**Гавриш Юлия Евгеньевна**

 **дата защиты 21. 05. 2024г.**

Тема диссертации: «**Клинико-морфологическая характеристика и прогноз рака эндометрия у пациенток старше 70 лет**» по специальности 3.1.6 – онкология, лучевая терапия, представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 19 человек – все по специальности 3.1.6 – онкология, лучевая терапия, участвовавших в заседании из 28 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за –19, против - 0, недействительных бюллетеней – нет



ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 21.1.033.01, СОЗДАННОГО НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО БЮДЖЕТНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ «НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР ОНКОЛОГИИ ИМЕНИ Н.Н. ПЕТРОВА» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ, ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА МЕДИЦИНСКИХ НАУК ГАВРИШ ЮЛИИ ЕВГЕНЬЕВНЫ

аттестационное дело №\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

 решение диссертационного совета от 21.05.2024 № 9

О присуждении Гавриш Юлии Евгеньевне, гражданину Российской Федерации, ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация «Клинико-морфологическая характеристика и прогноз рака эндометрия у пациенток старше 70 лет» по специальности 3.1.6 Онкология, лучевая терапия, принята к защите 06.03.2024, протокол № 5 диссертационным советом 21.1.033.01, созданным на базе федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68. Приказ № №105/нк от 11.04.2012).

Соискатель Гавриш Юлия Евгеньевна, дата рождения 13.01.1986, 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».

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 государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации по специальности «Онкология».

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.

Диссертация выполнена в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России на базе научного отделения онкогинекологии.

Научный руководитель:

- доктор медицинских наук, профессор Берлев Игорь Викторович, заведующий научным отделением онкогинекологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России.

 Официальные оппоненты:

- Кедрова Анна Генриховна – доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением онкологии, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии Академии постдипломного образования, главный внештатный специалист по онкологии федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства», Лауреат Премии Правительства РФ (Москва);

- Протасова Анна Эдуардовна **–** доктор медицинских наук, профессор кафедры онкологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет» (Санкт-Петербург).

Официальные оппоненты дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Санкт-Петербург), в своем положительном отзыве, подписанном доктором медицинских наук, профессором Тришкиным Владиславом Андреевичем, профессором кафедры онкологии, указала, что 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 р53 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. Соискатель имеет 17 опубликованных работ, в том числе 10 работ по теме диссертации, 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 учебно-методическое пособие для студентов «Рак эндометрия», 2016. Опубликованы глава «Рак эндометрия у пациенток пожилого возраста» в монографии «Рак эндометрия», СПб: Эко-Вектор, 2017; глава «Рак эндометрия» в «Онкогеронтология: руководство для врачей», СПб: АННМО «Вопросы онкологии», 2017.

Основные работы:

1. 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](https://doi.org/10.17650/1994-4098-2017-13-2-56-60). Авторский вклад 90%. *В статье представлен обзор современных литературных данных, посвященных возрастным особенностям рака эндометрия.*
2. 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](https://doi.org/10.37469/0507-3758-2019-65-3-414-421).Авторский вклад 85%. *В данной публикации представлен сравнительный анализ клинических проявлений рака эндометрия, структуры гистологических вариантов эндометриального рака, распределения рака эндометрия по клиническим стадиям, вариантов хирургического лечения и проведенной адъювантной терапии у пациенток старше 70 лет с группой пациенток 50-69 лет. Представлены отдаленные результаты лечения с оценкой 5-летних показателей общей и безрецидивной выживаемости больных изучаемых возрастных групп.*
3. 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.Авторский вклад 80%. *В публикации представлены результаты иммуногистохимического исследования 245 образцов злокачественных новообразований эндометрия, разделенных на три молекулярные подгруппы, каждая из которых была дополнительно разделена на группы с учетом возрастного фактора: dMMR, n = 88 - опухоли с дефицитом системы репарации неспаренных нуклеотидов ДНК (n 50-69 лет = 31, n ≥70 лет = 57); p53abn, n = 19 - опухоли с наличием мутаций в гене TP53 (n 50-69 лет = 2, n ≥70 лет = 17) и pMMR/p53wt, n = 138 - опухоли без специфического молекулярного профиля (n 50-69 лет = 84, n ≥70 лет = 54). Проведено сопоставление наличия молекулярных изменений в карциномах эндометрия с основными прогностическими факторами (гистотипом, степенью дифференцировки и распространенностью опухолевого процесса), представлены 5-летние показатели общей, скорректированной и безрецидивной выживаемости в зависимости от молекулярных изменений в опухолях эндометрия. Изучены и представлены возрастные особенности экспрессии исследуемых маркеров.*

Материалов или отдельных результатов, используемых в диссертации без ссылок на авторов и (или) источников заимствования, нет. Недостоверные сведения об опубликованных соискателем ученой степени работах, в которых изложены основные научные результаты диссертации, отсутствуют.

