

ВІДГУК

офіційного опонента доктора медичних наук, професора
Гаврилюк Алли Олександрівни,
завідувача кафедри патологічної анатомії, судової медицини та права
Вінницького національного медичного університету ім. М.І.Пирогова
на дисертаційну роботу Гирявенко Наталії Іванівни
«ПАТОМОРФОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕРВИННОГО РАКУ
МАТКОВИХ ТРУБ»,
представлену до захисту у спеціалізовану вчену раду Д 64.600.03
при Харківському національному медичному університеті
на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук
за спеціальністю 14.03.02 – патологічна анатомія

1. Актуальність теми дисертації

В Україні спостерігається високий рівень онкозахворюваності, про що свідчать показник уражень – близько 130 тис. на рік, смертності – майже 90 тис. на рік, з яких понад третина – працездатне населення. Загальний показник захворюваності на злоякісні новоутворення досяг 375,7 на 100 тис. населення.

Незважаючи на те, що первинний рак маткових труб посідає останнє місце серед онкологічних захворювань жіночої репродуктивної системи, смертність від даного захворювання є високою, хвороба важко діагностується та має несприятливий прогноз, про що свідчить частота її виникнення від 0,14 до 1,8% серед усіх злоякісних пухлин жіночої репродуктивної системи.

Помилки при діагностиці злоякісних новоутворень маткових труб викликані недостатнім рівнем якості морфологічної діагностики. Запальні тубоваріальні пухлини, що імітують злоякісний процес у маткових трубах, часто призводять до діагностичних і лікувальних помилок, а це – до виконання інвалідизуючих операцій, проведення хіміо- та променевого лікування. Частота діагностики цієї пухлини багато в чому залежить від типу лікувального закладу, до якого звернулася хвора – високоспеціалізованого (онкологічного) закладу або інших лікувальних установ. Велике значення для розпізнання злоякісного ураження і цілеспрямованого лікування мають методи лабораторної експрес-діагностики під час операцій, зокрема інтраопераційна гістологічна діагностика та цитологічне

експрес-дослідження мазків-відбитків із підозрілих ділянок труби, органів черевної порожнини і пунктатів лімфатичних вузлів.

Причини виникнення первинного раку маткових труб, його частота, можливості діагностики, профілактики та лікування є проблемними, актуальними і недостатньо висвітленими в сучасній медичній літературі. Донині триває дискусія стосовно походження раку яєчників, очеревини та первинного раку маткових труб, класифікації цих пухлин, які трактують як самостійні нозологічні одиниці.

Досліджувана проблема набуває все більшого значення у зв'язку з відносним зростанням рівня захворюваності цим видом неоплазії впродовж останніх п'ятдесяти років. Показники виживання у більшості досліджень характеризують первинний рак маткових труб як пухлину з несприятливим прогнозом: 5-річна виживаність коливається від 35 до 56%. На сьогодні вже чітко доведено, що у хворих із пухлинами однієї локалізації з однаковим поширенням неопластичного процесу, гістологічною будовою та ступенем диференціювання ракових клітин результати лікування можуть значно відрізнятись. Саме тому важливе місце посідає ідентифікація пухлинних маркерів у тканині первинного раку маткових труб. Це дає можливість вибору більш адекватного методу лікування.

Тому тема дисертаційної роботи, яку вибрала Наталія Іванівна, є актуальною, а наукове дослідження – вчасним та необхідним.

2. Зв'язок теми дисертації з державними чи галузевими науковими програмами

Дисертаційна робота виконана у відповідності до плану наукових досліджень Медичного інституту Сумського державного університету і є частиною планової наукової теми кафедри патологічної анатомії №013U003315 «Морфогенез загальнопатологічних процесів» та держбюджетних тем №62.20.02-01.15/17. ЗФ «Морфофункціональний моніторинг стану органів і систем організму за умов порушення гомеостазу» та №62.12.01-01.17/20.ЗП «Розробка методу

діагностики пухлин органів репродуктивної системи з використанням молекул клітинної адгезії раково-ембріонального антигену». Автор є безпосереднім виконавцем фрагменту науково-дослідних робіт. Тема дисертації затверджена вченою радою Сумського державного університету МОН України (протокол № 9 від 09.03.2017 року).

