

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора, заведующей отделением онкологии, заведующей кафедрой акушерства и гинекологии Академии постдипломного образования Федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства» Кедровой Анны Генриховны на диссертацию Гавриш Юлии Евгеньевны «Клинико-морфологическая характеристика и прогноз рака эндометрия у пациенток старше 70 лет», представленную к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности: 3.1.6 Онкология, лучевая терапия.

Актуальность исследования

Рак эндометрия является одним из наиболее распространенных злокачественных новообразований женских половых органов, характеризующийся неуклонным ростом не только в России, но и во всем мире, что связано с увеличением средней продолжительности жизни населения, приводящей к росту числа онкологических заболеваний в его структуре, представляя собой значимую медицинскую и социальную проблему. При этом большинство клинических исследований по оптимальным методам лечения ведутся в группах больных до 70 лет, больных старше этого возраста часто лечат без доказательной базы, что определяет своевременность проводимого исследования.

Вопрос возраста при лечении таких больных приобретает особую актуальность в контексте классификации рака эндометрия, основанной на молекулярно-генетических характеристиках опухоли, призванной улучшить и индивидуализировать подходы в лечении этого заболевания, с целью повышения эффективности терапии онкологических больных. В этой связи представляется интересным рассмотреть возрастные особенности карцином эндометрия с точки зрения молекулярных подгрупп, поскольку представленные на сегодняшний день исследования, проведенные в подгруппах, не стратифицированных по возрасту.

Научная новизна

Диссертационная работа отвечает критерию научной новизны. На большом клиническом материале представлены клинические и морфологические особенности злокачественных новообразований эндометрия у женщин старше 70 лет, дана оценка отдаленных результатов лечения больных, включенных в исследование.

На репрезентативной выборке образцов опухолей эндометрия, вошедших в иммуногистохимический анализ ($n = 245$), впервые продемонстрированы возрастные особенности экспрессии белков системы репарации неспаренных нуклеотидов ДНК и белка p53 в карциномах эндометрия, определен прогноз заболевания с учетом выявленных молекулярных изменений.

Научная и практическая значимость работы

Научная и практическая значимость проведенного диссертационного исследования несомненна. В работе представлена морфологическая и иммуногистохимическая характеристика рака эндометрия у больных старше 70 лет, особенности экспрессии белков системы MMR и белка p53 в опухолевом материале. В результате полученных данных показана необходимость для раннего назначения молекулярных исследований опухолей эндометрия, иммунотаргетной терапии, показавшую хорошую переносимость и эффективность у пожилых.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и заключений, сформулированных в диссертации

Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и заключений, сформулированных в диссертации, обеспечены использованием современных методик исследования, проведением корректного математического анализа, современными методами статистической обработки данных и научно обоснованной интерпретацией результатов.

Оценка содержания и оформления диссертации

Работа изложена в традиционном стиле и состоит из введения, 4 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций. Представлены перспективы дальнейшей разработки темы, списки сокращений и условных обозначений, список литературы, включающего 144 литературных источника, в том числе 29 отечественных и 115 зарубежных авторов. Диссертация изложена на 153 страницах машинописного текста, иллюстрирована 41 таблицей и 24 рисунками.

Во введении автор аргументировано обосновывает актуальность выбранного направления исследования, представляет его цель и задачи, характеризует новизну полученных результатов, их практическое значение, приводит положения, выносимые на защиту, а также представляет сведения о реализации результатов работы и ее апробации.

В первой главе приводится обзор современной литературы по изучаемой проблеме с ее критическим анализом. 70% использованных источников не позже 2020 года.

В главе «Материалы и методы» представлен дизайн исследования, критерии отбора пациенток. Подробно представлены методики морфологического и иммуногистохимического исследований, приведены критерии используемых классификаций и шкал.

