

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по научной работе ФГБОУ ВО
«Первый Санкт-Петербургский государственный
медицинский университет им. академика

И.П. Павлова» Министерства здравоохранения
Российской Федерации
академик РАН, д.м.н., профессор



Ю.С. Полушин
12 марта

Ю.С. Полушин

2024 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации на диссертационную работу Гавриш Юлии Евгеньевны «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

Актуальность темы диссертации

Актуальность исследования не вызывает сомнений, поскольку рак эндометрия в России (и ряде других стран) занимает одну из ведущих позиций в структуре онкологической заболеваемости женского населения, а уровень его распространенности продолжает неуклонно расти на протяжении последних десятилетий, без тенденции к возможному снижению в обозримом будущем. Данное обстоятельство отчасти может быть обусловлено современной социально-демографической ситуацией, характеризующейся увеличением средней продолжительности жизни и преобладанием в структуре пожилого населения женщин. В России в 2021 году 26,4% всех первично-диагностированных случаев рака эндометрия пришлось на возрастную группу 70 лет и старше.

Большая часть авторов, занимающихся изучением возрастных особенностей рака эндометрия, приходят к выводу о худшем прогнозе заболевания для лиц пожилого и старческого возраста, при этом, единого мнения о причинах наблюдаемого явления нет.

В отечественной литературе отсутствуют работы, в которых представлены морфологические, клинические особенности рака эндометрия, а также отдаленные результаты лечения пациенток старшего возраста.

Изучаемый вопрос становится актуальным в свете выделения четырех подтипов злокачественных новообразований эндометрия, знания о которых становятся основой для проведения исследований, направленных на поиск оптимальной адъювантной терапии заболевания, либо ее возможной дэскалации. В связи с чем возникает вопрос: существуют ли возрастные особенности карцином эндометрия с учетом выделенных молекулярно-генетических изменений?

Поднимаемые вопросы обуславливают актуальность проведенного диссертационного исследования.

Научная новизна исследования

В рецензируемой работе диссертантом представлены клинические, морфологические особенности карцином эндометрия с позиции влияния возрастного фактора, варианты хирургического лечения и адъювантной терапии, отдаленные результаты, с оценкой 5-летних показателей общей, скорректированной и безрецидивной выживаемости в группе пациенток старше 70 лет.

Впервые продемонстрированы возрастные особенности экспрессии белков системы MMR и белка p53 в карциномах эндометрия, а также определен прогноз заболевания с учетом выявленных молекулярных изменений.

Научно-практическая значимость

В ходе научного исследования была представлена клинико-морфологическая характеристика рака эндометрия у женщин старше 70 лет, в том числе с учетом выявленных молекулярных изменений в карциномах эндометрия. Были выявлены факторы, связанные с неблагоприятным прогнозом заболевания. Полученные

результаты создают основу для дальнейшего изучения прогностической ценности молекулярной классификации рака эндометрия в возрастном аспекте с целью разработки персонализированных подходов к лечению этого заболевания.

Достоверность результатов

Диссертационная работа Гавриш Юлии Евгеньевны является завершённым научным исследованием, выполненным на базе отделения онкогинекологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России.

Диссертационная работа основана на анализе репрезентативной выборки больных ($n = 309$), разделенных на две возрастные группы (1-я группа: 50-69 лет, $n = 150$; 2-я группа: 70 лет и старше, $n = 159$) и образцов опухолей эндометрия, подвергшихся иммуногистохимическому анализу ($n=245$). Дизайн работы понятен, логичен и полностью соответствует поставленным задачам. В исследовании можно выделить три основных этапа.

На первом этапе автором представлена клиническая характеристика пациенток исследуемых возрастных групп. У большей части пациенток, включенных в исследование, заболевание манифестировало появлением кровянистых выделений из половых путей на фоне постменопаузы, в связи с чем не найдено статистических различий между группами во времени, прошедшем от появления жалоб до начала специализированного лечения ($p = 0,701$). Соматический анамнез пациенток старшей возрастной группы оказался хуже, поскольку частота встречаемости сопутствующей патологии (главным образом со стороны сердечно-сосудистой, мочевыделительной систем и патологии желудочно-кишечного тракта) была выше, чем в группе сравнения. Анализ наследственного анамнеза по онкологическим заболеваниям не выявил статистических различий между группами ($p > 0,05$).

В работе представлены морфологические особенности злокачественных новообразований эндометрия, распространенности опухолевого процесса, варианты лечения пациенток исследуемых возрастных групп с оценкой 5-летних показателей общей, скорректированной и безрецидивной выживаемости. Автор убедительно показал, что рак эндометрия в группе старше 70 лет является более агрессивным с позиции гистологического типа опухоли, степени ее

дифференцировки, стадии заболевания на момент установления диагноза, и, несмотря на сопоставимый с группой сравнения, объем специализированной онкологической помощи, характеризующийся худшим прогнозом, что подтверждается статистически более низкими показателями выживаемости больных, даже при локализованных формах патологического процесса.