3. Наукова новизна результатів дослідження

Вперше в клініко-морфологічному аспекті досліджено значну групу хворих з первинним раком маткових труб в окремих районах Слобожанщини. Встановлено частоту виявлення та вивчені основні клініко-морфологічні параметри (вік, стадія захворювання, показники Т і N, гістогенез, ступінь диференціювання) даного виду неоплазії.

На підставі даних, що отримані у дисертаційній роботі, вперше вивчені основні молекулярно-біологічні характеристики (гормональний статус, проліферативний потенціал, маркери апоптозу, неоангіогенез та запальне пухлинне мікрооточення) злоякісних епітеліальних пухлин маткових труб у взаємозв'язку з клініко-морфологічними параметрами.

На підставі результатів дослідження встановлено, що у переважній більшості випадків первинний рак маткових труб є гормонально залежною пухлиною, що необхідно враховувати для призначення лікування хворим. Доповнено наукові дані щодо прогностичного значення молекулярно-біологічних маркерів.

Шляхом використання комплексу сучасних імуногістохімічних методів встановлено кореляційний зв'язок між експресією прогностично-несприятливих рецепторів раковими клітинами (Ki-67, p53, VEGF), якісним складом запального пухлинного мікрооточення та поширенням неопластичного процесу, що негативно впливає на перебіг злоякісного процесу у маткових трубах.

4. Теоретичне значення результатів дослідження

Проведені дослідження дозволили доповнити наукові дані про основні молекулярно-біологічні характеристики пухлини (гормональний статус,

проліферативний потенціал, маркери апоптозу, неоангіогенез та запальне пухлинне мікрооточення) у взаємозв'язку з клініко-морфологічними параметрами.

5. Практичне значення результатів дослідження

Результати комплексного клініко-морфологічного дослідження хворих з первинним раком маткових труб можуть бути використані при ідентифікації пухлинних маркерів, які пов'язані з прогнозом перебігу захворювання. Їх визначення сприятиме більш диференційованому підходу до лікування злоякісних пухлин даної локалізації. Запропоновані морфологічні та імуногістохімічні ознаки можуть бути використані в діагностичних алгоритмах, що дозволить оптимізувати прогнозування клінічного перебігу пухлинного процесу у маткових трубах та індивідуалізувати лікування. Показано, що експресія прогностично-несприятливих рецепторів пухлинними клітинами первинного раку маткових труб (Ki-67, p53, VEGF) негативно впливає на перебіг злоякісного процесу.

Досліджені молекулярні маркери первинного раку маткових труб можуть бути використані в роботі онкогінекологів, хіміотерапевтів та патологоанатомів.

6. Ступінь обґрунтованості та достовірності положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації

Мета роботи, яка поставлена в дисертації, актуальна, конкретна. Завдання дослідження логічно витікають із поставленої мети, відображають суть та зміст роботи, що проводилася. Об'єкт дослідження визначений чітко, відповідно до назви роботи та поставленої мети.

Усі наукові положення та рекомендації чітко сформульовані, підтверджені отриманими результатами. Висновки логічно пов'язані та добре аргументовані та повністю відповідають меті і поставленим завданням.

7. Обсяг і структура дисертації.

Оформлення дисертації відповідає сучасним вимогам. Робота викладена на 154 сторінках комп'ютерного тексту і складається з анотації, вступу, огляду літератури, опису матеріалів та методів дослідження, розділу власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаної літератури, додатків.

Огляд літератури складається з 3-х підрозділів. Автором висвітлюються патоморфологія пухлинних захворювань маткових труб, аналізуються сучасні уявлення про епідеміологічні, етіологічні, клінічні та діагностичні особливості первинного раку маткових труб, визначаються фактори прогнозу при первинному раку маткових труб.

Автором проаналізовано значне число вітчизняних та зарубіжних джерел. Дисертант звертає увагу, що в літературі, яка присвячена даній проблемі, містяться лише окремі спостереження за невеликою кількістю хворих. Причини виникнення первинного раку маткових труб, його частота, можливості діагностики, профілактики та лікування недостатньо висвітленими у сучасній медичній літературі.

Розділ «Матеріали і методи досліджень» відображає загальні характеристики об'єкту досліджень та методів дослідження, які при цьому використовувались. Даний розділ розподіляється на два підрозділи: «Матеріали дослідження», «Методи дослідження».

