

**ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА**  
**на диссертацию Папуниди Марины Дмитриевны**  
**«Клинико-морфологические особенности рака**  
**фаллопиевой трубы», представленную на соискание ученой**  
**степени кандидата медицинских наук по специальностям**  
**14.01.12-онкология, 14.03.02-патологическая анатомия**

**Актуальность исследования**

Карцинома маточной трубы является самой редкой нозологической формой в онкогинекологии. Частота ее встречаемости составляет от 0.3 до 1.9% опухолевых образований женской репродуктивной системы.

Выяснение этиопатогенетических факторов, способствующих возникновению и развитию карциномы маточной трубы затруднено из-за малого числа наблюдений. Диагностика данной опухоли также представляет определенную сложность из-за нечеткой клинической картины.

Морфологически злокачественные эпителиальные опухоли маточных труб могут быть представлены карциномами всех клеточных типов. Частота этих вариантов варьирует в широких пределах: выявляемость серозного рака колеблется от 17% до 85%, эндометриоидного – от 6.5% до 42.5%, недифференцированного – от 5% до 11%. Выявляемость в зависимости от степени дифференцировки опухоли также неоднозначна: низкодифференцированные опухоли встречаются по различным данным от 25.1% до 72%, а высокодифференцированные от 2% до 36.6%. Показатели выживаемости характеризуют рак маточной трубы, как опухоль с неблагоприятным прогнозом – 5-летняя выживаемость колеблется от 22% до 48%.

В опухолевой прогрессии важную роль играет пролиферативная активность опухоли. Показано, что высокая пролиферативная активность, выявляемая при иммуногистохимическом исследовании

с использованием маркера Ki-67 в карциномах молочной железы, легкого, пищевода, почек, позволяет прогнозировать течение опухолевого процесса и избирать своевременное адьювантное лечение.

Гиперэкспрессия онкогена HER 2 хорошо документирована в часто встречаемых опухолях человека. Так HER 2 позитивный статус ассоциирован с высокой степенью злокачественности опухоли молочной железы и с плохим прогнозом заболевания, что влияет на выбор тактики лечения этих пациенток.

Учитывая противоречивые данные клинико-морфологических особенностей рака фаллопиевой трубы, ее агрессивное течение необходим поиск и разработка дополнительных диагностических критериев, включая иммуногистохимическую верификацию молекулярных маркеров, что позволит оптимизировать диагностику, лечение и прогноз данной редкой опухоли.

Диссертационная работа М.Д. Папуниди как раз и посвящена разработке полноценного диагностического алгоритма, направленного на оптимизацию диагностики, оценке прогноза и лечения карциномы маточной трубы.

Тему диссертации следует признать актуальной, а ее выполнение своевременным.

#### **Научная новизна исследования и достоверность полученных данных**

В рецензируемой работе диссертантом проведен анализ 70 наблюдений карциномы фаллопиевой трубы у пациентов, получавших лечение в НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова и Санкт-Петербургском городском клиническом онкологическом диспансере за период с 1970 по 2010 годы.

Автором впервые изучены клинико-морфологические особенности рака маточной трубы, а также проведена оценка

пролиферативной активности опухолевых клеток по результатам экспрессии антигена Ki-67, изучена гормональная активность опухоли (по экспрессии ER, PR) и степень опухолевой прогрессии (по экспрессии белка HER 2 neu).

Впервые верифицированы морфологические, иммуногистохимические особенности злокачественных эпителиальных опухолей фаллопиевой трубы, позволившие уточнить рецепторный статус опухоли, исследовать пролиферативную активность рака фаллопиевой трубы, обнаружить высокую пролиферативную активность опухолевых клеток этого типа опухоли и установить неблагоприятный прогноз при этой редкой опухоли. На основании полученных данных создан адекватный алгоритм подбора адъювантной терапии.

Достоверность полученных М.Д. Папуниди результатов не вызывает сомнений, в работе соблюдены все требования, предъявляемые к клинико-морфологическим исследованиям, выбран адекватный дизайн исследования, использованы современные методы функционально-морфологического исследования.

### **Значимость проведенного исследования для науки и практики**

Работа имеет большую научно-практическую значимость. Полученные автором результаты, позволяют выработать ряд научно-практических рекомендаций для практического здравоохранения, а также повысить объективность критериев морфологической диагностики рака фаллопиевой трубы. Использование в теоретической и практической онкологии полученных автором данных, позволит повысить квалификацию практических врачей в данной области с целью улучшения диагностики и лечения данного вида опухолей.

## Оценка содержания работы

Диссертация написана по традиционному плану, изложена на 110 страницах машинописного текста и состоит из введения, 3 глав (обзора литературы, описания материала и методов исследования, результатов собственных исследований и обсуждения полученных результатов), выводов и практических рекомендаций. Список литературы включает 176 источников, в том числе 21 отечественных и 153 иностранных. Работа иллюстрирована 36 рисунками и снабжена 17 таблицами. По теме диссертации опубликовано 5 печатных работ, в том числе 2 статьи в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ.

Изучение морфологической характеристики опухоли проводилось с использованием гистохимической классификации злокачественных опухолей гинекологического тракта, предложенной Всемирной организацией здравоохранения в 2003 г. [Tavasoli F, 2003]. По гистохимическим препаратам исследовалась степень злокачественности опухоли, глубина инвазии, наличие метастазов.

