

Отзыв

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Максимова Сергея Яновича, на диссертацию Чам Карине Гургеновны «Оценка диагностической и прогностической значимости микросателлитной нестабильности у больных раком эндометрия», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности: 14.01.12 – онкология.

Актуальность темы диссертации

Рак тела матки представляет собой большую клиническую и социально-экономическую проблему, являясь одним из самых распространенных онкологических заболеваний женских гениталий. Во многих странах мира, в том числе и в России, заболеваемость РТМ за последние годы приобрела тенденцию к росту. Кроме того, вызывают беспокойство постепенное возрастание частоты выявления местнораспространенных форм, а результаты лечения подобных больных во многих регионах остаются неудовлетворительными.

Основной патогенетической классификацией злокачественных опухолей эндометрия в настоящее время является так называемая дуалистическая модель, предложенная J. Bokhman еще в 1983 г., которая разделяет рак эндометрия на два типа. Тип I – как правило, эндометриоидные опухоли, ассоциированные с воздействием эстрогенов, возникающие на фоне гиперплазии эндометрия. Тип II – опухоли представлены неэндометриоидными, низкодифференцированными, морфологически – серозными или светлоклеточными карциномами, как правило, развивающимися на фоне атрофии эндометрия.

Важное практическое значение имеет определение клеточного состава опухолей. Для прогноза и определения тактики лечения в клинической практике активно используется Международная гистологическая классификация, которая детализирует морфологическую структуру, определяющую степень злокачественности опухоли. Однако, в настоящее

время становятся актуальными данные по иммуногистохимическому и/или мутационному профилю. Внедрение классификаций, основанных на молекулярных характеристиках опухолей, позволяют разрабатывать индивидуальные схемы лечения и повышать эффективность терапии онкологических больных.

Вопрос влияния микросателлитной нестабильности при раке эндометрия на прогноз заболевания и чувствительность к химиотерапии в Российской Федерации не изучен, что определяет актуальность и важность диссертационного исследования Чам К.Г. для науки и практической медицины.

Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Автор максимально полно отразил современное состояние вопроса, четко обосновав необходимость проведения данного диссертационного исследования. Работа выполнена на высоком методическом уровне, отличается новизной и практической значимостью результатов. Достоверность полученных диссертантом научных результатов основана на анализе репрезентативного ретроспективного клинического материала, что обеспечило всестороннюю реализацию поставленных задач. Основные положения и выводы диссертации стали результатом научного обобщения и глубокого анализа клинических и морфологических данных, касающихся 100 больных эндометриоидной аденокарциномой эндометрия. Автором использованы современные статистические методы исследования, с помощью которых оценены все результаты диссертационной работы.

Несомненным достоинством работы является то, что автором определена частота встречаемости повреждения в генах репарации неспаренных нуклеотидов ДНК при эндометриоидной аденокарциноме эндометрия и представлено сравнение наличия повреждения в генах репарации неспаренных нуклеотидов ДНК с основными прогностическими

факторами (возрастом больных, степенью распространенностью опухоли и степенью ее дифференцировки). Оценены показатели общей выживаемости в группах пациенток с наличием или отсутствием повреждения в генах репарации неспаренных нуклеотидов ДНК. Проведено сравнение чувствительности иммуногистохимических методов и полимеразной цепной реакции для выявления нарушения генов репарации неспаренных нуклеотидов ДНК и микросателлитной нестабильности.

Выводы диссертационной работы являются логичным завершением исследования, убедительно обоснованы и обладают большой практической значимостью.

Достоверность работы подтверждается публикацией ее результатов в 8 печатных работах, в том числе – в 4 публикациях в рецензируемых ВАК научных изданиях, достаточно отражающих содержание диссертации.

Научная новизна исследования.

Практическая и теоретическая значимость работы.

Представленная диссертационная работа характеризуется новизной, которая заключается главным образом в следующем: автором впервые выявлена частота встречаемости нарушения репарации неспаренных нуклеотидов ДНК при эндометриоидной аденокарциноме эндометрия (31% случаев). Отмечено, 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 ($p < 0,05$). Впервые установлено, что прогностически более благоприятное течение распространённой формы эндометриоидной аденокарциномы эндометрия связано с нарушением системы репарации неспаренных нуклеотидов ДНК: 5-летняя общая выживаемость пациентов с dMMR составила 53,0%, а без dMMR – 32,2%, $p < 0,03$. Среднее значение времени до прогрессирования у пациенток с dMMR

составило $37,1 \pm 5,54$, а без dMMR - $19,4 \pm 1,36$ месяцев, $p < 0,05$. В ходе исследования отмечено, что иммуногистохимия является более чувствительным методом (по сравнению с ПЦР) для обследования больных эндометриоидной аденокарциномой эндометрия.

