

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА Д 208.116.01, созданного на базе ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова» Минздрава России по диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от 30 июня 2020 г. № 9

О присуждении Чам Карине Гургеновне, гражданке России, ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация «Оценка диагностической и прогностической значимости микросателлитной нестабильности у больных раком эндометрия» по специальности 14.01.12 – онкология принята к защите 26 февраля 2020 г. протокол № 4 диссертационным советом Д 208.116.01 на базе ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова» Минздрава России приказ Минобрнауки РФ и Федеральной службы по надзору в сфере образования и науки от 04.11.2012 г. № 105нк-447; приказ Минобрнауки России № 222/нк от 13.03.2019 г. (197758, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, 70).

Соискатель Чам Карине Гургеновна 1983 года рождения. В 2010 г. окончила ГОУВПО «Санкт-Петербургскую государственную педиатрическую медицинскую академию Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» по специальности «лечебное дело».

В 2019 году окончила очную аспирантуру на кафедре Радиологии, онкологии и хирургии ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Служит начальником гинекологического отделения врачом-акушером-гинекологом филиала «Больница-1» Федерального казенного учреждения здравоохранения Медицинская санитарная часть -78 Федеральной службы исполнения наказаний, майор внутренней службы.

Диссертация выполнена в отделении оперативного лечения онкоурологических и онкогинекологических заболеваний ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель: доктор медицинских наук Раскин Григорий Александрович, ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, лаборатория иммуногистохимии, руководитель лаборатории.

Научный консультант: Заслуженный деятель науки РФ, доктор медицинских наук, профессор Винокуров Владимир Леонидович, ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, отдел интервенционной радиологии и оперативной хирургии,

главный научный сотрудник.

Официальные оппоненты:

Максимов Сергей Янович - доктор медицинских наук, профессор ГБУЗ "Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)" Министерства здравоохранения Российской Федерации, онкогинекологическое отделение, заведующий отделением.

Иванцов Александр Олегович – доктор медицинских наук ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова" Министерства здравоохранения Российской Федерации, научная лаборатория морфологии опухолей, старший научный сотрудник.

Дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация – ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени акад. И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Санкт-Петербург, в своем положительном заключении, подписанным Клименко Василием Николаевичем, доктором медицинских наук, профессором кафедры онкологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени акад. И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, указала, что диссертационная работа Чам Карине Гургеновны на тему «Оценка диагностической и прогностической значимости микросателлитной нестабильности у больных раком эндометрия», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология, является завершённой научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной задачи по определению диагностической и прогностической значимости микросателлитной нестабильности у больных раком эндометрия.

По актуальности, объёму проведенного исследования, научной новизне, практической значимости и представленным результатам диссертация полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013г. (в редакции постановления Правительства Российской Федерации «О внесении изменений в Положение о порядке присуждения ученых степеней» № 335 от 21.04.2016г.; № 748 от 02.08.2016 г.; №1093 от 10.11.2017г.; № 1168 от 01.10.2018г.), предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени кандидата наук, а ее автор достоин присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук и специальности 14.01.12 – онкология.

Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем. По материалам диссертации опубликовано 8 печатных работ, из них 4 публикации в центральных рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки РФ.

Наиболее значимые работы по теме диссертации:

Чам, К.Г. Опыт применения анти-PD-1 терапии при MMR-дефицитном раке эндометрия / К.Г., Чам Г.А. Раскин, Т.Т. Андабеков, М.К. Родина, И.О.

Руткин, Д.М. Кондрачук, В.Л. Винокуров // Злокачественные опухоли. - Москва. - 2018. -С. 60-62.

В публикации впервые в отечественной онкологии представлен успешный опыт применения анти-PD-1 терапии при MMR-дефицитном раке эндометрия у пациентки с распространенной формой рака эндометрия, получавшей ранее комплексное лечение. Описанный клинический случай подтверждает необходимость исследования системы репарации неспаренных нуклеотидов ДНК при эндометриоидной аденокарциноме эндометрия. Наличие нарушений MMR могут выступать предиктивным фактором для проведения иммунотерапии. Участие автора в работе – 80%.

Чам, К.Г. Современные представления о диагностической и прогностической значимости микросателлитной нестабильности у больных раком эндометрия / К.Г. Чам, Г.А. Раскин, С.М. Гелбутовская // Современная наука. Естественные и технические науки». - Москва. - 2018. - №11. - С.200-204.

В публикации отражены современные представления о морфологической и молекулярной классификации рака тела матки, диагностике и тактике ведения данных пациенток. Представлены данные многочисленных молекулярно-генетических, морфологических и клинических исследований. Подробно описаны результаты крупных клинических исследований, изучавших влияние наличия нарушений в генах репарации неспаренных нуклеотидов ДНК (dMMR) на чувствительность и результаты проведения химиотерапии у таких больных. Участие автора в работе –80%.

Чам, К.Г. Результаты исследования диагностической и прогностической значимости микросателлитной нестабильности у больных раком эндометрия/ К.Г. Чам, Г.А. Раскин, В.Л. Винокуров// «Современная наука. Естественные и технические науки». - Москва. - 2019.-№8.- С.208-214.

В публикации впервые в отечественной онкологии определена частота встречаемости нарушений в системе репарации неспаренных нуклеотидов ДНК при эндометриоидной аденокарциноме эндометрия. Проведено сравнение наличия повреждения в генах репарации неспаренных нуклеотидов ДНК с основными клиническими и морфологическими прогностическими факторами, такими как, возраст больных, степень распространенности опухоли и степень ее дифференцировки. Участие автора в работе – 80%.

