

УТВЕРЖДАЮ

Директор

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова»

Минздрава России

А.М. Беляев



20 23 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Диссертация «Клинико-морфологическая характеристика и прогноз рака эндометрия у пациенток старше 70 лет» выполнена в научном отделении онкогинекологии федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

В период подготовки диссертации соискатель Гавриш Юлия Евгеньевна работала в клинике им. Петра Великого Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации в должности врача акушера-гинеколога гинекологического отделения (отделение гнойной хирургии 21-2).

В 2010 г. окончила государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И.И. Мечникова» Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию по специальности «Лечебное дело».

С 2010 по 2011 г. прошла обучение в интернатуре государственного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И.И. Мечникова» Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию по специальности «Хирургия».

С 2011 по 2013 г. прошла обучение в клинической ординатуре государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства

здравоохранения Российской Федерации по специальности «Акушерство и гинекология».

В 2015 году прошла профессиональную переподготовку в государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации по специальности «Ультразвуковая диагностика».

С 2015 по 2019 г. прошла обучение в заочной аспирантуре федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации по направлению подготовки 31.06.01 – Клиническая медицина, направленность программы: 14.01.01 - Акушерство и гинекология, 14.01.12 – Онкология.

В 2017 году прошла профессиональную переподготовку в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации по специальности «Онкология».

С 2020 по 2023 г. являлась соискателем научного отделения онкогинекологии федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

С 2013 года по настоящее время работает врачом акушером-гинекологом гинекологического отделения (отделение гнойной хирургии 21-2) клиники им. Петра Великого федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Справка № 4679 от 05.06.2019 о сдаче кандидатских экзаменов выдана федеральным государственным бюджетным образовательным учреждением высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель – Берлев Игорь Викторович, доктор медицинских наук, профессор, руководитель научного отделения онкогинекологии, заведующий отделением онкогинекологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России.

По итогам обсуждения диссертации «Клинико-морфологическая характеристика и прогноз рака эндометрия у пациенток старше 70 лет», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия, принято следующее заключение: диссертация является самостоятельно выполненной научно-квалификационной работой, имеющей элементы научной новизны, научно-практическое значение, в которой на большом клиническом материале

продемонстрирована структура коморбидности, гистологических подтипов злокачественных новообразований эндометрия, варианты хирургического лечения и адъювантной терапии больных раком эндометрия старше 70 лет, проведена оценка отдаленных результатов лечения. Также, в рамках диссертационного исследования, представлена иммуногистохимическая характеристика карцином эндометрия с оценкой экспрессии белков системы репарации неспаренных нуклеотидов ДНК и белка p53 в опухолевом материале, определены возрастные особенности экспрессии исследуемых маркеров, представлены отдаленные результаты лечения пациенток с учетом фактора возраста и молекулярных изменений в опухолях эндометрия. Изучены и представлены предикторы неблагоприятного прогноза заболевания.

Актуальность исследования

Рак эндометрия занимает ведущее место в структуре онкопатологии женского населения, без тенденции к снижению уровня заболеваемости, что отражает рост распространенности факторов риска, таких как ожирение и продолжающееся старение населения. Важно отметить, что в большинстве стран, в том числе и в Российской Федерации, большую часть пожилого населения составляют женщины. Учитывая складывающуюся социально-демографическую ситуацию, в ближайшие годы можно ожидать увеличение количества больных раком эндометрия старше 70 лет. В 2021 году более четверти всех первично диагностированных случаев заболевания пришлось на эту возрастную группу.

Анализ литературных данных по изучаемой проблеме показал, что до настоящего времени не существует единых принципов ведения больных раком эндометрия старше 70 лет, что может быть связано с недостаточным представлением пациентов пожилого возраста, в том числе страдающих раком эндометрия, в клинических исследованиях по оптимальным методам лечения. Принимая во внимание тот факт, что пятилетняя выживаемость больных при локализованных формах заболевания достигает 74-92%, можно ожидать, что значительное количество больных пожилого и старческого возраста, получивших лечение по поводу рака эндометрия, будут находиться на учете в онкодиспансерах, в связи с чем будут требовать правильного наблюдения и рекомендаций по снижению риска рецидивов. Особую актуальность изучаемый вопрос принимает в свете данных проекта Атласа ракового генома («The Cancer Genome Atlas»), результаты которого лежат в основе проспективных исследований, направленных на поиск оптимальной адъювантной терапии рака эндометрия, либо возможного отказа от ее проведения. В этой связи представляется интересным, существуют ли возрастные особенности карцином эндометрия внутри молекулярных подгрупп, либо прогноз заболевания определяется наличием определенных молекулярно-генетических изменений?

Несмотря на то, что в настоящее время проводится достаточное количество исследований, посвященных выявлению прогностических факторов, влияющих на течение и исход заболевания, для лиц пожилого

возраста они должны быть изучены отдельно, что послужило поводом для проведения данного исследования.