У підрозділі «Матеріали дослідження» наведено 79 випадків первинного раку маткових труб, основу клініко-морфологічного та імуногістохімічного досліджень дисертаційної роботи склав операційний матеріал, отриманий від 71 пацієнтки, за період 2005–2015 рр. у Сумському обласному клінічному онкологічному диспансері, у Харківському обласному онкологічному диспансері, у Інституті медичної радіології імені С. П. Григор'єва – відповідно 32, 24, 15 випадків.

Для визначення первинності ураження маткових труб дисертантка використала чотири критерії: основний осередок пухлини локалізується у

матковій трубці і поширюється з ендосальпінксу, пухлина асоційована зі слизовою оболонкою маткової труби; стінка труби залучена в пухлинний процес та візуалізується межа інтактного й ураженого пухлиною епітелію труби; яєчник та матка є інтактними, а при залученні їх в пухлинний процес маткова труба вміщує більше неопластичної тканини; відсутні злякисні новоутворення інших локалізацій. Всі відібрані випадки відповідали цим критеріям і вважалися первинним раком маткових труб. Тканина пухлини була отримана після оперативного втручання (у 55 випадках виконана екстирпація матки з придатками, резекція великого чепця, у 16 випадках – надпівхова ампутація матки з придатками та резекція великого чепця, з яких у 23 випадках – видалення лімфатичних вузлів).

У підрозділі «Методи дослідження» наведено їх перелік: морфологічний (макроскопічний та гістологічний), імуногістохімічний, комп'ютерний аналіз зображень та статистична обробка даних.

В даному підрозділі також детально представлена методика морфологічного та імуногістохімічного досліджень пухлинної тканини маткових труб.

Оброблення даних проводили за допомогою програми Microsoft Excel 2010 із додатком Attestat 12.0.5.

У третьому розділі «Результати власних досліджень», який складається з п'ятих підрозділів, дисертантка надає епідеміологічну характеристику первинного раку маткових труб у Сумській області за 2005-2015 рр., макроскопічну характеристику первинного раку маткових труб, гістологічну характеристику тканини первинного раку маткових труб, описує вторинні зміни у тканині первинного раку маткових труб, імуногістохімічне дослідження рецепторів у пухлинній тканині первинного раку маткових труб.

У процесі наукового дослідження встановлено, що первинний рак маткових труб – рідкісна пухлина, на частку якої припадає 1,13% серед усіх жіночих онкологічних захворювань репродуктивної системи і 4,36% серед раку придатків матки. Ця неоплазія характеризується у 83,1% випадків однобічним ураженням із переважною локалізацією (87,3%) в ампулярному відділі маткової труби.

Патоморфологічні особливості первинного раку маткових труб характеризуються наявністю у 93% випадків серозної аденокарциноми переважно високого ступеня злоякісності, по 2,8% випадки муцинозної та світлоклітинної аденокарциноми та 1,4% випадків плоскоклітинної карциноми.

При аналізі даних дослідження виявлено, що ранні клінічні прояви приводять до діагностики первинного раку маткових труб на стадіях локалізованого процесу – I–II (60,6%). Найбільш схильні до розвитку цієї неоплазії жінки в постменопаузі віком від 50 до 69 років (середній вік – $61,1 \pm 7,8$ роки). Метастатичне поширення раку маткових труб корелює з низьким ступенем диференціювання неоплазії, однак не залежить від розміру первинного вогнища у матковій трубі та починається при значній інвазії у стінку труби, виході за її межі або проростанні у сусідні органи. Метастази у регіонарні лімфатичні вузли виявлено у 26,8% випадків, у чеpecь – 9,9%, у тазові органи – 5,6%, у парієтальну та вісцеральну очеревину поза тазом – 2,8%). Низька ступінь диференціювання неоплазії перебуває у прямому кореляційному зв'язку з рівнем експресії p53 та VEGF, в оберненому – з наявністю ER, PR (ER+PR+) та bcl-2.

Автор стверджує, що у 83,3% випадків серозна карцинома маткових труб є гормонально-залежною пухлиною (ER+PR+ – 62,1%, ER+PR– – 21,2%, ER–PR– – 16,7%), що відкриває можливість впливу на пухлинні клітини гормональними препаратами. Експресія ER і PR супроводжується високим ступенем диференціювання неоплазії, початковими клінічними стадіями захворювання та відсутністю лімфогенного метастазування ($p < 0,001$). При цьому вік пацієнток не впливає на рецепторний фенотип пухлини ($p > 0,05$). Експресія HER2/neu не характерна для первинного раку маткових труб (у 9,1% – сумнівна реакція).

