации

В работе доказано прогностическое значение таких морфологических особенностей ПОЯ, как формирование псаммомных телец и микрососочковой архитектуры в опухоли. Их наличие значимо чаще встречалось в рецидивных опухолях, а риск развития рецидива при выявлении псаммомных телец и микропапиллярных структур составил 30% и 99,9%, соответственно.

Так же было подтверждено неблагоприятное течение серозных пограничных опухолей яичника с наличием неинвазивных имплантов, поскольку вероятность развития рецидива таких опухолей составила 51,9%.

В исследовании впервые установлена высокая прогностическая значимость таких иммуногистохимических маркеров, как матриксные

металлопротеиназы MMP-1 и MMP-9, регулятор wnt-пути бета-катенин, индуктор апоптоза Bax, ингибитор металлопротеиназ TIMP-2. Автором убедительно установлен комплексный характер таких изменений, а именно: неблагоприятными для прогноза факторами являются гиперэкспрессия Bax, бета-катенина и MMP-1 в сочетании со слабой и умеренной экспрессией TIMP-2.

Автором выявлены существенные различия в иммуногистохимическом профиле серозных ПОЯ и высокодифференцированных аденокарцином, развивающихся на их фоне, что имеет важное прогностическое значение. Это заключаются в экспрессии Ki-67 более, чем в 20% клеток опухоли, bcl-2 – более 15%, Bax – более 90%, циклина D1 – более 60%, а сурвивина – более 70%. Также выявлена умеренная и выраженная экспрессия TIMP-1.

При генетическом анализе пограничных опухолей яичника и аденокарцином, показано, что мутация p.V600E в 15 экзоне гена *BRAF* не связана с развитием рецидивов ПОЯ, однако ее наличие подтверждает общность генетических аномалий серозной пограничной опухоли и высокодифференцированной аденокарциномы. Таким образом, автором получено ещё одно доказательство того, что развитие рака яичника на фоне пограничной опухоли является последовательной ступенью овариального канцерогенеза.

Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Диссертационное исследование основано на изучении клинического, операционного и архивного материала. Достоинством работы является проведённое с помощью иммуногистохимического и генетического анализа сопоставление молекулярно-биологических свойств пограничных опухолей яичника с группой аденокарцином. Ценным и информативным явилось определение морфологических и иммуногистохимических особенностей ПОЯ, что позволило выявить благоприятные и неблагоприятные

прогностические факторы для оценки возможности развития рецидива данной патологии.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций не вызывает сомнений, так как в работе использован достаточный по числу наблюдений уникальный операционный материал больных пограничными опухолями и раком яичника. Для решения поставленных задач автором использован комплекс современных методов исследования: морфологических, иммуногистохимических, генетических с последующей статистической обработкой количественных данных. Сформулированные автором выводы достоверны и логически следуют из результатов, полученных в ходе исследования.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Значимость выполненной диссертационной работы несомненна. Полученные автором данные о молекулярно-биологических различиях ПОЯ и аденокарцином, развивающихся на их фоне, дают более полное представление о биологическом поведении пограничных опухолей и их связи с развитием рака яичников.

Важное значение для клиники имеют полученные в результате комплексного анализа конкретные, морфологические и молекулярно-биологические факторы прогноза, влияющие на риск развития рецидива ПОЯ, так как они позволяют прогнозировать течение заболевания и проводить более рациональное лечение, обосновывая индивидуальный подход к применению органосохраняющих операций.

Представленные в работе данные относительно иммуногистохимических различий серозных пограничных опухолей и аденокарцином, развивающихся на их фоне, имеют важное значение, так как расширяют возможности дифференциальной диагностики этих патологий.

Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов работы

Полученные автором результаты исследования могут быть использованы в патологоанатомической практике при клинико-морфологической оценке биологической агрессивности пограничных опухолей яичника на биопсийном и операционном материале, так как они позволяют, прогнозировать течения ПОЯ и обосновывать применение органосохраняющих методов лечения.

Полученные автором данные об иммуногистохимических различиях ПОЯ и высокодифференцированных аденокарцином следует учитывать при дифференциальной диагностике этих опухолей.

Результаты, подтверждающие общность генетических аномалий серозной пограничной опухоли и высокодифференцированной аденокарциномы, следует включить в курс лекций по патологической анатомии и онкологии медицинских вузов.

Разработанный автором протокол гистологического исследования при ПОЯ следует рекомендовать для внедрения в практику патологоанатомических отделений лечебных учреждений.

Структура диссертации традиционная. Работа написана хорошим литературным языком, иллюстрирована 42 микрофотографиями отличного качества, графиками. Выводы диссертации соответствуют полученным результатам и задачам исследования. Автореферат полностью отражает основные положения диссертации.

По материалам диссертации опубликовано 6 научных работ, из них 3 в журналах, рекомендуемых ВАК РФ.

Принципиальных замечаний по представленной работе нет.

Заключение

Диссертационная работа Виноградова И.И. «Морфологические и молекулярно-биологические характеристики пограничных опухолей

яичников», выполненная под руководством д.м.н. Андреевой Ю.Ю. и д.б.н. Завалишиной Л.Э. является научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная научная задача – выявлены морфологические и молекулярно-биологические факторы прогноза и признаки биологической агрессивности пограничных опухолей яичника.

Результаты диссертационного исследования имеют большое научно-практическое значение для патологической анатомии, онкологии и гинекологии.

По актуальности, новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов работа Виноградова И.И. соответствует требованиям п.9. «Положения о присуждении ученых степеней» ВАК Минобрнауки РФ (Постановление Правительства РФ от 24.09.2013 г.№842), предъявляемым к диссертациям, представленным на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.02 – патологическая анатомия.

Отзыв обсужден и утвержден на заседании кафедры патологической анатомии ГОУ ВПО РГМУ (протокол № 25 от 14 мая 2015 года).

Заведующий кафедрой патологической анатомии и клинической патологической анатомии лечебного факультета ГБОУ ВПО РНИМУ имени Н.И.Пирогова Минздрава России,
Заслуженный врач РФ
доктор медицинских наук, профессор
(патологическая анатомия)

14.03.02


Олеко Дмитриевич Мишнёв

Подпись д.м.н., профессора Мишнёва О.Д. заверяю

Учёный секретарь
ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова
Минздрава России, д.б.н., профессор



Александра Генриховна Максина

Адрес: 117997, г.Москва, ул.Островитянова, д.1
E-mail: sus@rsmu.ru, тел.: 8(495)4340329