Третья глава посвящена результатам собственных исследований, где представлена полная характеристика пациенток, включенных в диссертационную работу. Показано, что карциномы эндометрия в группе старше 70 лет характеризуются неблагоприятным морфологическим профилем, связанным с превалированием низкодифференцированных новообразований в их структуре, в том числе за счет доминирования неэндометриоидного гистотипа, выявляющиеся у 17,6% больных на стадии распространенного опухолевого процесса. В главе представлен анализ 5-летней выживаемости больных, включенных в исследование, с рассмотрением многих факторов прогноза, с учетом того, что старшая возрастная группа характеризуется превалированием сопутствующей патологии, прежде всего со стороны сердечно-сосудистой системы, что, несомненно, могло повлиять на показатели общей выживаемости больных. Полученные результаты демонстрируют неблагоприятный прогноз рака эндометрия для пациенток старше 70 лет, даже при локализованных формах заболевания, несмотря на отсутствие значимых различий в объеме проведенного лечения.

Также в третьей главе дана подробная иммуногистохимическая оценка,

включенных в работу, карцином эндометрия.

Представленная автором общая характеристика злокачественных новообразований эндометрия (без оценки влияния возраста) соотносится с данными других авторов, результаты которых приведены в первой главе «Обзор литературы», а именно: основную массу всех случаев составили карциномы без специфического молекулярного профиля (56,3%), характеризующиеся схожим морфологическим профилем и прогнозом с опухолями из подгруппы с дефицитом системы репарации неспаренных нуклеотидов ДНК. В отличие от опухолей из подгруппы p53abn, представленных преимущественно низкодифференцированными новообразованиями, выявляющиеся у каждой третьей пациентки на III-IV стадии, характеризующиеся неблагоприятным прогнозом, что подтверждается статистически более низкими показателями выживаемости в сравнении с двумя другими подгруппами.

Оценка возрастных особенностей карцином эндометрия с позиции иммуногистохимического анализа показала, что в старшей возрастной группе более половины всех случаев (57,8%) пришлось на новообразования с наличием молекулярных изменений, в отличие от группы 50-69 лет, где 71,8% всех случаев пришлось на опухоли без специфического молекулярного профиля.

Автором не выявлено влияния возраста на клиническое течение и отдаленные результаты лечения в подгруппе с дефицитом системы репарации неспаренных нуклеотидов ДНК.

В подгруппе без специфического молекулярного профиля оценка возрастных особенностей новообразований эндометрия, продемонстрировала неблагоприятный прогноз для женщин старше 70 лет, характеризующийся более низкими 5-летними показателями общей, скорректированной и безрецидивной выживаемости в сравнении с группой 50-69 лет, при сопоставимом объеме специализированной помощи.

В заключение третьей главы автором изучены и представлены факторы, влияющие на 5-летние показатели общей и безрецидивной выживаемости больных.

В четвертой главе представлено обсуждение результатов диссертационного исследования. Автор, проводя оценку полученных данных, сопоставляет их с данными литературы и дает научную трактовку собственного исследования.

Выводы диссертации полностью отвечают поставленным в работе задачам, логично вытекая из результатов проведенного исследования. Практические рекомендации носят обоснованный характер, конкретны и доступны для понимания.

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. Опубликовано 1 глава в монографии и 1 глава в руководстве для врачей.

В тексте диссертации присутствуют единичные опечатки и стилистические неточности, что, однако, не сказывается на общей положительной оценке представленной работы. Принципиальных возражений и замечаний по диссертации нет. Диссертация оформлена в соответствии с требованиями ВАК РФ. Работы, опубликованные по теме диссертации, отражают результаты исследования, проведенного соискателем. Содержание автореферата отражает основные положения диссертации.


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, предоставленная 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 прогностического значения экспрессии белков системы репарации неспаренных нуклеотидов ДНК и белка p53 в злокачественных опухолях эндометрия с оценкой возрастных особенностей экспрессии исследуемых маркеров.

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.

Доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии Академии последипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА, заведующий отделением онкологии ФГБУ ФНКЦ ФМБА, Главный внештатный специалист по онкологии ФМБА, Лауреат Премии Правительства РФ (14.01.12. Онкология)



_____/Кедрова Анна Генриховна/

«25» апреля 2024 г.

Подпись д.м.н. Кедровой А.Г. «заверяю»

Зам. генерального директора
по научной работе и медицинским технологиям
ФГБУ ФНКЦ ФМБА
к.м.н.





_____/Смирнов Александр Вячеславович/

Федеральное государственное бюджетное учреждение "Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства"
Россия, 115682, г. Москва, Ореховый бульвар, д.28 Тел: +7 (495) 145 60 54
E-mail: info@fnkc-fmba.ru