

## ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, ведущего научного сотрудника отдела онкохирургии тазового дна государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Московский Клинический Научно-практический Центр имени А. С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы» Давыдовой Ирины Юрьевны на диссертацию Юровой Марии Владимировны «Оптимизация дифференцированного подхода к ведению пациентов с образованиями яичников», представленную на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.01 Акушерство и гинекология и 14.01.12 Онкология

### Актуальность избранной темы

Наибольший удельный вес в структуре онкологической заболеваемости женщин имеют злокачественные новообразования (ЗНО) органов репродуктивной системы (38,8%). Ведение пациентов с опухолями яичников является актуальной проблемой клинической онкогинекологии. В первую очередь актуальность обусловлена сложностью дифференциальной диагностики опухолей и опухолевидных образований яичников (ООВОЯ) различного гистогенеза и с различным потенциалом злокачественности. Пациенты с доброкачественными опухолями и опухолевидными образованиями придатков могут находиться под наблюдением гинеколога, при подозрении на злокачественный процесс пациенты должны быть направлены на консультацию к гинекологу-онкологу.

Показаниями к хирургическому или консервативному ведению пациентов являются данные клинической картины (жалобы, данные анамнеза и осмотра), методов лабораторной (например, исследование онкомаркеров крови) и визуальной (например, данные ультразвукового исследования (УЗИ) органов малого таза) диагностики, а также исследований, требующих инвазивных вмешательств (биопсия опухоли для гистологического исследования, пункция для цитологического исследования асцита, и пр.). В связи с низким риском малигнизации доброкачественных ООВОЯ оптимальна тактика наблюдения данной категории пациентов. Например, риск малигнизации простых и эндометриоидных кист (ЭКЯ) составляет менее 1 - 2% независимо от менопаузального статуса женщины. Злокачественный потенциал тератом выше и составляет 2 - 4,8%; наиболее распространенным ЗНО, ассоциированным с тератомой, является плоскоклеточный рак. Размеры ООВОЯ  $\geq 10$  см, выявление у пациентов постменопаузального возраста, наличие солидного компонента и характерной сосудистой структуры сопровождаются повышением риска злокачественного характера данных образований до 1 - 10%, в связи с чем рассматривается вопрос о выборе в пользу

осложнений, снижением или потерей фертильности, диссеминацией опухолевого процесса, осложнениями, ассоциированными с спаечным процессом, и пр., в связи с чем они должны быть обоснованы. Исследование применения других методов визуальной диагностики (магнитно-резонансная томография, компьютерная томография, и пр.) и жидкостной биопсии (циркулирующие нуклеиновые кислоты, белки, а также тесты, основанные на их комплексном анализе, и пр.) показало экономическую нецелесообразность или недостаточную эффективность, в связи с чем продолжается изучение возможностей новых методов диагностики.

Несмотря на относительно редкую встречаемость в общей популяции ЗНО яичников (80,4 заболевших на 100 000 населения, 4ое место после ЗНО молочной железы, тела и шейки матки, 4,1% из 38,8% ЗНО женских репродуктивных органов) длительное бессимптомное течение приводит к выявлению заболевания на распространенных стадиях опухолевого процесса в 59,4% случаев, лечение которых сопровождается неблагоприятным прогнозом для качества и продолжительности жизни пациентов (летальность пациентов в течение года после установки диагноза достигает 19,4%), что подтверждается позицией ЗНО яичников в структуре смертности женского населения Российской Федерации (5,5%, 7ое место в структуре ЗНО половых органов и органов экстрагенитальной локализации и 2ое место после ЗНО молочной железы в структуре ЗНО репродуктивных органов).

Не менее важной клинической задачей является прогнозирование исходов лечения пациентов с опухолями яичников. Объем и характер первичного лечения имеют решающее значение в прогнозе выживаемости пациентов с серозным раком яичников (РЯ), - наилучшие онкологические результаты комбинированного лечения обеспечивает выполнение циторедуктивной операции (ЦРО) без остаточной опухоли и проведение платиносодержащей химиотерапии (ХТ). Однако достижение полной ЦРО является сложной задачей для клинициста. Лечение распространенных стадий РЯ сопровождается повышенным риском периоперационных осложнений (интраоперационное кровотечение, ранение смежных органов, инфекционные и тромбоземболические осложнения в послеоперационном периоде, декомпенсация экстрагенитальных заболеваний) и неблагоприятных исходов в отдаленном периоде наблюдения (платинорезистентность, прогрессирование заболевания и, как следствие, низкие показатели общей и безрецидивной выживаемости).

