

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации 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

Диссертационная работа Гавриш Ю.Е. посвящена изучению самого распространенного рака женских половых органов – раку тела матки, заболеваемость которым неуклонно возрастает на протяжении последних десятилетий из-за роста продолжительности жизни и численности возрастного населения.

В России значительная часть первичных случаев заболевания выявляется на стадии локализованного процесса (I-II стадии) – в 84,7 % случаев, что само по себе имеет положительный онкологический прогноз. Однако, более четверти больных имеют выраженную сопутствующую патологию и находятся в возрасте старше 70 лет. Это часто является поводом для длительного обследования у смежных специалистов, ограничения объема хирургического вмешательства и адъювантной терапии, что отчасти может объяснять неблагоприятный прогноз заболевания у лиц старших возрастных групп.

Внедрение в практику классификации злокачественных новообразований эндометрия, основанной на молекулярно-генетических характеристиках опухолей, заставляет менять подходы к лечению этого заболевания. В связи с чем, представляется интересным изучение возрастных особенностей рака эндометрия в контексте предложенной классификации.

Цель диссертационной работы, следующая из ее названия – определение клинико-морфологических особенностей и прогноза рака эндометрия у пациенток старше 70 лет, достигается автором на большом клиническом материале (309 больных двух возрастных групп: 1-я – 50-69 лет, n = 150; 2-я – 70 лет и старше, n = 159) и образцах опухолей эндометрия, включенных в иммуногистохимический анализ (n = 245). Задачи, поставленные автором, являются актуальными.

Научная новизна и теоретическая значимость работы определяются рядом положений.

Подробный анамнез клинико-анамнестических данных показал, что пациентки старше 70 лет характеризовались преобладанием сопутствующей патологии, которая, тем не менее, не явилась значимым фактором, ограничивающим объем хирургического лечения и адъювантной терапии.

Определены гистологические особенности злокачественных новообразований эндометрия в группе старше 70 лет: доля неэндометриоидных опухолей, high-grade

карцином и распространённых форм заболевания была выше в старшей возрастной группе ($p = 0,005$; $p < 0,001$ и $p = 0,003$ соответственно).

Дана оценка отдаленных результатов лечения: показатели 5-летней общей, скорректированной и безрецидивной выживаемости были статистически ниже в группе старше 70 лет ($p < 0,001$).

Гистологические данные дополнило проведенное иммуногистохимическое исследование с определением экспрессии белков системы MMR и белка p53 в опухолевом материале ($n = 245$). По результатам которого было выделено три молекулярные подгруппы: dMMR ($n = 88$) – опухоли с дефицитом системы репарации неспаренных нуклеотидов; p53abn ($n = 19$) – опухоли с наличием мутаций в гене TP53; pMMR/p53wt ($n = 138$) – опухоли без специфического молекулярного профиля.

Сравнительная оценка результатов иммуногистохимического исследования всех опухолей, включенных в статистический анализ, показала, что опухоли из подгрупп dMMR и pMMR/p53wt диагностируются в большинстве случаев на I-II стадиях заболевания ($p = 0,170$), представлены преимущественно эндометриодными карциномами ($p = 0,645$) low-grade ($p = 0,166$), характеризуются благоприятным прогнозом со схожими показателями выживаемости. Тогда как подгруппа p53abn демонстрирует прямо противоположные характеристики: частота неэндометриального рака составила 68,5%, что привело к превалированию карцином high-grade (84,2%), в 31,6% заболевание было диагностировано на стадии распространенного опухолевого процесса. 5-летние показатели общей, скорректированной и безрецидивной выживаемости оказались статистически ниже в сравнении с подгруппами dMMR и pMMR/p53wt.

