

## **ОТЗЫВ**

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора кафедры онкологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет» **Протасовой Анны Эдуардовны** 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**

В 2022 году в России было зарегистрировано более 600 тысяч новых случаев злокачественных новообразований, что на 7.6% выше прошлого года. В ближайшем будущем прогнозируется дальнейший рост новых случаев онкологических заболеваний за счет продолжающегося старения населения и пандемии ожирения.

Максимальные показатели заболеваемости злокачественными новообразованиями в России в 2022 году в структуре женского населения наблюдались в возрастных группах старше 65 лет. Рак эндометрия, по-прежнему, занимает устойчивое третье место среди онкологических заболеваний, уступая раку молочной железы и опухолям кожи.

В этой связи изучение факторов, оказывающих влияние на прогноз рака эндометрия среди пациенток старших возрастных групп, представляется своевременным и актуальным, особенно с позиции новых знаний о молекулярно-генетических подтипах эндометриального рака, поскольку большая часть исследований, посвященных оценке возрастных особенностей злокачественных опухолей эндометрия, направлены на изучение хирургических аспектов лечения (выбор оптимального доступа и объема хирургического лечения, анестезиологического пособия).

### **Научная новизна**

В ходе диссертационного исследования автором представлены клинические, морфологические характеристики злокачественных новообразований эндометрия и отдаленные результаты лечения в группе пациенток старше 70 лет.

Диссертантом впервые продемонстрированы возрастные особенности экспрессии белков системы репарации неспаренных нуклеотидов ДНК (MMR) и белка p53 в опухолевом материале, и их влияние на отдаленные результаты лечения.

## **Научная и практическая значимость работы**

В результате проведенной диссертационной работы продемонстрированы клинико-морфологические особенности опухолей эндометрия у женщин старше 70 лет, представлена иммуногистохимическая характеристика карцином эндометрия, выявлены возрастные особенности экспрессии белков системы MMR и белка p53 в опухолях эндометрия. Выделены факторы неблагоприятного прогноза заболевания, влияющие на показатели 5-летней безрецидивной и общей выживаемости.

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

Все научные положения, выводы и практические рекомендации диссертации аргументированы и обоснованы. Достоверность результатов, полученных в ходе диссертационного исследования, подтверждается репрезентативной выборкой больных ( $n = 309$ ) и образцов карцином эндометрия, подвергшихся иммуногистохимическому анализу ( $n = 245$ ). Статистическая обработка данных проведена с использованием прикладных программ Microsoft Office 2019 г. для работы с электронными таблицами, IBM SPSS statistics v.27, SAS JMP (версия 17) и MedCalc (версия 20.104). Результаты исследования, полученные Гавриш Ю.Е., проанализированы в полной мере. Достаточный материал, современные методы статистического анализа, позволили автору сделать аргументированные выводы и сформулировать практические рекомендации.

## **Оценка содержания и оформления диссертации**

Представленная диссертация построена по традиционному плану, изложена на 153 страницах машинописного текста, состоит из введения, 4 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы, включающего 144 литературных источника, в том числе 29 отечественных и 115 зарубежных авторов. В диссертации приведена 41 таблица и 24 рисунка, наглядно представляющих результаты исследования.

В *первой главе (обзор литературы)* представлен подробный анализ современных данных о демографической ситуации и распространённости злокачественных новообразований, эпидемиологии и классификации рака эндометрия с учетом

возрастных особенностей опухолей.

Во введении автор отражает актуальность исследования, цель и задачи диссертационной работы. Представлена новизна полученных результатов, их практическая значимость, положения, выносимые на защиту, а также сведения о ее апробации.