В связи с вышеизложенным необходим поиск и исследование новых методов диагностики, мониторинга и прогнозирования исходов лечения, которые должны учитывать биологические особенности опухолей. Ключевое значение отведено

повышению специфичности клинических методов, а также разработке новых, в том числе малоинвазивных, тестов.

### **Достоверность полученных результатов, обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Для получения репрезентативных данных первым этапом был произведен анализ наиболее высоко организованных исследований, преимущественно мета-анализов, систематических обзоров и рандомизированных контролируемых исследований, по теме диссертационной работы. Далее автором были проведены ретроспективное и проспективные исследования, в которые суммарно были включены 350 обследованных человек (клинические и биохимические показатели анализов крови, маркеры СА 125 и НЕ4, алгоритм ROMA и индекс RMI). Пациенты были распределены на 6 исследуемых групп в соответствии с гистологически верифицированными диагнозами: доброкачественные (ДОЯ: ЭКЯ, серозная цистаденома, зрелая тератома), пограничные (ПОЯ) и злокачественные (рак яичников низкой и высокой степеней злокачественности (РЯ НСЗ и РЯ ВСЗ, подгруппы РЯ ВСЗ: I-II и III-IV стадии) ООВОЯ; группа контроля включила 2 подгруппы наблюдаемых: женщины репродуктивного возраста (РВ) и периода менопаузального перехода и постменопаузы (МПВ).

Для правомочности интерпретации полученных онкологических исходов был проведен расчет минимальной необходимой выборки пациентов в группах, а также использованы методы современного статистического анализа клинико-лабораторных данных в том числе с проведением многофакторного анализа и построением прогностических моделей. Автором корректно произведен выбор дизайнов исследований, набраны группы достаточного объема, грамотно выбраны конечные точки исследования (ВБП и платиночувствительность). На всех этапах диссертационного исследования результаты были получены в итоге комплексного изучения данных с использованием современных сложных методов статистического анализа, что подтверждено соответствующими диаграммами, схемами, графиками, таблицами и пр., а также указанием корректных методов.

В диссертационной работе показано, что специфичность и чувствительность определения маркеров (СА 125 и НЕ4) при ряде ООВОЯ не превышают 70%, даже при расчете алгоритма, основанного на учете изменений обоих маркеров (ROMA) и данных УЗИ (RMI). С использованием современных сложных методов статистического анализа были получены данные о том, что выполнение УЗИ с дополнительным расчетом показателей модели ADNEX, является доступным, воспроизводимым и точным методом клинической интерпретации эхографической картины изученных образований яичников, - данный постулат положен в основу первого положения, выносимого на защиту.

Применение специальных лабораторных методов было валидировано в процессе экспериментов, проведенных в несколько этапов. Например, с помощью метода дискриминантного анализа ортогональных проекций на скрытые структуры (OPLS-DA) на основании уровней выявленных статистически значимых липидов было выполнено построение OPLS-моделей и рассчитаны параметры их точности ( $R^2$  и  $Q^2$ ) на нескольких последовательно проанализированных выборках образцов крови. Полученные результаты подтвердили воспроизводимость метода и предоставили аргументами для формулировки второго положения, выносимого на защиту.

Анализ различий длительности ВВП после комбинированного лечения проведен при помощи общепринятого метода Каплана-Мейера (с применением лог-ранк критерия Мантеля-Кокса) и метода регрессии Кокса (определены риски рецидива заболевания). В результате комплексного анализа автором было сформулировано третье положение, выносимое на защиту, свидетельствующее о возможности прогнозирования ВВП на основании предоперационного анализа диагностических сведений (более высокий СА 125, изменение липидного профиля, а именно: повышение триглицерида 18:0 18:1 18:2 и плазменилэтанолamina 16:0/22:6 до первичной циторедукции и снижение плазменилхолинов 18:0/18:2 и 24:1/20:5 до интервальной циторедукции, более старший возраст пациентов), а также на основании фактически проведенного первого этапа лечения (начало с неoadьювантной химиотерапии) и его объема (выполнение циторедуктивной операции с остаточной опухолью).