На автореферат поступило 2 отзыва от:

- доктора медицинский наук, профессора РАН Чернышовой Алены Леонидовны, директора института онкологии и нейрохирургии федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Новосибирск);

- кандидата медицинских наук Молчанова Сергея Валериевича, заведующего отделением онкогинекологии (хирургических методов лечения) № 3 Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городской клинический онкологический диспансер» (Санкт-Петербург).

Отзывы положительные, не содержат замечаний.

Выбор официальных оппонентов обосновывается тем, что они являются ведущими специалистами по теме представленной диссертации и дали свое согласие, а ведущей организации – тем, что она является ведущей научной организацией в области онкологии.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

- **установлено**, что в группе пациенток старше 70 лет выше частота встречаемости неэндометриального рака, новообразований high-grade, распространённых форм опухолевого процесса;

- **доказано**, что рак эндометрия у пациенток старше 70 лет характеризуется худшими отдаленными результатами в сравнении с пациентками 50-69 лет, несмотря на сопоставимый объем проведенного лечения, что подтверждается статистически более низкими 5-летними показателями общей, скорректированной и безрецидивной выживаемости, даже при I-II стадиях заболевания;

- **установлено**, что в группе пациенток старше 70 лет выше частота встречаемости новообразований с наличием молекулярных изменений (дефицитом системы репарации неспаренных нуклеотидов ДНК (dMMR) и наличием мутаций в гене ТP53 (p53abn)), в отличие от группы сравнения, где большую часть составляют опухоли без специфического молекулярного профиля (pMMR/p53wt);

- **определено** отсутствие значимого влияния возраста на клиническое течение и отдаленные результаты в подгруппе опухолей с наличием дефицита системы репарации неспаренных нуклеотидов ДНК (dMMR);

- **установлено**, что злокачественные новообразования эндометрия без специфического молекулярного профиля (pMMR/p53wt) в группе пациенток старше 70 лет характеризуются худшими отдаленными результатами в сравнении с пациентками 50-69 лет, несмотря на отсутствие значимых различий в объем проведенного лечения, что подтверждается статистически более низкими 5-летними показателями общей, скорректированной и безрецидивной выживаемости;

 - **представлены** факторы неблагоприятного прогноза рака эндометрия.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

- **определены** положения, вносящие вклад в расширение представлений о клиническом течении, морфологических особенностях и прогнозе рака эндометрия в группе пациенток старше 70 лет;

- **изложены** положения о возрастных особенностях экспрессии белков системы репарации неспаренных нуклеотидов ДНК (MMR) и белка р53 (как отражение наличия мутаций в гене ТР53) в опухолях эндометрия и их влиянии на прогноз заболевания.

Значение полученных результатов исследования для практики подтверждается тем, что:

- **установлено**, что рак эндометрия в группе пациенток старше 70 лет характеризуется более агрессивным клиническим течением, в этой связи пациентки должны получать оптимальный объем специализированной онкологической помощи, в соответствие с существующими клиническими рекомендациями.

- **определено**, что злокачественные новообразования из подгруппы p53abn характеризуются неблагоприятным прогнозом, в связи с чем, рекомендуется рутинное исследование всех карцином тела матки иммуногистохимическим методом с использованием антител к р53 на этапе диагностики.

Результаты исследования внедрены и используются в научной деятельности научного отделения онкогинекологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (Акт внедрения от 13.12.2023 г.). Полученные результаты исследования могут быть также использованы в лекциях и практических занятиях по онкологии, патоморфологии на кафедрах онкологии, патологической анатомии медицинских ВУЗов.

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.

Личный вклад автора состоит в разработке дизайна диссертационного исследования, оценке отечественной и зарубежной литературы по изучаемой проблеме. Автором самостоятельно проведен подбор историй болезней пациенток, соответствующих критериям включения и исключения, в архиве ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, сформирована электронная база данных, выполнен статистический анализ полученных данных. Совместно с кандидатом медицинских наук Артемьевой Анной Сергеевной, заведующим патологоанатомическим отделением с прозектурой ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России 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. На разных этапах работы полученные результаты подготавливались для публикации и представления на научно-практических мероприятиях различного уровня. Все научные результаты, представленные в работе, соискателем получены лично.

На заседании 21.05.2024 диссертационный совет пришёл к выводу, что в диссертации Гавриш Юлии Евгеньевны на тему «Клинико-морфологическая характеристика и прогноз рака эндометрия у пациенток старше 70 лет» по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия решена актуальная научная и практическая задача – выявление клинических и морфологических особенностей рака эндометрия у пациенток старше 70 лет с оценкой прогноза заболевания, в том числе, с учетом выявленных молекулярных изменений в карциномах эндометрия.

Диссертационный совет принял решение присудить Гавриш Юлии Евгеньевне степень кандидата медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

 При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве – 19 человек, из них докторов наук по специальности 3.1.6. – Онкология, лучевая терапия – 19, участвовавших в заседании из 28 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за – 19, против – нет, недействительных бюллетеней – нет.

Председатель диссертационного совета,

доктор медицинских наук, профессор,

член-корреспондент РАН Беляев Алексей Михайлович

Ученый секретарь диссертационного совета,

доктор медицинских наук Филатова Лариса Валентиновна

21.05.2024