Дисертанткою доведено, що первинний рак маткових труб характеризується високою проліферативною активністю – середнє значення Ki-67 становить $55,0 \pm 12,2\%$ (від 15 до 95%). У 54,5% випадків Ki-67 становить більше 60%, що вказує на агресивний перебіг неопластичного процесу. Рівень Ki-67 характеризується оберненим кореляційним зв'язком з рівнем експресії стероїдних гормонів ($p < 0,05$) та пов'язаний з лімфогенним метастазуванням ($p < 0,01$).

Відсутній взаємозв'язок між рівнем Ki-67, клінічною стадією захворювання та ступенем диференціювання неоплазії ($p > 0,05$). У 80,3% випадків серозна аденокарцинома маткових труб є p53-позитивною пухлиною (у 47,0% випадків – сильнопозитивна реакція). P53+-статус серозних карцином МТ корелює з високим ступенем злоякісності, значним поширенням пухлинного процесу, наявністю метастазів, негативним статусом рецепторів стероїдних гормонів ($p < 0,001$), високим рівнем проліферації, негативним bcl-2-статусом пухлини ($p < 0,05$). Bcl-2+-статус серозних карцином маткових труб корелює з позитивним статусом рецепторів стероїдних гормонів, низьким ступенем анаплазії, ранніми стадіями неопластичного процесу ($p < 0,001$), відсутністю метастазів, низьким рівнем проліферації та негативним p53-статусом пухлини ($p < 0,05$).

Дисертант доводить кореляцію ангіогенного потенціалу злоякісних пухлин маткових труб з рівнем дедиференціювання неоплазії, клінічною стадією захворювання, негативним статусом рецепторів стероїдних гормонів, її p53-позитивним статусом ($p < 0,05$).

В процесі наукового дослідження було виявлено, що наявність запального пухлинного мікрооточення переважно локалізується у низькодиференційованих неоплазіях (66,7%). Його якісний і кількісний склад пов'язаний зі зниженням експресії рецепторів стероїдних гормонів у пухлинній тканині ($p < 0,001$) та корелює з експресією Ki-67 ($p < 0,05$) та p53 ($p < 0,001$). Зниження рівня CD3+-Т-лімфоцитів у тканині первинного раку маткових труб та значна інфільтрація пухлини CD68+-макрофагами має зв'язок із регіонарним метастазуванням і є індикатором несприятливого прогнозу.

У четвертому розділі «Аналіз і узагальнення результатів власних досліджень» детально обговорюються результати дослідження та висновки. Даний розділ містить основні положення дисертації у співставленні з даними сучасної літератури.

Висновки, практичні рекомендації представлені у дисертаційній роботі, випливають з обговорення отриманих результатів і віддзеркалюють пункти новизни й основні положення роботи, мету і завдання. Ступінь обґрунтованості

наукових положень, висновків і практичних рекомендацій, їх достовірність підтверджуються репрезентативністю одиниць спостереження, логічною і статистичною обробкою матеріалу, сучасним рівнем технології дослідження.

8. Повнота матеріалів дисертації в опублікованих працях

За матеріалами дисертації опубліковано 20 наукових праць, зокрема 6 статей, з яких 4 представлені у наукових фахових виданнях України, 2 – у закордонних журналах, які індексуються наукометричною базою Scopus, 14 – у матеріалах і тезах конференцій, що дозволяє ознайомитися з ними широкому колу фахівців.

Матеріали досліджень неодноразово доповідалися на міжнародних та всеукраїнських конференціях. Автореферат та опубліковані у фахових виданнях статті та тези, які надруковані у матеріалах конференцій, повністю віддзеркалюють основні положення та висновки дисертаційної роботи.

9. Недоліки дисертації щодо змісту та оформлення

При роботі з дисертацією та авторефератом Гирявенко Н.І. виникли деякі зауваження та побажання щодо змісту, а також питання, на які хотілося б отримати відповідь автора.

