

## ОТЗЫВ

члена диссертационного совета, доктора медицинских наук Урманчеевой Адилии Феттеховны 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:** рак тела матки самая частая злокачественная опухоль женских половых органов в развитых странах после рака молочной железы и 2-ая по частоте после рака шейки матки в мире Эндометриоидный рак эндометрия, которому посвящено данное диссертационное исследование, составляет 80% от всех гистологических подтипов рака тела матки.

Морфологическим предраком этого заболевания является атипичная гиперплазия эндометрия, риски ее злокачественного перехода достигают 80%. На сегодняшний день нет единых представлений о механизмах злокачественной трансформации гиперплазии эндометрия, нет достоверных клинических, морфологических или молекулярных предикторов малигнизации. Целью данного научного исследования и является изучение механизмов и возможных маркеров возникновения клеточной атипии.

Актуальность темы обусловлена также исследованием иммуногистохимических показателей, которые отражают молекулярный профиль клетки, и считаются крайне перспективными в отношении прогноза развития опухолевого процесса. Однако не хватает научных данных, чтобы внедрить их в клиническую практику. Поэтому одной из задач, поставленной автором, является установить значимость работы выбранных генов в процессе эндометриального канцерогенеза и разработать практические рекомендации для использования иммуногистохимических маркеров у пациенток с подозрением на гиперпластические и неопластические заболевания эндометрия.

## **Научная новизна и практическая значимость исследования:**

Работа обладает высокой степенью научной новизны. Впервые установлена частота встречаемости эндометриоидной интраэпителиальной гиперплазии у женщин с подозрением на гиперпластические процессы эндометрия. Этот термин и критерии его диагноза утверждены ВОЗ лишь в 2014 году, а основная часть зарубежных эпидемиологических работ выполнена раньше, работы российских авторов датируются 1970 гг. Поэтому, считаю, что приведенные данные вносят большой вклад в науку и дают представление о заболеваемости предраком эндометрия в российской популяции.

Впервые установлены молекулярные особенности трех заболеваний, которые, как считалось раньше, развиваются последовательно: доброкачественная эндометриальная гиперплазия, атипичская эндометриальная гиперплазия и эндометриоидный рак эндометрия.

Полученные данные, во-первых, выявили, нарушение работы каких генов происходит раньше всего в процессе канцерогенеза, а, во-вторых, еще раз подчеркнули сходные молекулярные особенности эндометриоидной интраэпителиальной неоплазии и эндометриоидной аденокарциномы эндометрия.

Интересным аспектом данной работы стала оценка прогностической значимости ИГХ маркеров. Проводилось наблюдение за пациентками в течение 3-5 лет от момента установки диагноза с попыткой выявить связь между прогрессированием заболевания от доброкачественной до атипичской формы гиперплазии эндометрия и рака эндометрия и молекулярным статусом клеток. Однако объективных результатов не удалось получить, что говорит о необходимости продолжения исследования.

Впервые доказана диагностическая значимость такие маркеров, как PAX 2, PTEN, ARID1a, MSI/MMR в дифференциальной диагностике разных форм гиперплазии эндометрия и эндометриоидного рака.

Большой практический вклад имеют установленные критерии по использованию конкретных иммуногистохимических маркеров у пациенток, которые входят в группу риска по развитию предрака и рака эндометрия. Клинические факторы риска развития эндометриальной атипии также подтверждены автором исследования.

Практические рекомендации актуальны для врача онколога, гинеколога, патоморфолога и позволяют с большой точностью установить диагноз предрака и рака эндометрия и исключить наличие сосуществующего рака эндометрия у пациенток с атипичной эндометриальной гиперплазии, который встречается в 50% случаев.

### **Обоснованность и достоверность полученных результатов.**

Работу отличает четкий, последовательный и структурированный дизайн исследования, высокий методический уровень поставленных задач, полученные результаты соответствуют поставленной цели и задачи. Представленные данные приведены в достаточном объеме. Представлен детально описанный массив клинико-анамнестических данных, а также данных полученных после гистологического пересмотра и иммуногистохимического исследования, их адекватная статистическая обработка позволяет считать результаты достоверными, а основные положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации достаточно обоснованными.

### **Структура и содержание работы.**

Диссертация написана в традиционном стиле и соответствует стандартам ГОСТ. Структура исследования состоит из введения, где автором подчеркнута актуальность исследования и уточнены нерешенные проблемы по теме диссертации; очень подробного и полного обзора литературы, включившего и исторические и современные представления о эндометриальной гиперплазии и рисках ее малигнизации. Дизайн

исследования и методы статистического анализа представлены в главе «Материалы и методы». Собственные результаты описаны в третьей главе и содержат не только логически построенные текстовые выкладки, но и таблицы и иллюстрации гистологических микропрепаратов, которые так наглядно показывают результаты большой проделанной работы. В главе «Обсуждение полученных результатов» автором доходчиво и подробно проанализированы полученные данные, подчеркнуты наиболее значимые результаты. Особенно интересно было ознакомиться с результатами наблюдения за пациентками, где оценивалось прогрессирование заболевания и узнать, почему не удалось выявить прогностическое значение иммуногистохимических маркеров. Заключение, выводы и практические рекомендации носят большую теоретическую и практическую значимость, логически продуманны и полностью соответствуют целям и задачам, поставленным в диссертации.

#### **Личный вклад диссертанта и наиболее значимые результаты.**

Во всей работе чувствуется самостоятельная работа автора, его большая заинтересованность в полученных результатах. Соискателем написано 9 печатных работ по тематике диссертации, так же результаты исследования доложены на научно-практической конференции для молодых ученых.

Наиболее значимые результаты имеют прикладной характер - доказывают высокую диагностическую роль иммуногистохимических маркеров, таких как PAX2, PTEN, *ARID1A*,  $\beta$ -катенина, индекса Ki-67, PMS2 и MLH1 и уточняют показания для их применения в диагностике доброкачественных, предраковых и злокачественных заболеваний эндометрия.

**С учетом всего вышесказанного полагаю:**

Содержание диссертации Собивчак Марии Сергеевны на тему: «Клинико-морфологические особенности злокачественной трансформации