Второй этап диссертационного исследования посвящен иммуногистохимическому анализу опухолей эндометрия, с оценкой экспрессии белков системы MMR и белка p53 в опухолевом материале изучаемых возрастных групп, по результатам которого было выделено три подгруппы с учетом молекулярных изменений, каждая из которых была разделена на группы с учетом возраста: *dMMR* ($n = 88$) – опухоли с дефицитом системы репарации неспаренных нуклеотидов ДНК ($n_{50-69 \text{ лет}} = 31$, $n_{\geq 70 \text{ лет}} = 57$); *p53abn* ($n = 19$) – опухоли с наличием мутаций в гене TP53, ($n_{50-69 \text{ лет}} = 2$, $n_{\geq 70 \text{ лет}} = 17$); *pMMR/p53wt* ($n = 138$) – опухоли без специфического молекулярного профиля ($n_{50-69 \text{ лет}} = 84$, $n_{\geq 70 \text{ лет}} = 54$).

Автором представлена иммуногистохимическая характеристика карцином эндометрия с учетом молекулярных изменений (без учета возрастного фактора, $n = 245$). Показано, что большую часть злокачественных новообразований эндометрия составляют опухоли без специфического молекулярного профиля, составляя 56,3% (138/245) всех случаев, что согласуется с литературными данными. Продемонстрировано, что опухоли из подгрупп *dMMR* и *pMMR/p53wt* характеризуются схожим морфологическим профилем - представлены преимущественно эндометриоидным гистотипом, с превалированием карцином low-grade, выявляющиеся в подавляющем большинстве случаев на I-II стадии по FIGO, с отсутствием статистических различий в 5-летних показателях общей, скорректированной и безрецидивной выживаемости. В то время как в подгруппе *p53abn* более половины всех случаев - 68,5% пришлось на неэндометриоидные формы заболевания, что привело к преобладанию злокачественных новообразований high-grade в их структуре (84,2%). Опухоли из данной подгруппы характеризовались неблагоприятным прогнозом – в 31,6% случаев выявлялись на стадии распространенного опухолевого процесса, и несмотря, на сопоставимый объем специализированной онкологической помощи в сравнении с подгруппами

dMMR и pMMR/p53wt, характеризовались статистически более низкими 5-летними показателями выживаемости. Следует отметить, что 89,5% всех случаев в подгруппе p53abn пришлось на пациенток старше 70 лет.

Затем автор представил возрастные особенности злокачественных новообразований эндометрия с учетом принадлежности к молекулярным подгруппам. Показано, что в группе старше 70 лет преобладают опухоли с наличием молекулярных изменений (dMMR и p53abn) – 57,8%, в то время как в группе 50-69 лет в 71,8% случаев новообразования эндометрия относятся к подгруппе без специфического молекулярного профиля (pMMR/p53wt), $p < 0,001$.

Автором не выявлено значимого влияния возраста на клиническое течение и 5-летние показатели выживаемости в подгруппе с дефицитом системы репарации неспаренных нуклеотидов ДНК (dMMR).

В противоположность, в группе без специфического молекулярного профиля (pMMR/p53wt), несмотря на сопоставимый объем хирургического лечения и проведенной в послеоперационном периоде адъювантной терапии в изучаемых возрастных группах, 5-летние показатели общей, скорректированной и безрецидивной выживаемости оказались статистически ниже в группе пациенток старше 70 лет.

Третий этап работы был посвящен выявлению факторов неблагоприятного прогноза рака эндометрия. Показано, что факторами, влияющими на 5-летние показатели общей выживаемости явились: возрастная группа ≥ 70 лет (ОР - 6,98; $p = 0,0019$), молекулярный подтип рака эндометрия p53abn (ОР - 4,0; $p = 0,0161$) и инвазия опухоли $> 1/2$ толщины миометрия (ОР - 3,03; $p = 0,0132$). Независимыми предикторами рецидива рака эндометрия в течение 5 лет являлись: инвазия опухоли в цервикальный канал (ОР - 2,9; $p = 0,009$), лимфоваскулярная инвазия (ОР - 4,57; $p < 0,0001$), молекулярный подтип рака эндометрия p53abn (ОР - 2,49; $p = 0,0227$), диссеминация патологического процесса по брюшине (ОР - 3,96; $p = 0,0081$).

В заключении данного раздела необходимо отметить, что достоверность полученных автором данных не вызывает сомнений, так как они базируются на анализе современной литературы, собственных результатах, полученных при

правильно выбранных методиках исследования и корректной статистической обработке материала.

Структура и содержание диссертации

Диссертационная работа состоит из введения, 4 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, перспективы дальнейшей разработки темы, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы. Диссертация изложена грамотным литературным языком на 153 страницах машинописного текста, содержит 41 таблицу и 24 рисунка. Библиографический указатель включает 144 литературных источника, в том числе 29 отечественных и 115 зарубежных авторов.

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.