Иммуногистохимически определялся рецепторный статус опухоли (рецепторы эстрогенов, прогестерона), индекс пролиферации ( по уровню экспрессии белка Ki-67 ), верифицировалась экспрессия онкобелка HER 2. Для детального клинко-морфологического исследования было отобрано 70 микропрепаратов и историй болезни пациенток с карциномой фаллопиевой трубы, получавших лечение в НИИ онкологии с 1970 по 2010 г.

Иммуногистохимическое исследование проводилось в парафиновых срезах толщиной 3 мкм с использованием первичных антител к рецепторам эстрогена, прогестерона, HER 2 и Ki-67 в 31 случае рака маточной трубы.

Положительным результатом иммуногистохимической реакции являлось наличие специфического окрашивания ядер при выявлении рецепторов стероидных гормонов и антигена Ki-67 и цитоплазматической мембраны при экспрессии HER 2. Степень экспрессии ER и PR оценивали полуколичественным способом по D. C. Allred et. al. (1998). Интегральный показатель степени экспрессии рецепторов стероидных гормонов определялся суммой баллов, отражающих долю окрашенных клеток и интенсивность окраски. Положительно-рецепторными считались опухоли при сумме баллов 3 и более.

Экспрессия HER 2 оценивалась в соответствии с правилами Hercep Test. Маркер пролиферативной активности Ki-67 исследовали путем image-анализа с помощью программы анализа изображений. Подсчет индекса Ki-67 проводили на компьютерном анализаторе изображения "Leica QWin" при анализе более 2000 клеток. Индекс Ki-67 вычисляли как соотношение площади окрашенных ядер к площади всех ядер, выраженное в процентах.

Автором установлено, что опухоль представлена преимущественно серозным раком (98.6%) высокой степени злокачественности. При этом иммуногистохимический статус характеризовался высокой долей рецептор-положительных опухолей ( ER+ в 74%, PR+ в 45%), ER- PR- опухоли составили 19%. Для опухоли нехарактерна экспрессия HER 2 (6.5%). Опухоль также характеризуется высокой пролиферативной активностью по антигену Ki-67: средний индекс составил 58.03%. Уровень пролиферативной активности не зависел от возраста пациенток, стадии заболевания, рецепторного статуса опухоли, степени дифференцировки опухоли.

В заключении автор дает краткую характеристику выполненной работы, анализирует отдельные фрагменты исследования и

сопоставляет их с данными литературы. Выводы логично вытекают из проведенного анализа, разработанные автором практические рекомендации также обоснованы проведенным исследованием.

### **Недостатки и спорные положения диссертации**

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

1. Чем обусловлен выбор в качестве маркера пролиферативной активности именно белка Ki-67? Ведь известно, что панель пролиферотропных маркеров достаточно широка – от ядерного антигена пролиферирующих клеток (PCNA) до нескольких видов циклинов. Почему избран именно этот маркер?
2. Почему при наличии в лаборатории системы анализа изображений "Leica QWin" с соответствующими программами количественной оценки экспрессии маркеров, только экспрессия Ki-67 оценивалась с помощью данного анализатора?

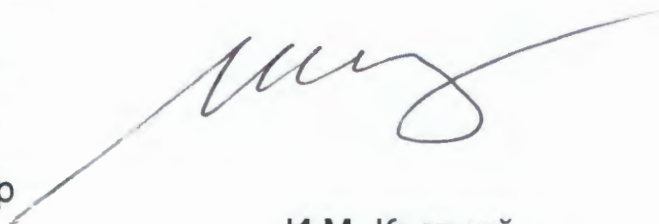
Эти вопросы не снижают общей положительной оценки работы.

### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Диссертационная работа М.Д. Папуниди «Клинико-морфологические особенности рака фаллопиевой трубы», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям: 14.01.12 - онкология, 14.03.02 - патологическая анатомия, является самостоятельно выполненной научной квалификационной работой, в которой содержится решение важной научно-практической задачи современной онкогинекологии и патологической анатомии, а именно – разработан алгоритм оптимизации диагностики, оценки прогноза и таргетной терапии рака маточных труб.

По актуальности, объему проведенного исследования, научной новизне и практической значимости результатов диссертация соответствует требованиям п.9 "Положения о порядке присуждения ученых степеней...", утвержденного постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 года №842, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор Папуниди Марина Дмитриевна несомненно заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям: 14.01.12 - онкология и 14.03.02 - патологическая анатомия.

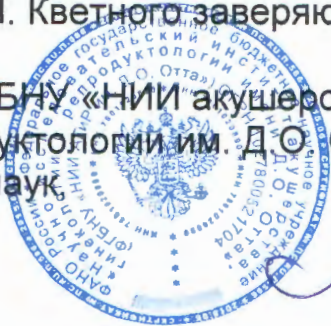
Официальный оппонент –  
руководитель отдела патоморфологии  
ФГБНУ "Научно-исследовательский  
институт акушерства, гинекологии и  
репродуктологии им. Д.О. Отта",  
заслуженный деятель науки РФ,  
доктор медицинских наук, профессор



И.М. Кветной

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

Ученый секретарь ФГБНУ «НИИ акушерства,  
гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта»  
доктор медицинских наук,  
профессор



И.Ю Коган

2 сентября 2016 года

Адрес: 199034, Санкт-Петербург, В.О., Менделеевская линия, д.3

Тел: (812) 328-14-02

Факс: (812) 328-23-61