

Отзыв

члена диссертационного совета, доктора медицинских наук
Комличенко Эдуарда Владимировича на работу Собивчак Марии Сергеевны
«Клинико-морфологические особенности злокачественной трансформации
гиперпластических процессов эндометрия», представленную на соискание
ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.6 -
Онкология, лучевая терапия.

Актуальность проблемы. Актуальность диссертационного исследования обусловлена высокой частотой встречаемости гиперпластических процессов эндометрия среди женского населения. По существующим данным в развитых странах насчитывается порядка 200 000 новых случаев эндометриальной гиперплазии ежегодно. Более того одна из форм гиперплазии несет в себе большой потенциал злокачественности. Риски перехода атипичической гиперплазии в рак составляют порядка 60%. При этом существуют трудности диагностики данной патологии, так как нет четких морфологических критериев диагноза, зачастую они носят субъективный характер. Согласно современным исследованиям молекулярные маркеры имеют большую перспективу для диагностики предракового заболевания эндометрия и даже для оценки прогноза возможной малигнизации. Однако до сих пор нет четких показаний и надежной панели иммуногистохимических маркеров для использования в рутинной практике врача. А корректная постановка диагноза предрака эндометрия и выявления предикторов малигнизации так необходимы для профилактики развития эндометриального рака, особенно у молодых женщин с нереализованным репродуктивным потенциалом.

Цель исследования, поставленная автором, правомерна, четко сформулирована и состоит в выявлении клинико-морфологических и молекулярных предикторов злокачественной трансформации эндометриальной гиперплазии. Из поставленной цели логично вытекают

задачи научной работы, которые были решены на высоком методологическом уровне с применением высокоинформативных и современных методов исследования.

Научная новизна и практическая значимость исследования.

Теоретическая и практическая значимость данного научного исследования не вызывает сомнений. Автору удалось проанализировать значительную группу пациенток, и впервые выявить распространенность эндометриоидной интраэпителиальной неоплазии в выборке 818 женщин. Таких данных среди российских публикаций нет, так как этот термин и критерии диагноза введены только с 2014 года.

Далее автор изучает молекулярные особенности доброкачественной, атипическая эндометриальной гиперплазии и эндометриального рака и устанавливает общие закономерности для каждой группы. До этого не было исследований по изучению иммуногистохимической панели с таким набором маркеров: ARID1A, PTEN, β -катенин, PAX2, PDL1, с определением MSI/MMR статуса (MSH6, PMS2, MLH1, MLH6), индекса пролиферации (Ki-67) и рецепторного профиля (экспрессия рецепторов стероидных гормонов – Eг и Pr). Впервые диссертанту удалось установить молекулярную последовательность канцерогенеза и доказать, что раньше всего происходит выпадение экспрессии генов PAX 2 и PTEN, все остальные события происходят позже.

Практическая часть работы выражается в выведении рекомендации по применению выбранной иммуногистохимической панели у пациенток с подозрением на гиперпластические процессы эндометрия. Так автором подтверждена надежность иммуногистохимического исследования PAX2 для дифференциальной диагностики атипической эндометриальной гиперплазии, которая сейчас является очень сложным морфологическим диагнозом. Более того исследователь оценивал и прогностическую значимость маркеров путем

наблюдением за пациентками в течение 3-5 лет после постановки диагноза, оценены прогрессирование заболевания и выживаемость пациенток, однако, в этом аспекте закономерности пока не установлены. Это дает возможность дальше продолжать исследование, увеличивать период наблюдения за пациентками и расширять панель маркеров.

Обоснованность и достоверность результатов исследования.

Достаточная выборка пациентов, подробно описанный массив клинико-anamнестических данных, результатов первичного морфологического исследования и пересмотра гистологических препаратов, оценка иммуногистохимической панели, состоящей из 12 маркеров, данные о наблюдении за пациентами в течение 3-5 лет после постановки диагноза, их адекватная статистическая обработка и аргументированный обобщающий анализ позволяют считать результаты диссертационной работы достоверными, а выносимые на защиту положения, выводы и практические рекомендации достаточно обоснованными.

Структура и оформление диссертации.

Материалы диссертации изложены на 137 страницах машинописного текста и состоят из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов собственных исследований и их обсуждения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 24 отечественных и 176 зарубежных источников. Работа иллюстрирована 12 таблицами и 34 рисунками.

Данный объем диссертации считаю достаточным для кандидатской диссертации. Объем и структура диссертации позволили автору полностью изложить суть своей работы, отразить современные представления в российской и зарубежной литературе по проблематике исследования, доступно и понятно описать методологию исследования, грамотно изложить полученные результаты вместе со статистическими выкладками и в полном

объеме написать выводы, заключения и практические рекомендации. Особенно хочется отменить фотографии гистологических препаратов, они очень украшают данную работу.

Личный вклад соискателя и наиболее значимые результаты.

В результате проведенного исследования соискателем был сформирован ряд важных положений, которые сводятся к следующему: наиболее значимыми клиническими факторами риска развития атипичной эндометриальной гиперплазии и эндометриального рака являются возраст и период старения женской репродуктивной системы, коморбидный фон; среди важных молекулярных особенностей отмечено, что эндометриоидная интраэпителиальная неоплазия имеет сходный молекулярный профиль с эндометриоидным раком эндометрия и характеризуется потерей экспрессии PAX2 и PTEN. Доброкачественная гиперплазия эндометрия отличается крайне низкой частотой молекулярных изменений.

По теме диссертации опубликовано 9 печатных работ, в том числе 5 статей в рецензируемых научных журналах и изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации, а также в двух журналах, входящим в реферативную базу Scopus.

Диссертация написана грамотным языком, видна большая самостоятельная работа автора, который был крайне вовлечен и заинтересован полученными результатами.

Значение для науки и практики, на мой взгляд, бесспорны.

Добавление иммуногистохимических маркеров в частности PAX2 должны быть внедрены в практику для определения у пациенток с высокими рисками эндометриальной малигнизации.

С учетом всего вышесказанного полагаю:

Содержание диссертации Собивчак Марии Сергеевны на тему: «Клинико-морфологические особенности злокачественной трансформации гиперпластических процессов эндометрия», соответствует специальности 3.1.6 - Онкология, лучевая терапия;

Диссертация является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научной задачи, имеющей значение для развития медицинской отрасли знаний;

Нарушений пунктов 9, 11 Порядка присуждения Санкт-Петербургским государственным университетом ученой степени кандидата наук мною не установлено;

Диссертация соответствует критериям, которым должны отвечать диссертации на соискание ученой степени кандидата наук, установленным приказом от 19.11.2021 № 11181/1 «О порядке присуждения ученых степеней в Санкт-Петербургском государственном университете» и рекомендована к защите в СПбГУ.

Член диссертационного совета
Доктор медицинских наук,
доцент кафедры Акушерства,
гинекологии и репродуктологии
Санкт-Петербургского Государственного университета

Э.В. Комличенко

« » _____ 2023 г.

Подпись д.м.н., профессора Э.В. Комличенко заверяю:

Ученый секретарь
ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова»
Минздрава России,
доктор медицинских наук, профессор



А.О. Недошивин

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России).

Адрес: 197341, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2; +7 (812) 670-44-38
fmrc@almazovcentre.ru, оф.сайт: <https://www.almazovcentre.ru>