

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора Волченко Надежды Николаевны на диссертационную работу Асатуровой Александры Вячеславовны **«Гиперпластические изменения и интраэпителиальные поражения слизистой оболочки маточной трубы и их значение в морфогенезе серозных опухолей яичника»**, представляемую на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности «патологическая анатомия» (14.03.02).

Актуальность темы выполненной работы

В настоящее время, несмотря на изменение взглядов на патогенез эпителиальных опухолей яичника, улучшение качества предоперационной диагностики и хирургической техники, появления новых таргетных препаратов, выживаемость пациенток при раке яичников все еще остается очень низкой, данное заболевание занимает лидирующие позиции в структуре смертности женщин по всему миру. Все попытки разработать системы скрининга рака яичников окончились неудачей, кроме того, более чем в 70% отмечается возникновение рецидива заболевания, а персонализация адъювантного лечения рака яичников практически отсутствует. Следует отметить, что наиболее распространенным и в то же время наиболее часто выявляемым на поздних стадиях, злокачественной эпителиальной опухолью яичников является серозная карцинома высокой степени злокачественности. В связи с этим, подробное изучение предполагаемых источников развития данного типа опухолей – эпителия слизистой оболочки маточной трубы – должно внести вклад не только в понимание патогенеза этих опухолей, но и в их раннюю диагностику и даже вторичную профилактику. Кроме того, в данной диссертационной работе исследуются и дополнительные возможные источники происхождения серозных карцином яичника, лежащие за пределами фимбриального отдела маточной трубы, поскольку некоторые случаи серозного рака яичников высокой степени злокачественности не удается объяснить патологическими изменениями эндосальпинкса, и проведенное исследование делает понимание механизма морфогенеза данных опухолей более полным.

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

В данной диссертационной работе проанализированы гистологические признаки, присущие различным вариантам внутриэпителиальной патологии маточной трубы при эпителиальных опухолях яичника и внеовариальной патологии. Автор дает подробную классификацию гиперпластических изменений и интраэпителиальных поражений слизистой оболочки маточной трубы, а также их иммуногистохимическую характеристику. В диссертационном исследовании проведен анализ клеточного состава слизистой оболочки маточной трубы без фенотипических изменений и по соотношению секреторных и мерцательных клеток эндосальпикса предложена оригинальная формула для выявления начальных этапов поражения яичника, что может послужить основанием для стратификации алгоритмов послеоперационного ведения больных, которым проведена сальпингэктомия по различным показаниям. В качестве одного из подходов к диагностике автор предлагает использование малоинвазивного метода цитологического/иммуноцитохимического анализа мазков, взятых из фимбриального отдела маточной трубы. Данный метод с наилучшей стороны зарекомендовал себя для диагностики предраковых поражений шейки матки, молочной железы, гепатобилиарного тракта, однако для выявления интраэпителиальных изменений эндосальпикса применен в данной работе впервые. Кроме того, автором проведен поиск микроРНК, общих для серозных опухолей яичника различной степени злокачественности, а также соответствующих фрагментов фимбриального отдела маточной трубы. Это исследование лежит в основе обоснования предлагаемой гипотезы морфогенеза серозных опухолей, а также проведено с практической целью - создание диагностической панели для ранней верификации серозных карцином яичника высокой степени злокачественности. Автор впервые применяет в качестве сравнительных образцов именно фрагменты слизистой оболочки маточной трубы, опираясь на соответствующую гипотезу

морфогенеза, что позволяет обосновать общности микроРНК ткани маточной трубы и опухоли у одних и тех же пациенток, а также кластеризовать серозных пограничные опухоли и серозные цистаденомы отдельно от серозных карцином высокой степени злокачественности.

Автор рассматривает гистологические особенности параовариальной и парафимбриальной переходных зон, подчеркивая их возможную схожесть с другими областями перехода одного типа эпителия в другой, в которых, как известно, в повышенном количестве локализуются клетки с прогениторными свойствами. Проводя параллели с такими зонами (в области шейки матки, пищевода, роговицы и др.), автор высказывает предположение о возможной морфогенетической роли парафимбриальной и параовариальной областей в качестве дополнительных источников происхождения серозных карцином яичника.