Таким образом, выводы и практические рекомендации диссертационной работы аргументированы, отображают содержание работы и раскрывают поставленные перед исследователем задачи, положения диссертационной работы в полной мере обоснованы.

### **Научная новизна исследования**

На основании изменений липидного профиля, метаболитов и микроРНК крови в результате исследований диссертационной работы получены новые данные о молекулярных изменениях при ООВОЯ. При ПОЯ, РЯ НСЗ и ранних стадий РЯ ВСЗ было отмечено изменение содержания липидов, вовлеченных в различные метаболические пути.

Также выявлены различия липидных профилей крови у пациентов до лечения по поводу серозного РЯ ВСЗ, после химиотерапевтического и комбинированного лечения и при рецидиве заболевания. Также установлены липидные предикторы различных клинических и онкологических исходов лечения пациентов с распространенными стадиями РЯ ВСЗ.

Ранее зарубежными и отечественными авторами были опубликованы работы, посвященные исследованию диагностического и прогностического потенциала исследования циркулирующих микроРНК крови при различных онкологических и неонкологических заболеваниях. При помощи высокопроизводительного секвенирования нового поколения плазмы крови автором изучены микроРНК экзосом как более устойчивых структур к различным, в том числе ферментативным, воздействиям. Автором сделано заключение, что полученные дифференциально экспрессированные экзосомальные микроРНК могут отображать изменения, происходящие в организме при злокачественном процессе, в связи с чем 11 микроРНК были предложены в качестве кандидатов в маркеры РЯ ВСЗ (miR-100-5p, -141-3p, -199a-5p, -200b-3p, -203a-3p, -224-5p, -4488) и ЭКЯ при распространенном наружном генитальном эндометриозе (miR-486-5p, -3184-3p, -4732-5p, -423-5p, -92b-5p).

Методом спектроскопического ядерного магнитного резонанса установлено изменение содержания ряда метаболитов плазмы крови и взаимосвязь данного изменения с СА 125 при распространенных стадиях РЯ ВСЗ.

На основании изменений липидного профиля, метаболитов и микроРНК крови в результате исследований диссертационной работы получены новые данные об изменении метаболитов при ООВОЯ, а также о динамике липидного профиля крови после химиотерапевтического лечения серозного РЯ ВСЗ и при рецидиве заболевания. Продемонстрированные результаты применения омиксных технологий свидетельствуют о возможности использования инновационных методов не только для диагностики, но также для исследования роли молекулярных альтераций в развитии изученных ООВОЯ.

### **Значимость для науки и практики полученных автором результатов**

Как было указано выше, сложности диагностики ООВОЯ обусловлены эмбриональной гетерогенностью заболеваний данной локализации, отсутствием патогномичных проявлений данной группы заболеваний придатков и низкой специфичностью доступных диагностических методов (маркеры крови, УЗИ). Автором было показано, что применение модели логистической регрессии ADNEX (Assessment of Different NEoplasias in the adneXa), основанной на расчете эхографических (максимальные диаметры образования и солидных структур, количество кистозных полостей и папиллярных разрастаний, наличие акустических теней и асцита) и клинических показателей (возраст пациента, уровень СА 125) с учетом принадлежности учреждения к специализируемым по диагностике злокачественных новообразований органов репродуктивной системы позволяет с высокой точностью ранжировать пациентов с доброкачественными, пограничными и злокачественными ООВОЯ.

Повышение диагностической точности УЗИ позволит выбрать надлежащую тактику ведения пациента и при подозрении на злокачественный процесс своевременно и обоснованно направить пациентов для выполнения уточняющих методов диагностики или консультативно-лечебную помощь специалистов гинекологического или онкологического профиля.

