

## Отзыв

члена диссертационного совета, доктора медицинских наук Умаровой Саиды Гайратовны 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 ТЕМЫ ДИССЕРТАЦИОННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ.

Вопросы эндометриального канцерогенеза на сегодняшний день остаются актуальными. Традиционно считается, что в основе патогенеза рака эндометрия лежит гиперэстрогемия, и эндометриальная клетка последовательно переходит от состояния гиперплазии до атипии под воздействие избыточного действия эстрогенов. В последние годы постоянно появляются новые данные, касающиеся вопросов эндометриального канцерогенеза и рассматривающие роль накопления различных генетических повреждений, приводящих к нарушениям регуляции клеточного цикла и клеточной атипии. А поскольку эндометриальный рак частая патология, в том числе встречается и у женщин репродуктивного возраста, крайне актуальным является поиск предикторов злокачественной трансформации гиперплазии эндометрия. Это обеспечит возможность индивидуальной оценки рисков развития рака эндометрия из эндометриальной гиперплазии и подбора персонализированной тактике ведения.

Автор ставит перед собой цель поиска клинических, морфологических и молекулярных предикторов эндометриальной малигнизации на основании изучения и анализа жалоб, анамнеза, возраста, этапа старения репродуктивной системы, коморбидного фона пациенток, результатов их гистологического заключения, а также на основании пересмотра морфологический препаратов и проведении иммуногистохимического исследования панели маркеров: ARID1A, PTEN,  $\beta$ -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).

## НАУЧНАЯ НОВИЗНА ИССЛЕДОВАНИЯ

Научная новизна исследования заключается в выбранной панели иммуногистохимических маркеров, которые по современным данным являются наиболее перспективными в качестве предикторов злокачественной эндометриальной трансформации. На сегодняшний день не существует объективных маркеров динамики развития эндометриальной гиперплазии в сторону обратного развития процесса или в сторону прогрессирования в аденокарциному.

Автор исследования изучает не только диагностическую, но и прогностическую роли данных маркеров и пытается установить молекулярные особенности доброкачественной и атипической гиперплазии эндометрия и эндометриоидного рака эндометрия. Тем самым исследователь выявляет молекулярные механизмы канцерогенеза, и впервые подтверждает самые ранние события, а именно потеря ядерной экспрессии PAX 2 и PTEN.

Так же впервые определена распространённость эндометриоидной интраэпителиальной неоплазии в обширной группе женщин с подозрением на гиперпластические процессы эндометрия. На сегодняшний день в мировой литературе мало эпидемиологических данных о заболеваемости предраком эндометрия. Это связано с недавним внедрением новой классификационной системы гиперпластических процессов эндометрия ВОЗ в 2014 году

## НАУЧНАЯ И ПРАКТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ РАБОТЫ

Научная и практическая значимость диссертационного исследования не вызывает сомнений.



Внесен вклад в изучение механизмов эндометриального канцерогенеза, установлены ранние молекулярные события, которые происходят при развитии атипии в эндометриальных клетках.

Для практической медицины разработаны рекомендации по использованию конкретных иммуногистохимических маркеров у пациенток со значимыми факторами риска развития эндометриальной неоплазии. В своей работе автор выявил клинические факторы риска, которые наиболее достоверно повышают риск злокачественной трансформации эндометриальной гиперплазии. Это помогло сформировать группы женщин высокого риска по развитию рака эндометрия и вывести показания для их более углубленного обследования, которое должно включать не только, гистологическую оценку препаратов эндометрия, но и иммуногистохимическое исследование. А именно оценку таких маркеров, PAX2, PTEN, ARID1A,  $\beta$ -катенина, индекса Ki-67, PMS2 и MLH1.

#### ОБОСНОВАННОСТЬ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Достоверность полученных результатов обусловлена достаточной выборкой исследуемых пациенток: сравнивались три равные группы женщин с различной патологией эндометрия. Всего выборка составила 107 пациенток. Такое количество позволяет провести обстоятельный анализ и получить статистически достоверные результаты, даже с учетом того, что атипическая гиперплазия эндометрия редко встречающееся заболевание.

Окончательный патоморфологический диагноз установлен после пересмотра гистологических препаратов в специализированной онкологической патоморфологической лаборатории и оценены врачом экспертом в области онкогинекологии. Это позволяет исключить ошибки диагностики. Иммуногистохимические исследования выполнены в той же лаборатории под



контролем специалистов патоморфологов, что также свидетельствует о надежности результатов.

По ходу исследования осуществлялся контроль пациенток в течение 3-5 лет с момента установления диагноза для выявления возможного прогрессирования заболевания в атипическую гиперплазию эндометрия или аденокарциному и отслеживания 3 или 5-летней выживаемости. Что также доказывает возможность достоверной оценки прогностической значимости маркеров.

Для статистической обработки данных использовались современные методы статистического анализа. Выбранный р-критерий достоверности меньше 0,05 подходит для проведения медицинских исследований для верификации надежности полученных результатов.

#### ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДИССЕРТАЦИОННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Структура и объем научной работы соответствует стандартам оформления кандидатской диссертации. Текст выверен, логически продуман, не содержит смысловых неточностей.

Диссертационная работа представлена на 137 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов собственных исследований и их обсуждения, выводов, практических рекомендаций. Отдельно хочется отметить объемный список литературы, которые содержит 200 ссылок на современные источники по исследуемой теме. Так же стоит подчеркнуть прекрасный иллюстрационный материал, который гармонично дополняет данный труд и еще раз убеждает в большой и качественно проделанной работе.

Более того по теме исследования автором написано 9 работ, 5 из которых опубликованы в журналах ВАК и журналах с международным индексированием. Так же имеются выступления на конференциях молодых ученых и напечатанные научные тезисы.

Общее впечатление от диссертации положительное, видна самостоятельная и заинтересованная работа автора. Результаты исследования доказательны и могут быть внедрены в клиническую практику врача для улучшения диагностического поиска при подозрении на эндометриальную малигнизацию.

**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,  
профессор кафедры онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии  
Таджикского государственного медицинского  
университета имени Абуали ибни Сино

Умарова Саида Гайратовна (Saida G. Umarova)

Дата

14. XI 2023



Имзори/подпись	Умаровой С.Г.
ТАСДИҚ МЕНАМОЯМ/ЗАВЕРЯЮ	
САРДОРИ БАХШИ КАДРИИ ҒРК	
НАЧАЛЬНИК ОТДЕЛА КАДРОВ УЗК	
" 14 "	11 2023 г.