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

Цель и задачи диссертационного исследования сформулированы корректно. Проанализировав клинические данные, сделан вывод о том, что доброкачественные и злокачественные серозные опухоли яичника не демонстрируют статистически значимых различий при гинекологическом и ультразвуковом исследовании, а также по уровню онкомаркера СА-125, что согласуется с данными мировой литературы и косвенно объясняет неуспех проведенных скрининговых программ. Подробное изучение состояния слизистой оболочки маточной трубы при серозных опухолях различной степени злокачественности, автором установлено, что при серозных пограничных опухолях в маточных трубах наблюдаются гиперпластические изменения эндосальпинкса с формированием в складках слизистой оболочки папиллярных выростов и мелких папиллярных структур, компактным расположением складок эндосальпинкса, наличием псаммомных телец. В то же время при серозных карциномах высокой степени злокачественности в маточных трубах выявлены интраэпителиальные поражения без и с

фенотипическими изменениями эпителиоцитов, каждому из которых присущи свои иммуноморфологические признаки. Автор дает четкие рекомендации по применению иммуногистохимических панелей для диагностики гиперпластических изменений эндосальпинкса и интраэпителиальных поражений слизистой оболочки маточной трубы, обосновывая свои рекомендации исследованием воспроизводимости диагнозов. Кроме того, в диссертационном исследовании получены подтверждения различных путей морфогенеза серозных доброкачественных цистаденом/серозных пограничных опухолей и HGSC, что подтверждается построенной по данным глубокого секвенирования корреляционной матрицей экспрессии мкРНК. Также автор приводит в своем исследовании данные, касающиеся количества клеток, позитивных в отношении маркеров прогениторных клеток – белков LGR5, NANOG, Oct4 и LHX9, отмечая, что такие клетки достоверно чаще локализуются в непосредственной близости от перехода одного типа эпителия в другой, чем за пределами переходных областей, при этом STIC чаще локализуются в непосредственной близости к парафимбриальной переходной зоне.

Современный математический метод статистической обработки адекватен для достижения поставленной цели работы. Всего в исследование включено 370 больных, при этом исследуемых группы сформированы адекватно, логично, содержат достаточное число наблюдений, группы сравнения и контроля подобраны правильно, обоснованно. Благодаря вышеперечисленному, полученные автором результаты, базирующиеся на большом массиве данных и количественном анализе, определили обоснованность и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.

При выполнении работы автором проведен анализ современной международной литературы, выбраны источники, заслуживающие доверия международной научной общественности, проведено глубокое критическое сравнение собственных результатов исследования с данными мировой

литературы. Сформулированные автором выводы достоверны и не противоречат полученным результатам.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Полученные диссертантом результаты в отношении морфологических и иммуногистохимических критериев изменений и поражений слизистой оболочки маточной трубы, а также их связи с морфогенезом серозных опухолей яичника, имеют как практическое, так и фундаментальное значение. В представленном исследовании изложена теоретическая значимость результатов исследования: автор, подробно изучив весь спектр доброкачественных и предраковых поражений эндосальпинкса, представляет подтверждения морфогенетической связи между гиперпластическими изменениями эндосальпинкса и серозными пограничными опухолями яичника, а также между интраэпителиальными поражениями слизистой оболочки маточной трубы и серозными карциномами яичника высокой степени злокачественности. Кроме того, автор дает обоснование существованию дополнительных источников происхождения серозных карцином высокой степени злокачественности, предлагаю помимо эпителия фимбриального отдела маточной трубы, рассматривать в качестве таких источников переходных параоваральную и парафимбриальную зоны. Данное предположение удачно объединяет существующие концепции морфогенеза серозных опухолей (происхождения опухолей из слизистой оболочки маточной трубы и поверхностного эпителия яичников), позволяя избежать недостатков присущих каждой из них.