При сравнении образцов крови пациентов с опухолями, представляющими наиболее высокий интерес в связи с сложностями дифференциальной диагностики (ПОЯ, РЯ НСЗ и РЯ ВСЗ), с образцами крови наблюдаемых группы контроля методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрией (ВЭЖХ-МС) были выявлены статистически значимые изменения липидов при каждом типе серозных опухолей яичников ( $p < 0,05$ ,  $AUC > 0,7$ ), - это свидетельствует о клинической значимости изученного метода. Наиболее выраженные дифференциально-диагностические преимущества определяемых липидных профилей крови методом ВЭЖХ-МС по сравнению с определением повышения СА 125 были показаны для большинства из перечисленных сравнений, в том числе для наиболее клинически значимых из них: ПОЯ от серозной цистаденомы, ПОЯ от тератомы, РЯ НСЗ от тератомы, РЯ ВСЗ ранних стадий от тератомы и ПОЯ, - при попарном сравнении нозологии различаются по липидному профилю с показателями площади под ROC-кривой более 70% и чувствительностью и специфичностью построенных прогностических моделей > 70%. Возможность идентификации различий липидного состава крови пациентов с доброкачественными, пограничными и злокачественными (в том числе ранними стадиями серозного РЯ ВСЗ) ООВОЯ позволяет рассматривать исследование панелей липидов в качестве перспективного уточняющего метода, позволяющего сократить круг дифференциально - диагностического поиска при неоднозначных данных клинической и инструментально-лабораторной диагностики. Учитывая высокую диагностическую точность исследования липидов крови при сложностях дифференциальной диагностики ООВОЯ, в том числе зрелых тератом и ЭКЯ от РЯ ВСЗ и других ООВОЯ, при которых ограничено применение данных модели ADNEX и определения СА 125, с целью уточняющего метода может быть рекомендовано определение липидного профиля крови пациентов. Изученная диагностическая точность перечисленных методов позволяет рекомендовать внедрение новых данных молекулярной визуализации для усовершенствования неинвазивной диагностики ООВОЯ.

Для изучения возможности прогнозирования исходов лечения серозного РЯ III-IV стадий на основании клиничко-лабораторных данных предоперационной диагностики были включены 78 пациентов с III-IV стадиями РЯ по классификации FIGO. Комбинированное лечение заключалось в выполнении хирургического и

химиотерапевтического этапов: первую группу составили 54 пациента, которым после ПЦРО была проведена платиносодержащая ХТ, вторую группу составили 24 пациента, которым на первом этапе лечения были проведены 3-4 курса неoadьювантной ХТ (НАХТ), затем принималось решение о возможности выполнения интервальной циторедуктивной операции (ИЦРО) с последующими 3 курсами консолидирующей ХТ или пролонгирования НАХТ до 6 курсов предоперационной ХТ (карбоплатин АUC 6 + паклитаксел 175 мг/м<sup>2</sup>). Автором изучена предикторная ценность клинико-лабораторных факторов (возраст, ИМТ, коморбидность, нутритивный статус, онкомаркеры крови, выраженность канцероматоза, объем асцита, наличие и локализация метастазов, первый этап проведенного лечения) для прогнозирования онкологических исходов, а именно: выполнение циторедукции без остаточной опухоли, чувствительность опухоли к платиносодержащей терапии, длительность выживаемости без признаков прогрессирования пациентов с распространенным РЯ ВСЗ. Показано, что на увеличение длительности ВВП статистически значимое влияние оказали следующие факторы: наличие мутации в генах BRCA, отсутствие метастатического поражения сальника и кишечника у пациентов после полной ПЦРО, отсутствие метастатического поражения брюшины и наличие мутации в генах BRCA у пациентов после полной и оптимальной ИЦРО. Также сделан вывод о том, что на этапе клинико-лабораторной диагностики всем пациентам с распространенным РЯ следует рассчитывать прогностический нутритивный индекс для выяснения вероятности оптимального результата предстоящего хирургического лечения. В результате диссертационного исследования автором конкретизированы показания к выполнению пациентам первым этапом хирургического или химиотерапевтического лечения.