На диссертацию и автореферат поступили отзывы от:

- Петрова Семена Венедиктовича – доктора медицинских наук, заведующего лабораторией иммуногистохимической диагностики опухолей Республиканского клинического онкологического диспансера Минздрава Республики Татарстан, г. Казань;

- Лисянской Аллы Сергеевны- кандидата медицинских наук, доцента кафедры факультета постдипломного обучения ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» МЗ РФ, заместителя главного врача по онкологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им В.А. Алмазова» МЗ России, г. Санкт-Петербург;

- Николаевой Екатерины Николаевны – кандидата медицинских наук, доцента кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им И.И. Мечникова» МЗ РФ, г. Санкт-Петербург;

Отзывы положительные, замечаний не содержат.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается их известными научными разработками в области онкологии.

Максимов Сергей Янович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий онкогинекологическим отделением ГБУЗ "Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)" Министерства здравоохранения Российской Федерации, является высококвалифицированным специалистом, который много лет занимается вопросами онкогинекологии, специализируется на направлении лапароскопической хирургии в лечении рака эндометрия.

Иванцов Александр Олегович - доктор медицинских наук, старший научный сотрудник научной лаборатории морфологии опухолей ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова" Министерства здравоохранения Российской Федерации, известен своими работами в области морфологической диагностики, в особенности в отношении BRCA1- ассоциированных опухолей человека.

Ведущая организация - Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени акад. И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Санкт-Петербург, является одним из ведущих научно-практических медицинских учреждений России, которое имеет большой опыт подготовки высококвалифицированных специалистов и совершенствования методов диагностики и лечения.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненного соискателем исследования, сделан вывод о том, что диссертационная работа Чам Карине Гургеновны «Оценка диагностической и прогностической значимости микросателлитной нестабильности у больных раком эндометрия» по специальности 14.01.12 – онкология, выполненная под научным руководством д.м.н. Раскина Г.А. и научного консультанта заслуженного деятеля науки РФ, доктора медицинских наук, профессора Винокурова В.Л., является законченной самостоятельной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной для современной онкологии научно-практической задачи по совершенствованию диагностики и лечения рака эндометрия путем использования иммуногистохимических и молекулярных методов при оценке микросателлитной нестабильности больных раком эндометрия.

Новизна исследования состоит в том, что:

- впервые на достаточном объеме материала определена частота встречаемости нарушения репарации неспаренных нуклеотидов ДНК (dMMR) при эндометриоидной аденокарциноме эндометрия;

- выявлено, что при распространенных формах эндометриоидной аденокарциномы эндометрия средний возраст пациенток с выпадением экспрессии генов MSH2/MSH6 меньше, чем средний возраст больных с выпадением экспрессии PMS2/MLH1 вне зависимости от распространенности основного патологического процесса;

- установлено, что прогностически более благоприятное течение распространённой формы эндометриоидной аденокарциномы эндометрия связано с нарушением системы репарации неспаренных нуклеотидов ДНК;

- отмечено, что иммуногистохимия является более чувствительным методом в сравнении с ПЦР для отбора больных эндометриоидной аденокарциномой эндометрия, у которых высокая вероятность ответа на иммунотерапию по критерию dMMR/MSI-H.

Научная значимость заключается в том, что на основе полученных результатов предложен новый подход к оценке прогностического значения состояния генов репарации неспаренных нуклеотидов ДНК у больных эндометриоидной аденокарциномой эндометрия.

Практическое значение работы состоит в доказательстве того, что для выявления нарушений в системе репарации неспаренных нуклеотидов ДНК (dMMR) при эндометриоидной аденокарциноме эндометрия рекомендуется использовать иммуногистохимическое исследование (ИГХ) как более чувствительный метод по сравнению с полимеразной цепной реакцией (ПЦР). В старшей возрастной группе (>50 лет) для выявления dMMR при эндометриоидной аденокарциноме эндометрия возможно исследование только PMS2 и MLH1, так как дефекта MSH6 и MSH2 в данной возрастной группе не наблюдается.

Результаты работы внедрены в отделении оперативного лечения онкоурологических и онкогинекологических заболеваний ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. академика А.М. Гранова» Минздрава России.

Достоверность полученных результатов и обоснованность научных положений диссертационной работы Чам К.Г. подтверждается проведением его на достаточном количестве исследований (n=100) и корректным анализом результатов. Протоколы исследований и методы, используемые автором современны и информативны, выполнены с использованием сертифицированного диагностического оборудования последних моделей. Методический комплекс адекватен поставленным задачам. Данные, приведенные в работе являются статистически значимыми и обработаны с использованием современных методов статистики.

Автором проанализирована первичная документация 100 больных эндометриоидной аденокарциномой эндометрия, проведено 100 иммуногистохимических и молекулярных исследований послеоперационного материала, методично проанализированы выделенные группы пациенток с локальными и распространенными формами рака эндометрия, включенных в исследование. В проведении аналитического обзора литературы, выполнении ретроспективного анализа медицинской документации, проведении анализа результатов морфологического и иммуногистохимического исследований изучаемой группы автор участвовал лично в качестве врача-онколога. Анализ и статистическая обработка полученных результатов, написание диссертации выполнены автором лично.

