

## ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук Андреевой Юлии Юрьевны

на диссертацию Маслёнкиной Ксении Сергеевны на тему:

«Морфологическая неоднородность и иммуногистохимические особенности пищевода Барретта и цилиндроклеточной метаплазии пищевода при оценке потенциала малигнизации», представленную на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

по специальности 14.03.02 – Патологическая анатомия

### **Актуальность темы исследования**

Заболеваемость аденокарциномой пищевода во всем мире растет из года в год. Единственным предшественником аденокарциномы пищевода является пищевод Барретта, при котором реализуется следующая цепочка канцерогенеза: пищевод Барретта без дисплазии – low-grade дисплазия – high-grade дисплазия. Наличие дисплазии при пищеводе Барретта является одним из наиболее важных факторов риска прогрессии до аденокарциномы. Однако патоморфологическая диагностика дисплазии на фоне пищевода Барретта вызывает большие трудности у специалистов. Даже при использовании одинаковых диагностических критериев между патоморфологами отмечается большая вариабельность в оценке наличия и степени дисплазии. Кроме того, механизмы пренеопластической трансформации эпителия при метаплазиях слизистой оболочки пищевода требуют дополнительного изучения и теоретического обоснования. Поэтому разработка панели иммуногистохимических маркеров для уточнения наличия и степени дисплазии, которая поможет объективизировать результаты патоморфологического исследования при пищеводе Барретта и цилиндроклеточной метаплазии дистального отдела пищевода, является важной теоретической и прикладной задачей.

### **Научная новизна результатов диссертационной работы**

Автором проведено клинико-морфологическое исследование, в котором впервые достоверно установлено наличие корреляционной связи

между комплексом морфометрических показателей бокаловидных клеток и длиной сегмента метаплазии при пищеводе Барретта без дисплазии и отсутствие такой связи при пищеводе Барретта с дисплазией. Также показана связь низких морфометрических показателей бокаловидных клеток с наличием дисплазии.

На основании характерных патоморфологических признаков и разного профиля экспрессии иммуногистохимических маркеров желудочной и кишечной дифференцировки автором обосновано выделение кишечного и фовеолярного путей канцерогенеза в дистальном отделе пищевода.

Также показана значимость иммуногистохимического исследования с маркерами p53, Ki67, cyclin D1,  $\beta$ -catenin и AMACR для уточняющей диагностики наличия и степени дисплазии. Результаты применения этих иммуногистохимических маркеров легли в основу разработанного диагностического алгоритма диагностики дисплазии при пищеводе Барретта.

### **Степень достоверности и обоснованности научных положений, выводов и практических рекомендаций, сформированных в диссертации**

Высокая степень достоверности полученных результатов обусловлена четко поставленной целью, последовательным и логичным изложением задач исследования и их решением с использованием комплекса современных методов, достаточным объемом данных для каждой исследуемой группы и количеством групп сравнения, адекватным применением методов статистического анализа. Научные положения, выводы и практические рекомендации в полной мере обоснованы результатами проведенного исследования.

Автором на высоком уровне проведен анализ отечественной и зарубежной научной литературы (328 источников). В обзоре литературы подробно изложено современное состояние проблемы патоморфологической диагностики пищевода Барретта в виду неоднозначного определения нозологии, различных критериев диагностики, трудностей патоморфологической верификации дисплазии. Особое внимание уделено месту иммуногистохимического исследования в диагностике пищевода

Барретта без дисплазии и с наличием дисплазии. Приведены интересные данные об истинных и псевдобокаловидных клетках, описаны клеточные модели развития метаплазии. Дана характеристика различных видов дисплазии. Работа иллюстрирована 69 рисунками и 16 таблицами.

В обсуждении результатов исследования автор приводит теоретическое обоснование полученных результатов и сопоставляет их с данными, представленными в литературе. Глава завершается заключением, в котором подведены итоги диссертационного исследования и сформулирован алгоритм патоморфологической и иммуногистохимической диагностики пищевода Барретта и цилиндроклеточной метаплазии дистального отдела пищевода. Выводы диссертации логичны и в полной мере отражают полученные результаты. Основные результаты диссертационного исследования внедрены в работу патологоанатомического отделения ГБУЗ «ГКБ №31 ДЗМ».

Принципиальных замечаний по оформлению диссертации нет.

### **Научная и практическая значимость**

Основные положения и выводы диссертационной работы позволяют развивать и дополнять теоретические представления о патогенезе пищевода Барретта и дисплазии на его фоне. Выявленная прямая корреляционная связь между длиной сегмента метаплазии и морфометрическими показателями бокаловидных клеток является проявлением адаптации слизистой оболочки пищевода к постоянному воздействию рефлюкса. В то же время, низкое общее число и плотность бокаловидных клеток в длинном сегменте пищевода Барретта связано с наличием дисплазии. Таким образом, пациенты с низким числом бокаловидных клеток находятся в зоне повышенного риска пренеопластической трансформации.

Наличие двух путей канцерогенеза в дистальном отделе пищевода, выделенных на основании разных фенотипов дисплазии, также связано с морфометрическими показателями бокаловидных клеток. Автором показано, что фовеолярный тип дисплазии встречается либо при полном отсутствии, либо при наличии лишь единичных бокаловидных клеток, в то время как кишечный тип дисплазии выявлен при низкой и высокой плотности

бокаловидных клеток. Таким образом, фовеолярный путь канцерогенеза может развиваться без участия кишечной метаплазии, в то время как кишечный путь канцерогенеза реализуется через обеднение бокаловидными клетками.

Большой практический интерес представляет предложенная панель иммуногистохимических реакций для уточнения наличия и степени дисплазии, которая помогает объективизировать результаты патоморфологического исследования биоптатов с пищеводом Барретта.

**Личный вклад автора** не вызывает сомнений. Материалы диссертационного исследования представлены в 8 печатных работах, среди которых 3 статьи в журналах, входящих в перечень научных изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве образования и науки Российской Федерации для публикации основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата и доктора наук, получен 1 патент на изобретение.

При анализе работы возникли следующие вопросы:

При изучении характера экспрессии белка p53 были замечены особенности, имеющие клиническое значение, есть ли закономерность между «диким» и мутантным типом реакции?

Какие биологические особенности белков  $\beta$ -catenin и AMACR послужили основой для уточняющей диагностики наличия и степени дисплазии при пищеводе Барретта и есть ли аналогичные закономерности для других локализаций?

Указанные замечания не носят принципиального характера и не влияют на общую положительную оценку работы.

### **Заключение**

Диссертация К.С. Маслэнкиной является научно-квалификационной работой, в которой на основании проведенных автором исследований решена актуальная научная задача – охарактеризованы морфологические и иммуногистохимические особенности пищевода Барретта и цилиндроклеточной метаплазии пищевода при наличии и отсутствии