Полученные данные позволили сформулировать 6 выводов и 2 практические рекомендации. Все выводы и практические рекомендации обоснованы, в полной мере отражают результаты проведенного исследования и логично вытекают из материала исследования, соответствуют поставленной цели и задачам, для них характерна несомненная научная новизна.

Результаты диссертационного исследования используются в учебном процессе кафедры радиологии, хирургии и онкологии ФБГУ Российского научного центра радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова.

Основные положения диссертационного исследования доложены на конференции Санкт-Петербургского отделения Российского общества патологоанатомов в рамках конкурса на соискание премии имени М.М.Руднева, а также на ежегодной региональной конференции с международным участием Санкт-Петербургского городского клинического онкологического диспансера «Онкология будущего».

Оценка содержания диссертации, ее завершенность в целом, замечания по оформлению диссертации

Диссертационная работа Чам К.Г. выполнена в традиционном стиле, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, двух глав результатов собственных исследований и их обсуждения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Диссертация изложена на 113 страницах машинописного текста, содержит 19 рисунков и 22 таблицы. Библиографический список включает 23 источника на русском языке и 162 - на иностранных языках.

Изложенные данные и выводы свидетельствуют о владении автором в полном объеме современными данными о проблематике диссертации.

Во введении отражена актуальность темы исследования, поставлены цель и задачи диссертационной работы, а также положения, выносимые на защиту.

В первой главе представлен обзор литературы, включающий подробный анализ опубликованных в настоящий момент сообщений, который в полной мере позволяет погрузиться в проблематику исследования и обосновать необходимость диссертационного труда. Представлены данные многочисленных молекулярно-генетических, морфологических и клинических исследования. 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.

Вторая глава характеризует материалы и методы исследования, включает в себя описание исследуемых пациентов (всего сто случаев), а также клиничко-anamnestические и морфологические особенности выделенных групп. Исследование включило две группы пациенток: первая - с локальными формами эндометриоидной аденокарциномы, вторая - с распространенными формами. В главе описываются методы иммуногистохимического и молекулярно-генетического исследования. Описана методология статистического анализа.

В третьей главе представлены результаты собственных исследований, охарактеризована частота встречаемости нарушения генов репарации неспаренных нуклеотидов ДНК при эндометриоидной аденокарциноме эндометрия. Проведена сравнительная характеристика методов ИГХ и ПЦР в исследуемых группах. Сопоставлено наличие повреждения в MMR с основными диагностическими факторами и показателями выживаемости у пациенток с эндометриоидной аденокарциномой эндометрия. Анализ результатов показал, что нарушение системы репарации неспаренных

нуклеотидов ДНК ассоциируется с более благоприятным течением распространенных форм рака эндометрия.

В четвертой главе представлено обсуждение собственных данных, включающее сравнительный анализ результатов исследования с результатами работ, опубликованными в научной литературе. Автор подводит итог проведенной работы, обращает внимание на перспективность изучения влияния микросателлитной нестабильности на прогноз и течение рака эндометрия, а также выбора тактики ведения данных пациентов.

Выводы и практические рекомендации научно обоснованы, четко сформулированы и логически следуют из содержания исследования, полностью соответствуют поставленным целям и задачам.

Содержание автореферата соответствуют положениям, изложенным в тексте диссертационной работы. Оформление автореферата выполнено в соответствии с действующими требованиями.

Принципиальных замечаний, которые могли бы повлиять на общую положительную оценку диссертационной работы, нет.

Заключение

Диссертация Чам К.Г. «Оценка диагностической и прогностической значимости микросателлитной нестабильности у больных раком эндометрия», выполненная под руководством доктора медицинских наук Раскина Григория Александровича и при научном консультировании заслуженного деятеля наук, профессора Винокурова Владимира Леонидовича, представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности: 14.01.12 – онкология, является самостоятельной законченной научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная научная и практическая задача – определено значение состояния генов репарации неспаренных нуклеотидов ДНК при эндометриоидной аденокарциноме эндометрия.

По своей актуальности, научной новизне, объему выполненных исследований и практической значимости полученных результатов исследовательская работа полностью соответствует требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года №842, изложенного в новой редакции Постановления Правительства Федерации от 21.04.2016 года №335, от 02.08.2016 года №748 и от 01.10.2018 года №1168, предъявляемых к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология, а ее автор, Чам К.Г., заслуживает присвоения ученой степени кандидата медицинских наук.

Официальный оппонент

Заведующий гинекологическим отделением
ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический
научно-практический центр специализированных
видов медицинской помощи (онкологический)»

доктор медицинских наук, профессор

«20» мая _____ 2020 г.

+7(812)573-91-31

E-mail: nponkcentr@zdrav.spb.ru

197758, г. Санкт-Петербург, пос. Песочный,
ул. Ленинградская, д. 68, литера А.

С.Я. Максимов

Подпись проф. Максимов С.Я. заверяю
Заместитель директора Центра, к.м.н.

В.В. Егоренков