*Вторая глава* содержит критерии включения и исключения, согласно которым проводился набор пациенток, общую характеристику пациенток и дизайн исследования. Приведены критерии используемых классификаций и шкал, описаны методики морфологического и иммуногистохимического исследований. Отдельного внимания заслуживает большой объем клинического материала. В исследование включено 309 пациенток двух возрастных групп (1-я группа, группа сравнения): 50-69 лет,  $n = 150$ ; 2-я группа: 70 лет и старше,  $n = 159$ ). Иммуногистохимический анализ выполнен на 245 образцах опухолей эндометрия. Описание материала и методов работы представлено грамотно и четко. Стоит отметить, что автором использованы современные статистические методы обработки результатов.

*Третья глава* посвящена результатам собственных исследований.

На первом этапе автором представлена клиническая характеристика пациенток. Ведущим симптомом заболевания в обеих возрастных группах явились кровянистые выделения из половых путей на фоне постменопаузы ( $p = 0,778$ ), что заставляло пациенток своевременно обратиться за медицинской помощью, в связи с чем, не обнаружено значимых различий во времени от появления первых жалоб до начала специального лечения ( $p = 0,701$ ). Соматический анамнез пациенток старше 70 лет оказался статистически хуже за счет заболеваний сердечно-сосудистой, мочевыделительной систем и патологии желудочно-кишечного тракта, что привело к более высокому показателю индекса коморбидности Charlson ( $p < 0,001$ ). Анализ наследственного анамнеза по заболеваниям злокачественными новообразованиями не выявил значимых различий между группами.

Представлены морфологические особенности карцином эндометрия и распространенность патологического процесса в группе больных старше 70 лет. В старшей возрастной группе частота встречаемости опухолей high-grade была выше - 27,2% против 12% в группе сравнения ( $p < 0,001$ ). Неэндометриоидный гистотип эндометриального рака также чаще выявлялся в старшей возрастной группе - 16,98% против 4,7% в группе 50-69 лет ( $p = 0,005$ ). У каждой пятой пациентки в группе старше 70 лет заболевание было диагностировано на стадии распространенного опухолевого

процесса, тогда как в группе сравнения частота распространенных форм составила 1 случай на 14 пациенток ( $p = 0,003$ ).

Автором показан неблагоприятный прогноз заболевания среди лиц старше 70 лет, характеризующийся статистически более низкими показателями 5-летней общей, скорректированной и безрецидивной выживаемости (даже при I-II стадиях заболевания), несмотря на то, что изучаемые возрастные группы, были сопоставимы по объему проведенного лечения.

На втором этапе диссертационного исследования автором представлена подробная иммуногистохимическая характеристика новообразований эндометрия, включенных в анализ с оценкой экспрессии белков системы MMR и белка p53 в опухолевом материале ( $n = 245$ ). В результате чего было выделено три подгруппы с учетом молекулярных изменений: 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.

По данным иммуногистохимического исследования всех опухолей, включенных в работу, большую часть карцином эндометрия составили опухоли без специфического молекулярного профиля - 56,3% (138/245). Опухоли из подгрупп dMMR и pMMR/p53wt продемонстрировали схожие морфологические характеристики (чаще эндометриоидный гистотип, с превалированием карцином low-grade, I-II стадии опухолевого процесса).

В противоположность, новообразования из подгруппы p53abn характеризовались превалированием опухолей high-grade (84,2%). Частота встречаемости неэндометриального рака составила 68,5%. В трети случаев заболевания было диагностировано на III-IV стадии по FIGO, что, несомненно, повлияло на статистически более низкие показатели 5-летней общей, скорректированной и безрецидивной выживаемости в сравнении с двумя другими изучаемыми подгруппами. Следует подчеркнуть, что 17 из 19 случаев в данной подгруппе пришлось на пациенток старше 70 лет.