На основании полученных результатов автором предложены усовершенствованные алгоритмы дифференциальной диагностики ООВОЯ и прогнозирования течения заболевания и исходов комбинированного лечения пациентов с распространенным РЯ. Перспективным является внедрение метода определения липидного профиля крови при помощи ВЭЖХ-МС в практическое здравоохранение, что позволит оптимизировать клинические результаты ведения пациентов – создать персонализированные алгоритмы обследования пациентов с ООВОЯ, а также мониторинга пациентов с серьезными злокачественными новообразованиями яичников.

### **Соответствие диссертации паспорту специальности**

Научные положения диссертации соответствуют формулам специальностей 14.01.01 Акушерство и гинекология, 14.01.12 Онкология. Основные результаты проведенных автором исследований отображены в 21 опубликованной работе в печатных

изданиях гинекологического и онкологического профилей, в том числе в 10 полнотекстовых статьях в журналах, индексируемых в международных базах Web of Science и Scopus, и в одной статье в журнале, включенном в Перечень ВАК при Минобрнауки России; 10 тезисов опубликовано в сборниках материалов международных (1 публикация) и всероссийских (9 публикаций) научных конференций.

### **Структура, оформление и содержание диссертации**

Диссертационная работа представлена на 247 страницах, состоит из оглавления, введения, 4 глав, включающих обзор литературы, материал и методы, результаты собственных исследований и их обсуждение, а также выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, словаря терминов, списка источников литературы и приложения.

В диссертационной работе проведен всесторонний анализ данных литературы о возможностях и ограничениях диагностических методов и лечения пациентов с опухолями и опухолевидными образованиями яичников, подтверждающий актуальность основной проблемы, решению которой посвящено исследование; при описании организации проведенной работы автор указывает, что были использованы инновационные лабораторные методы и современные методы статистической обработки данных; последовательно изложены результаты проведенных исследований и дано их развернутое обсуждение. Библиографический указатель включает 258 литературных источников, в том числе 20 российских и 238 зарубежных изданий.

Диссертационная работа оформлена грамотно, в соответствии с требованиями ГОСТ Р 7.0.11-2011; материал изложен академично; содержание диссертации исчерпывающе обосновывает выводы, практические рекомендации и положения, выносимые автором на защиту.

### **Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации**

Автореферат составлен в соответствии с требованиями ГОСТ Р 7.0.11-2011; его содержание отображает все ключевые положения диссертационного исследования, позволяя ознакомиться с актуальностью, целью, задачами, информацией о материалах и методах проведенных исследованиях, получить представление о результатах, послуживших основой для положений, выносимых автором на защиту, выводов и практических рекомендаций.

## Заключение

Таким образом, диссертационная работа Юровой Марии Владимировны на тему: «Оптимизация дифференцированного подхода к ведению пациентов с образованиями яичников» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук является завершённой научно-квалификационной работой, в которой содержится решение задачи дифференциальной диагностики опухолей и опухолевидных образований яичников, а также выявления злокачественных эпителиальных новообразований яичников на ранних стадиях заболевания, имеющей существенное значение для гинекологии и онкологии, что соответствует требованиям п. 16 Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом ректора от 31.01.2020 г. № 0094/Р, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор, Юрова Мария Владимировна, заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальностям 14.01.01 - Акушерство и гинекология и 14.01.12 – Онкология.

### Официальный оппонент:

Доктор медицинских наук (14.01.12 – Онкология),  
ведущий научный сотрудник отдела онкохирургии  
тазового дна ГБУЗ МКНЦ имени А.С. Логинова ДЗМ,  
Давыдова Ирина Юрьевна



Подпись д.м.н. Давыдовой И.Ю. заверяю  
Ученый секретарь ГБУЗ МКНЦ имени А.С. Логинова ДЗМ,  
кандидат медицинских наук  
Косачёва Татьяна Александровна



«11» мая 2022 г.

ГБУЗ МКНЦ имени А.С. Логинова ДЗМ  
Адрес: 111123, г. Москва, шоссе Энтузиастов, 86  
Телефон: +7 (495) 304-30-39  
E-mail: [info@mknc.ru](mailto:info@mknc.ru)