Для практического использования наиболее значимым результатом проведенного исследования можно считать алгоритмы морфологической и иммуногистохимической диагностики гиперпластических изменений и интраэпителиальных поражений слизистой оболочки маточной трубы, прогностическую формулу для определения риска наличия серозной карциномы яичников высокой степени злокачественности по анализу клеточного состава эпителия маточной трубы, а также диагностическую

панель микроРНК для ранней дифференциальной диагностики серозных опухолей яичника. Также автором предложены алгоритмы взятия материала для исследования маточной трубы и переходных областей, обоснования которых сделано на основе изучения переходных зон в области придатков матки и их значения в морфогенезе серозных опухолей яичника

Личный вклад автора в проведение диссертационного исследования не вызывает никаких сомнений. Асатурова А.В. самостоятельно планировала исследования, отбирала клинический и морфологический материал, проводила гистологическое, цитологическое и иммуногисто- и цитохимическое исследования образцов маточных труб и опухолей яичника. Все полученные результаты автором подвергались адекватной современной статистической обработке. Соискателем самостоятельно проанализирована отечественная и зарубежная литература, сопоставлена с данными, полученными в работе, обобщения и выводы полностью соответствуют задачам и полученным в исследовании результатам.

Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов работы

Результаты, представленные диссертантом в рассматриваемом исследовании о гиперпластических изменений и интраэпителиальных поражений слизистой оболочки маточных труб, а также их взаимосвязи с морфогенезом серозных опухолей яичника необходимо использовать в курсах лекций по патологической анатомии, гистологии и эмбриологии, а также гинекологии и клинической онкологии медицинских и биологических Вузов.

Общая оценка диссертационной работы

Диссертационное исследование отличается организованной структурой и логичным изложением материала, написана хорошим литературным языком. Работа иллюстрирована достаточным количеством наглядных

рисунков, таблиц и микрофотографий. Выводы диссертации отличаются корректность и лаконичность, в полном объеме отражают содержание работы. Большой объемом исследованного материала, адекватность, современность и информативность применяемых в работе методов исследования обеспечивает достоверность сделанных автором выводов. Кроме того, все результаты, полученные в исследовании, подвергнуты глубокой и качественной статистической обработке. Автореферат полностью отражает основные положения диссертации.

Результаты исследования, изложенные в диссертационной работе, в достаточном объеме отражены в 47 научных работах, из них 18 публикаций в журналах, рекомендуемых ВАК РФ. Материалы работы доложены и обсуждены на международных, всероссийских и региональных научных конференциях в виде постерных и устных докладов.

Принципиальных замечаний по рецензируемой работе нет. В качестве дискуссии хотелось, чтобы автор ответил на несколько вопросов:

1. Как объяснить, исходя из представленного морфогенеза рака яичников, что в трубе изменения расцениваются как carcinoma in situ, а в яичнике – далеко зашедший опухолевый процесс?
2. Может ли развиваться низкодифференцированный серозный рак яичника на фоне пограничной опухоли?

Заключение

Диссертационная работа Асатуровой А.В. «Гиперпластические изменения и интраэпителиальные поражения слизистой оболочки маточной трубы и их значение в морфогенезе серозных опухолей яичника», представляется на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности «патологическая анатомия» (14.03.02), выполнена при консультации д.м.н. профессора Кондрикова Н.И. и академика РАН, профессора, д.м.н. Адамян Л.В., является научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований разработаны теоретические и

практические положения, совокупность которых можно квалифицировать как новое крупное научное достижение в области морфогенеза предраковых поражений маточной трубы и серозных опухолей яичника.

Результаты диссертационного исследования имеют большое научно-практическое значение для патологической анатомии, гистологии и онкогинекологии.

По актуальности, новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов работа Асатуровой А.В. соответствует требованиям пп.9 - 14 «Положения о присуждении ученых степеней» ВАК Минобрнауки РФ (Постановление Правительства РФ от 24.09.2013 г. №842 в редакции от 28.08.2017 №1024), предъявляемым к диссертациям, представленным на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.03.02 – патологическая анатомия, а сам автор заслуживает присвоения искомой степени доктора медицинских наук по специальности 14.03.02 – патологическая анатомия.

Заведующая отделом
онкоморфологии Московского
научно-исследовательского
онкологического института
(МНИОИ) имени П.А. Герцена
филиала Федерального
государственного бюджетного
учреждения «Национальный
медицинский центр радиологии»
Минздрава России, доктор
медицинских наук, профессор,
специальность 14.01.12 – онкология
125284, г. Москва, 2-й Боткинский пр.,
д.3 <https://www.mnioi.nmicr.ru>

01.06.2020г.

Подпись д.м.н. профессора Волченко Н.Н. _____

заверяю _____



Ученый секретарь Е.П. Жарова