Проведен анализ результатов иммуногистохимического исследования с учетом возрастной группы. Каждая молекулярная подгруппа была разделена с учетом возрастного фактора.

dMMR,  $n = 88$ : ( $n_{50-69 \text{ лет}} = 31$ ,  $n_{\geq 70 \text{ лет}} = 57$ );

p53abn,  $n = 19$ : ( $n_{50-69 \text{ лет}} = 2$ ,  $n_{\geq 70 \text{ лет}} = 17$ );

pMMR/p53wt,  $n = 138$ : ( $n_{50-69 \text{ лет}} = 84$ ,  $n_{\geq 70 \text{ лет}} = 54$ ).

В группе старше 70 лет более половины всех случаев (57,8%) пришлось на новообразования с наличием молекулярных изменений – dMMR (44,5%) и p53abn (13,3%). В группе сравнения большее число всех случаев (71,8%) пришлось на подгруппу pMMR/p53wt,  $p < 0,001$ .

Изучение возрастных особенностей карцином эндометрия внутри молекулярных подгрупп не выявило влияния возраста на клиническое течение и отдаленные результаты лечения в подгруппе dMMR. В обеих возрастных группах опухоли эндометрия были представлены главным образом эндометриодным гистотипом ( $p = 0,628$ ), с преобладанием новообразований low-grade ( $p = 0,171$ ), выявляющиеся в большинстве случаев на I-II стадиях ( $p = 0,425$ ). При оценке показателей 5-летней общей, скорректированной и безрецидивной выживаемости, не выявлено значимых различий между изучаемыми возрастными группами.

Оценка возрастных особенностей новообразований эндометрия внутри подгруппы pMMR/p53wt продемонстрировала, что в изучаемых возрастных группах преобладали эндометриодные новообразования ( $p = 0,119$ ). Частота встречаемости карцином high-grade и опухолей с глубокой инвазией в миометрий была выше в группе старше 70 лет – 22,3% и 44,4% против 4,8% и 26,2% соответственно в группе сравнения ( $p = 0,002$  и  $p = 0,041$ ). В обеих возрастных группах рак эндометрия был диагностирован преимущественно на стадии локализованного процесса ( $p = 0,257$ ).

Несмотря на то, что карциномы из подгрупп dMMR и pMMR/p53wt характеризовались схожим морфологическим профилем и прогнозом, включение в статистический анализ фактора возраста в подгруппе pMMR/p53wt, продемонстрировало худший прогноз в группе старше 70 лет, несмотря на сопоставимый объем проведенного лечения. Показатели 5-летней общей, скорректированной и безрецидивной выживаемости больных в старшей возрастной группе оказались статистически ниже, чем в группе сравнения.

На третьем этапе представлены результаты анализа данных, влияющих на показатели 5-летней безрецидивной и общей выживаемости больных.

*В четвертой* главе обсуждены полученные результаты, сформулированы выводы, проведено их сопоставление с данными литературы.

Выводы диссертации логично вытекают из результатов проведенного исследования и полностью отвечают поставленным задачам. Практические рекомендации носят обоснованный характер.

Цель исследования и его задачи полностью выполнены в ходе работы.

По теме диссертации 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.

Диссертация не лишена технических недочетов, что, не сказывается на общей положительной оценке представленной работы. Принципиальных замечаний по диссертации нет. Диссертация оформлена в соответствии с требованиями ВАК РФ. Работы, опубликованные по теме диссертации, полностью отражают результаты исследования, проведенного соискателем. Содержание автореферата соответствует основным положениям диссертации.

Для более правильного понимания некоторых аспектов работы считаю необходимым задать автору следующие вопросы:

1. Почему в иммуногистохимический анализ вошло 245 образцов опухолей эндометрия, а не 309, в соответствие с количеством пациенток, включенных в исследование?

2. Считаете ли Вы необходимым оценку экспрессии белков системы MMR и белка p53 в опухолевом материале всем пациенткам или только в группе старше 70 лет? Может ли это изменить тактику ведения больных?

### **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 современной онкологии - выявление клинических и морфологических особенностей рака эндометрия у пациенток старше 70 лет с учетом выявленных молекулярных изменений в карциномах эндометрия. 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