Научная новизна

На большом клиническом материале показаны возрастные особенности и отдаленные результаты лечения рака эндометрия у пациенток старше 70 лет.

Впервые продемонстрированы особенности экспрессии белков системы репарации неспаренных нуклеотидов ДНК (MMR) и белка p53 (как отражение наличия мутаций в гене TP53) в опухолях эндометрия у больных старше 70 лет, определен прогноз заболевания с учетом выявленных молекулярных изменений.

Научно-практическая значимость результатов исследования

В результате выполненной научной работы продемонстрирована клиничко-морфологическая характеристика рака эндометрия у пациенток старше 70 лет, в том числе с учетом выявленных молекулярных изменений в опухолях эндометрия. Выделены факторы, ассоциированные с неблагоприятным прогнозом заболевания.

Полученные результаты создают предпосылки для дальнейшего изучения прогностического значения молекулярной классификации карцином эндометрия в возрастном аспекте с целью создания персонализированных подходов в лечении рака эндометрия.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Достоверность результатов, полученных в ходе диссертационного исследования, подтверждается репрезентативной выборкой больных ($n = 309$) и образцов опухолей эндометрия, подвергшихся иммуногистохимическому анализу ($n=245$). При обработке полученных данных использованы современные общепризнанные методы медицинской статистики и прикладного программного обеспечения, использованы достоверные критерии и методы. Статистический анализ проведен с использованием прикладных программ Microsoft Office 2019 для работы с электронными таблицами, IBM SPSS statistics v.27, SAS JMP (версия 17) и MedCalc (версия 20.104). Результаты работы соответствуют поставленным целям и задачам. Научные положения, выводы и практические рекомендации, представленные в диссертационном исследовании, аргументированы и логически вытекают из анализа полученных результатов.

Основные результаты работы представлены на: XII всероссийской конференции молодых ученых-онкологов, посвященной памяти академика РАМН Н.В. Васильева «Актуальные вопросы фундаментальной и клинической онкологии» (27–28 апреля 2017 г., Томск); Международной конференции: 20th International Meeting of the European Society of Gynaecological Oncology (ESGO 2017) (November 4-7, 2017, Vienna, Austria); IV Петербургском международном онкологическом форуме «Белые ночи» (5-8 июля 2018 г., Санкт-Петербург); Международной конференции: 21th European Gynaecological Oncology

Congress of the European Society of Gynaecological Oncology (ESGO 2019) (November 2-5, 2019, Athens, Greece); XXVII Российском онкологическом конгрессе (14-16 ноября 2023 г., Москва).

Внедрение результатов работы в практику

Результаты диссертационного исследования внедрены в научную деятельность научного отделения онкогинекологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (Акт внедрения от 13.12.2023).

Личное участие автора в получении результатов, изложенных в диссертации

Личный вклад автора состоит в разработке дизайна диссертационного исследования, оценке отечественной и зарубежной литературы по изучаемой проблеме. Автором самостоятельно проведена выкопировка данных пациенток, соответствующих критериям включения и исключения, из первичной медицинской документации архива ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, сформирована электронная база данных, выполнен статистический анализ полученных данных. Совместно с к.м.н., заведующей патологоанатомическим отделением с прозектурой ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Артемьевой Анной Сергеевной, производился подбор микропрепаратов (стекла и блоки) с целью их повторной морфологической оценки, проведения иммуногистохимических исследований. Сбор информации, для оценки отдаленных результатов лечения больных, выполнен автором самостоятельно, с использованием медицинской информационной системы «ВистаМед», телефонного опроса пациенток и их родственников.

Автором самостоятельно подготовлены научные публикации по основным результатам диссертационного исследования, представленные также на международных и российских научно-практических конференциях.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности:

Диссертационная работа соответствует паспорту научной специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия (медицинские науки).

Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем:

По теме диссертации опубликовано 10 печатных работ, из них 3 в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК Министерства науки и высшего образования Российской Федерации для публикации основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, из которых 2 - в изданиях международной реферативной базы данных и системы цитирования. Подготовлено 1 учебно-методическое пособие для студентов. Опубликована 1 глава в монографии и 1 глава в руководстве для врачей.

В диссертации соискателя отсутствуют заимствования материалов или отдельных результатов без ссылок на автора или источник заимствования.

