

## О Т З Ы В

официального оппонента, руководителя Центра молекулярной биомедицины ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии» Минздрава РФ, заслуженного деятеля науки РФ, доктора медицинских наук, профессора Кветного Игоря Моисеевича на диссертацию Мелиевой Зухры Юсуфджановны на тему «Морфологические критерии дифференциальной диагностики низкодифференцированных серозных, муцинозных и эндометриоидных цистаденокарцином яичников» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.02 – патологическая анатомия

### Актуальность темы исследования

Актуальность темы диссертационного исследования З.Ю. Мелиевой определяется тем, что частота карцином яичников занимает одно из первых мест в структуре онкологических заболеваний репродуктивной системы у женщин. Особую настороженность вызывают высокие показатели смертности от карцином яичников. Среди больных карциномами яичников смертность на протяжении последних десятилетий не имеет тенденции к снижению, каждый год в Санкт-Петербурге диагностируются 500 новых больных с данным типом опухоли.

Морфологическое исследование операционного и биопсионного материала позволяет установить гистогенез и гистотип новообразования, дифференцировку и степень злокачественности карцином яичников.

Однако, дифференциальная диагностика опухолей яичников различных гистологических типов при низкой степени дифференцировки очень трудна, в тоже время она должна быть объективной, поскольку этим определяется дальнейший план лечения.

Все клинико-морфологические показатели являются прогностическими факторами и определяют выбор метода лечения при заболевании карцином яичников. Следует отметить, что низкодифференцированные серозные и эндометриоидные карциномы формируют группы, где опухоли имеют различия не только в морфологическом строении, но и в иммуногистохимическом профиле экспрессии различных сигнальных молекул.

В значительной части эпителиально-стромальных карцином яичников из-за длительного периода роста и опухолевой прогрессии снижается архитектурная и клеточная дифференцировка, что значительно затрудняет их морфологическую диагностику. Так, остаются недостаточно изученными признаки дифференциальной диагностики низкодифференцированных субтипов опухолей - серозных, муцинозных и эндометриоидных карцином, недостаточно разработаны прогностические и предиктивные критерии новообразований. Также весьма противоречивы сведения о результатах использования иммуногистохимических методов исследования низкодифференцированных серозных, муцинозных и эндометриоидных карцином яичников.

Все вышесказанное свидетельствует о высокой актуальности и своевременности данного диссертационного исследования.

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

В основу диссертации положен ретроспективный анализ 130 наблюдений опухоли яичников с гистотипом, установленным при морфологическом исследовании операционного материала в патологоанатомическом отделении Городского клинического онкологического диспансера за период 2000-2011 год. 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 иммуногистохимическими методами исследованиями. Методы обработки исследуемого материала, примененные соискателем, соответствуют современным требованиям патоморфологического анализа опухолей и отражают практическую направленность работы.

Таким образом, результаты работы З.Ю. Мелиевой, научные положения, выводы и практические рекомендации, сформулированные в диссертации, следует признать достоверными.

### **Новизна научных положений, выводов и рекомендаций диссертации**

Автором проведена комплексная клинико-морфологическая оценка низкодифференцированных серозных, муцинозных и эндометриоидных карцином яичников. Впервые разработан диагностический алгоритм (протокол) исследования злокачественных опухолей яичников на основании комплексной макро- и микроскопической оценки низкодифференцированных серозных, муцинозных и эндометриоидных карцином яичников.

Автором установлено, что патоморфологическое исследование следует проводить с учетом алгоритма (протокола), учитывающего характерные признаки низкодифференцированных серозных, муцинозных и эндометриоидных карцином яичников.

В диссертации проведён сравнительный анализ патоморфологических характеристик опухолей и показано, что размеры первичного опухолевого узла не определяют клиническую стадию распространения опухоли.

Автором выявлено, что минимальные размеры опухолевых узлов и начальные клинические стадии распространения опухолевого процесса могут свидетельствовать о низкой степени дифференцировки карцином яичников с момента возникновения.

### **Анализ содержания диссертационной работы**

Диссертация З.Ю. Мелиевой построена по традиционному плану, изложена на 145 страницах печатного текста и состоит из введения, 5 глав, выводов, практических рекомендаций, указателя литературы, приложения.

Диссертация иллюстрирована 17 таблицами и 44 рисунками, в том числе 32 микрофотографиями. Библиография содержит 300 источников литературы, 151 зарубежных и 149 отечественных и авторов.

Во введении обсуждается актуальность темы исследования, формируются цель и задачи работы, определяются основные положения, выносимые на защиту.

В обзоре литературы приведен анализ современного состояния вопроса эпидемиологии, гистологических вариантов, морфологической диагностики карцином яичников и достаточно полно освещены теоретические проблемы предмета исследования. Автор уделяет особое внимание анализу применения иммуногистохимических методов для диагностики карцином яичников.