Диссертантом изучены возрастные особенности экспрессии исследуемых маркеров. Каждая молекулярная подгруппа была дополнительно разделена на группы, учитывая возрастной фактор: dMMR ($n_{50-69 \text{ лет}} = 31$, $n_{\geq 70 \text{ лет}} = 57$); p53abn ($n_{50-69 \text{ лет}} = 2$, $n_{\geq 70 \text{ лет}} = 17$); pMMR/p53wt ($n_{50-69 \text{ лет}} = 84$, $n_{\geq 70 \text{ лет}} = 54$).

Установлено, что в группе старше 70 лет более половины всех случаев (57,8%) приходится на новообразования с dMMR и p53abn, в группе 50-69 лет на карциномы pMMR/p53wt – 71,8% ($p < 0,001$).

Изучение возрастных особенностей новообразований эндометрия внутри подгруппы dMMR не выявило значимого влияния возраста на морфологические характеристики опухолей и отдаленные результаты. В обеих возрастных группах новообразования эндометрия были представлены преимущественно эндометриодными карциномами low-grade, более, чем в 80% случаев выявляющиеся на I-II стадиях по FIGO,

характеризующиеся сопоставимыми показателями 5-летней общей, скорректированной и безрецидивной выживаемости.

Сравнительная оценка новообразований эндометрия внутри подгруппы pMMR/p53wt показала, что в изучаемых возрастных группах карциномы эндометрия в подавляющем большинстве случаев выявлялись на стадии локализованного процесса и были представлены эндометриоидным гистотипом. При этом частота низкодифференцированных новообразований и опухолей с глубокой инвазией в миометрий была выше в группе старше 70 лет ($p = 0,002$ и $p = 0,041$ соответственно). Несмотря на отсутствие значимых различий в объеме проведенного лечения между возрастными группами, показатели 5-летней общей, скорректированной и безрецидивной выживаемости оказались ниже в группе старше 70 лет.

В подгруппе p53abn большее число случаев (89,5%) пришлось на группу старше 70 лет.

Также автором был проведен одно- и многофакторный анализ качественных показателей, оказывающих влияние на показатели 5-летней общей и безрецидивной выживаемости больных.

Результаты работы обсуждались на всероссийских и международных конференциях. По теме работы опубликовано 10 печатных работ, из них 3 в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, из которых 2 - в изданиях международной реферативной базы данных и системы цитирования. Подготовлено 1 учебно-методическое пособие для студентов. Опубликовано 1 глава в монографии и 1 глава в руководстве для врачей.

Автореферат имеет классическую структуру и соответствует требованиям ВАК РФ. Автором четко сформулированы цель и задачи исследования, описана методология исследования, лаконично представлены результаты выполненной работы. Используются современные методы статистической обработки данных. Выводы и практические рекомендации соответствуют поставленным задачам и логично следуют из результатов исследования.

Принципиальных замечаний по выполненной работе и оформлению автореферата нет.

Анализ автореферата показал, что диссертационная работа Гавриш Ю.Е. на тему «Клинико-морфологическая характеристика и прогноз рака эндометрия у пациенток старше 70 лет» представляет собой законченное научное исследование. 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 Ю.Е., заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

Заведующий отделением
онкогинекологии (хирургических
методов лечения) № 3
СПб ГБУЗ «ГКОД», к.м.н.



Молчанов Сергей Валериевич

Подпись к.м.н., Молчанова С.В. заверяю:

Заместитель главного врача
по медицинской части

Н.В. Атрашевская

Директор по управлению качеством
«15» мая 2024г.
Удостоверено



Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения
«Городской клинический онкологический диспансер», г. Санкт-Петербург
СПб ГБУЗ «ГКОД», г. Санкт-Петербург
Юридический адрес: 197022, г. Санкт-Петербург, ал. 2-я Березовая, д. 3/5.
Фактический адрес: 1985255, г. Санкт-Петербург, пр. Ветеранов, 56.
Телефон: +7 (812) 607-03-03
Электронная почта: goronkod@zdrav.spb.ru
Сайт: oncospb.ru