1. У підрозділі 2.2.3 дисертанткою не зазначено для яких показників використовувалися t-критерій Стьюдента, критерій Фішера, коефіцієнт кореляції Спірмена.
2. Варто замінити назву рис. 3.6 на «САкМТ помірного ступеня диференціювання», оскільки згідно з класифікацією ВООЗ за ступенем злоякісності пухлини поділяють на дві категорії – високого ступеня злоякісності, що включають низько- і помірнодиференційовані карциноми, та пухлини низького ступеня злоякісності (що включають високодиференційовані карциноми).

3. Рис. 3.17 не дає підстав стверджувати про стадії мітотичного циклу (тому що мітотичну активність визначають за допомогою електронно-мікроскопічного дослідження).
4. Автор зазначає, що в літературі практично відсутні дослідження гормонального статусу злоякісних пухлин маткових труб, що не відповідає дійсності, оскільки в списку літератури дисертаційної роботи є відповідні джерела [223, 226, 227, 228] та існує достатнє число джерел у різних інформаційних ресурсах.
5. Рис. 4.1, 4.2, 4.3, 4.4 містять схеми, що мають гіпотетичний характер, і їх недоцільно використовувати в обговоренні власних досліджень, якщо автор не ставила завдання їх досліджувати в дисертаційній роботі (наприклад, інтерлейкіни тощо). Наведені патогенетичні схеми не мають під собою обґрунтування.
6. Доцільно було б уточнити мету дослідження, оскільки переважним гістологічним типом пухлин первинного раку маткових труб були серозні аденокарциноми різного ступеня злоякісності.
7. У тексті дисертації зустрічаються окремі технічні та стилістичні неточності.
8. Розділ третій «Результати власних досліджень» складається з 5 підрозділів, а підрозділ 3.5 ще з 6 підпунктів. Доцільно було б оптимізувати його структуру, об'єднавши підпункти.

В процесі рецензування виникли питання:

1. У вступі зазначено, що дисертанткою визначено специфічний фенотип неоплазії. В чому полягає специфічність та неспецифічність фенотипу неоплазії за результатами дослідження?
2. Дисертантка зазначає, що удосконалення методів діагностики та запровадження імуногістохімічних методів дослідження в практику надає

важливу діагностичну та прогностичну інформацію про статус хвороби. Поясніть, що Ви маєте на увазі під статусом хвороби.

3. Обґрунтуйте застосування Ki-67 в якості прогностичного маркера, якщо у Вашому дослідженні Ви стверджуєте, що він не залежить від клінічних стадій і ступеня диференціювання неоплазій.

4. Обґрунтуйте необхідність рекомендувати імуногістохімічні маркери p53 та Ki-67 як прогностичні, якщо Вами доведено їх прямиї кореляційний зв'язок.

10. Рекомендації щодо використання результатів дослідження в практиці

Виходячи з характеру роботи, доцільним є використання її матеріалів у підготовці студентів медичних спеціальностей, як на теоретичних, так і на клінічних кафедрах, а також на курсах підвищення кваліфікації лікарів. Дані дослідженні можуть бути використані в роботі онкогінекологів, хіміотерапевтів та патологоанатомів.

Враховуючи все вищесказане, вважаю, що дисертаційна робота містить значний обсяг даних, завдяки яким вона має чітке практичне спрямування, що дозволяє запропонувати для застосування у практичній медицині основні матеріали дисертаційного дослідження.

11. Відповідність дисертації встановленим вимогам

На основі всебічного аналізу представленої роботи можна прийти до висновку, що дисертація Гирявенко Наталії Іванівни на тему: «Патоморфологічні особливості первинного раку маткових труб», яка виконана у медичному інституті Сумського державного університету під керівництвом проф. Романюка А. М., є закінченим науковим дослідженням.

За актуальністю, медичним рівнем, об'ємом проведених досліджень, теоретичним та практичним значенням дисертаційна робота Гирявенко Наталії Іванівни відповідає вимогам п.11 «Порядку присудження наукових ступенів» Постанови Кабінету Міністрів України № 567 від 24.07.2013 (зі змінами,

внесеними згідно з Постановами Кабінету Міністрів № 656 від 19.08.2015 року та № 1159 від 30.12.2015 року) щодо кандидатських дисертацій, а її автор заслуговує на присвоєння наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.02 – патологічна анатомія.

Завідувач кафедри патологічної анатомії,
судової медицини та права
Вінницького національного медичного
університету імені М.І. Пирогова
доктор медичних наук, професор



А.О. Гаврилюк