Во введении автором раскрывается актуальность проведенной работы, определяются цели и задачи, обосновывается научная новизна, практическая значимость и положения, выносимые на защиту. Содержание глав раскрывает все необходимые аспекты изучаемой научной проблемы.

В первой главе представлен обзор литературных данных, который раскрывает современное состояние проблемы и дает исчерпывающий анализ имеющихся по исследуемому вопросу сведений. В обзоре представлены вопросы демографической ситуации и проблемы злокачественных опухолей в современном обществе, приводится эпидемиология и общая характеристика рака эндометрия, рассмотрена классификация новообразований эндометрия с позиций молекулярно-генетических изменений в опухолях, представлены имеющиеся в литературе данные о возрастных особенностях рака эндометрия.

Во второй главе представлены критерии включения и невключения в исследование, дана общая характеристика пациенток, данные о которых вошли в работу, представлен дизайн исследования. Приведены критерии используемых

классификаций и шкал, подробно описаны методики морфологического и иммуногистохимического исследований. Описаны статистические методы анализа данных, используемые для оценки статистической значимости полученных результатов.

Третья глава является основной главой диссертации, отражающей результаты собственных исследований. Автором представлен сравнительный анализ структуры гистологических вариантов опухолей эндометрия, распределения рака эндометрия по клиническим стадиям, вариантов хирургического лечения и проведенной адъювантной терапии у пациенток старше 70 лет с группой 50-69 лет. Представлена иммуногистохимическая характеристика карцином эндометрия с оценкой экспрессии белков системы MMR и белка p53 в опухолевом материале от больных раком эндометрия, изучены возрастные особенности экспрессии исследуемых маркеров. Также в данной главе приведен исчерпывающий анализ выживаемости больных, включенных в исследование. Представлен факторный анализ качественных показателей, влияющих на 5-летние показатели общей и безрецидивной выживаемости.

Четвертая глава содержит критическое осмысление полученных результатов, а также их сравнение с данными других авторов, занимавшихся изучением данных проблем.

В заключении необходимо отметить, что диссертация Гавриш Юлии Евгеньевны хорошо иллюстрирована. Рисунки, графики и таблицы наглядно и точно отражают все этапы исследования. При этом автором при обработке клинического материала были использованы современные методы биомедицинской статистики, что подчеркивает высокий методологический уровень диссертационной работы.

Выводы диссертации объективны, достоверны и полностью соответствуют главным результатам проведенного исследования. Опубликованные научные работы и автореферат достаточно полно отражают содержание диссертации.

К числу замечаний следует отнести некоторые стилистические неточности и опечатки в тексте диссертации. Однако это не сказывается на общей положительной оценке проделанной работы.

Достоверность результатов работы подтверждается объемом представленного материала и его статистической обработкой. Практические рекомендации также логичны и соответствуют цели и задачам представленной работы.

Внедрение результатов исследования

Результаты диссертационного исследования Гавриш Юлии Евгеньевны «Клинико-морфологическая характеристика и прогноз рака эндометрия у пациенток старше 70 лет» внедрены в научную деятельность научного отделения онкогинекологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (Акт внедрения от 13.12.2023).

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Результаты представленного исследования могут быть использованы в практической и научной деятельности специализированных онкологических лечебных учреждений с целью формирования мультидисциплинарного подхода к лечению больных раком эндометрия старших возрастных групп, а также использованы в учебном процессе на кафедрах онкологии медицинских вузов. Кроме этого, результаты диссертационной работы создают предпосылки для дальнейшего изучения прогностического значения молекулярной классификации рака эндометрия на больших выборках пациенток, стратифицированных по возрасту, с целью максимальной персонализации подходов комбинированного лечения.


Заключение

Диссертационная работа Гавриш Юлии Евгеньевны «Клинико-морфологическая характеристика и прогноз рака эндометрия у пациенток старше 70 лет» выполненная под руководством доктора медицинских наук, профессора Берлева Игоря Викторовича, представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является самостоятельной завершенной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение задач, имеющих существенное значение для клинической онкологии – определение возрастных особенностей экспрессии белков системы репарации неспаренных нуклеотидов

ДНК и белка p53 в злокачественных новообразованиях эндометрия с оценкой их влияния на прогноз заболевания. По своей актуальности, объему проведенного исследования, научной новизне, практической значимости и представленным результатам диссертация соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утверждённого Постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 года (с изменениями от 25.01.2024 г., № 62), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор, Гавриш Юлия Евгеньевна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

Отзыв обсужден и одобрен на заседании кафедры онкологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России, протокол заседания № 7 от «21» 03 2024 года.

Профессор кафедры онкологии
ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова»
Минздрава России,
доктор медицинских наук, профессор



В.А. Тришкин



Подпись руки заверяю: В.А. Тришкин
Специалист по кадрам
О.С. Померанцева
22.03.2024.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России
197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8.
Тел.: 8 (812) 338-78-95
Факс: 8 (812) 338-66-02
e-mail: info@lspbgnu.ru
http://www.lspbgnu.ru/ru