Список научных работ соискателя ученой степени, в которых опубликованы результаты диссертационной работы:

1. Печеникова, В.А. Рак эндометрия: учебно-методическое пособие // В.А. Печеникова, Ю.Е. Гавриш, А.Н. Балтрукова / СПб, Издательство СЗГМУ им. И.И. Мечникова, 2016. – 36 с.
2. **Гавриш, Ю.Е. Рак тела матки у женщин старшего возраста: в чем особенности? / Ю.Е. Гавриш, И.В. Берлев, А.С. Артемьева // Опухоли женской репродуктивной системы – 2017. – Т.13, №2. – С. 56-60. Doi: 10.17650/1994-4098-2017-13-2-56-60.**
3. Гавриш, Ю.Е. Морфологические особенности рака эндометрия у пациенток старше 70 лет / Ю.Е. Гавриш, А.С. Артемьева, А.Н. Балтрукова //Материалы XII Всероссийской конференции молодых ученых-онкологов, посвященной памяти академика РАМН Н.В. Васильева «Актуальные вопросы фундаментальной и клинической онкологии», Томск, 27-28 апреля 2017, – Томск: Изд-во Том. ун-та, 2017. – С. 29-31.
4. Ульрих, Е.А. Рак эндометрия у пациенток пожилого возраста / Е.А. Ульрих, Ю.Н. Трифанов, Ю.Е. Гавриш, И.В. Берлев, А.Ф. Урманчеева // в кн. Рак эндометрия / под ред. Берлев И.В., Берштейн Л.М., Урманчеева А.Ф. // СПб.: Эко-Вектор, 2017. – С. 238-261.
5. Ульрих, Е.А. Рак эндометрия / Е.А. Ульрих, Ю.Н. Трифанов, Ю.Е. Гавриш, В.М. Мерабишвили, И.В. Берлев, А.Ф. Урманчеева // в кн. Онкогеронтология: руководство для врачей / под ред. Анисимов В.Н., Беляев А.М. // СПб.: АНМО «Вопросы онкологии». – 2017. – С. 306-327.
6. Gavrish, Y.E. Clinical Features of endometrial cancer in patients over the age of 70 / Y.E. Gavrish, A. Baltrucova, T. Rogovskaya, A. Sidoruk, E. Ulrikh, I. Berlev // 20th International meeting of the European Society of Gynaecological Oncology (November 4-7, 2017, Vienna, Austria) / International Journal of Gynecologic Cancer. – 2017. – Vol. 27 (Suppl. 4; abstr ESGO7-0946). – P. 1215.
7. **Гавриш, Ю.Е. Рак эндометрия у пациенток старше 70 лет: клинико-морфологическая характеристика и отдаленные результаты / Ю.Е. Гавриш, А.С. Артемьева, Ю.Н. Трифанов, А.О. Нюганен, А.А. Сидорук, А.Н. Балтрукова, Е.А. Ульрих, И.В. Берлев, А.Ф. Урманчеева // Вопросы онкологии. – 2019. – Т. 65, № 3 – С. 414-421. Doi: 10.37469/0507-3758-2019-65-3-414-421.**
8. Gavrish, Y. Treatment of elderly patients (≥ 70 years old) with endometrial cancer. Long-term outcome / Y. Gavrish, I. Berlev, A. Urmancheeva, E. Ulrikh, A. Artemieva, A. Baltrukova, Y. Trifanov, A. Sidoruk // 21st European Gynaecological Oncology Congress of the European Society of Gynaecological Oncology (November 2-5, 2019, Athens, Greece) / International Journal of Gynecologic Cancer. – 2019. – Vol. 29 (Suppl 4; abstr EP639). – P. A371-A372.

9. Гавриш, Ю.Е. Молекулярная субклассификация карцином тела матки: возрастные аспекты / Ю.Е. Гавриш, А.С. Артемьева, А.А. Сидорук, А.Н. Балтрукова, Е.А. Ульрих, И.В. Берлев, А.Ф. Урманчеева // Профилактическая и клиническая медицина. – 2023. – №2 (87) – С. 41-53. Doi: 10.47843/2074-9120_2023_2_41.
10. Гавриш, Ю.Е. Иммуногистохимическая оценка экспрессии белков системы MMR и белка p53 в опухолях эндометрия: прогностическое значение и возрастные особенности / Ю.Е. Гавриш, А.С. Артемьева, А.А. Сидорук, А.Н. Балтрукова, Е.А. Ульрих, И.В. Берлев, А.Ф. Урманчеева // Материалы XXVII Российского онкологического конгресса, Москва, 14-16 ноября 2023 / Злокачественные опухоли. – 2023. – Т. 13, № 3s1 – С. 174.

Представленные сведения об опубликованных научных работах достоверны, отражают в полном объеме результаты диссертационного исследования, соответствуют требованиям к публикациям основных научных результатов диссертации, соответствуют требованиям Положения ВАК о порядке присуждения ученых степеней.

Заключение

Диссертация «Клинико-морфологическая характеристика и прогноз рака эндометрия у пациенток старше 70 лет», выполненная соискателем Гавриш Юлией Евгеньевной, рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

Заключение принято на заседании научного отделения онкогинекологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России.

Присутствовало на заседании 16 чел.

Результаты голосования: «за» - 16 чел., «против» - нет, «воздержалось» - нет.

Протокол № 12 от «21» декабря 2023 г.

Ведущий научный сотрудник
научного отделения
онкогинекологии
ФГБУ «НМИЦ онкологии
им. Н.Н. Петрова»
Минздрава России,
доктор медицинских наук,
профессор



А.Ф. Урманчеева