В главе «Материалы и методы исследования» детально охарактеризованы группы исследования, описываются гистологические и иммуногистохимические методы, значительное внимание уделяется статистической обработке материала и принципам создания алгоритма (протокола) исследования морфологической диагностики злокачественных карцином яичников.

В главе «Результаты собственных исследований» в соответствии с задачами работы описана сравнительная клинко-морфологическая характеристика низкодифференцированных серозных, муцинозных и эндометриоидных карцином яичников, приводятся данные по иммуногистохимической оценке рецепторного статуса и пролиферативной активности опухоли.

В главе «Обсуждение полученных результатов» подробно проведено аналитическое сопоставление полученных данных с данными литературы в свете современного состояния проблемы.

Выводы и практические рекомендации, сформулированные автором диссертации, основываются на результатах исследования и логично вытекают из цели и задач работы.

По теме диссертационного исследования опубликовано 15 печатных работ, 3 из которых – в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ. Статьи, опубликованные З.Ю. Мелиевой в научных изданиях, содержат основные положения диссертационного исследования. Автореферат диссертации соответствует требованиям государственного стандарта и отражает все ее основные положения.

### **Личный вклад автора**

Диссертация выполнена на материале патологоанатомического отделения Городского клинического онкологического диспансера Санкт-Петербурга на базе кафедры патологической анатомии Северо-Западного государственного медицинского университета имени И.И. Мечникова.

Автором самостоятельно проведен аналитический обзор зарубежной и современной отечественной литературы, разработан алгоритм микроскопического анализа с целью установления наиболее значимых морфологических признаков для изучаемых гистотипов опухолей. Выполнен ретроспективный анализ карцином яичников, проведен иммуногистохимических анализ экспрессии рецепторов к стероидным гормонам, а также интенсивности пролиферативной реакции опухолевых клеток. Диссертантом лично выполнены статистическая обработка полученных данных и обобщение результатов диссертационного исследования.

### **Практическая значимость результатов диссертации**

Результаты, полученные в диссертационном исследовании З.Ю. Мелиевой целесообразно применять в патологоанатомических отделениях стационаров онкологического профиля для оптимизации диагностики карцином яичника, а также в учебно-педагогическом процессе на кафедрах патологической анатомии медицинских вузов РФ.

### **Недостатки и замечания по диссертационной работе**

Принципиальных замечаний по диссертации нет. В порядке дискуссии хотелось бы получить от автора ответы на следующие вопросы:

1. Почему для оценки пролиферативной активности опухолей Вами был выбран маркер Ki- 67, а не другой показатель клеточного обновления, например PCNA или маркеры из группы циклинов?

2. Второй вопрос связан с первым. Если Вы определяли пролиферативную активность опухолей по показателям экспрессии маркера Ki- 67, то зачем Вы оценивали в опухолях митотический индекс?

Эти вопросы заданы в порядке дискуссии и никоим образом не снижают общей высокой положительной оценки диссертационного исследования.

### **Заключение**

Диссертационная работа Мелиевой Зухры Юсуфджановны на тему «Морфологические критерии дифференциальной диагностики низкодифференцированных серозных, муцинозных и эндометриоидных цистаденокарцином яичников», выполненная под руководством заслуженного врача РФ, доктор медицинских наук, профессора Н.М. Хмельницкой, по актуальности, новизне результатов, научной и практической значимости представляет собой научную квалифицированную работу, в которой решена актуальная научно-практическая задача патологической анатомии – изучены морфологические критерии дифференциальной диагностики низкодифференцированных серозных, муцинозных и эндометриоидных цистаденокарцином яичников, а также разработан алгоритм (протокол) практической патоморфологической диагностики злокачественных опухолей яичников.

Диссертационная работа З.Ю. Мелиевой «Морфологические критерии дифференциальной диагностики низкодифференцированных

серозных, муцинозных и эндометриоидных цистаденокарцином яичников» полностью соответствует требованиям пункта 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. №842 (в редакции от 01.10.2018 г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор Мелиева Зухра Юсуфджановна достойна присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.02. патологическая анатомия.

Официальный оппонент -

руководитель центра молекулярной

биомедицины ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИ

фтизиопульмонологии» Минздрава РФ,

заслуженный деятель науки РФ,

доктор медицинских наук,

профессор

191036, Санкт-Петербург,

Лиговский пр., д.2-4,

телефон/факс: +7(812)775-75-55

И.М. Кветной

*17 июля 2020 г.*

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

Ученый секретарь ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИ

фтизиопульмонологии» Минздрава РФ,

кандидат медицинских наук



А.Н. Муравьев