

Отзыв

официального оппонента, доктора медицинских наук Иванцова Александра Олеговича на диссертационную работу 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 диссертационного исследования

В настоящее время рак тела матки в структуре злокачественных новообразований у женского населения Российской Федерации занимает первое место и составляет 7 % всех онкологических заболеваний. Заболеваемость раком тела матки неуклонно возрастает из-за увеличения средней продолжительности жизни, а также прогрессирующего роста количества заболеваний общества в целом.

Показатели пятилетней выживаемости больных раком тела матки достаточно высокие - 75 %. Такую продолжительность жизни пациенток раком тела матки Европейское общество медицинской онкологии объясняет эффективной ранней диагностикой заболевания. У значительной доли женщин (более 70 %) рак тела матки выявляется на I стадии, когда в опухолевый процесс ограничен только телом матки. В таких клинических ситуациях пятилетняя выживаемость достигает 90 %.

Хирургический метод лечения больных раком тела матки является основным. Объем хирургического вмешательства и послеоперационная терапия зависят от характеристик клинической картины заболевания. Гистологический тип опухоли и степень её дифференцировки учитываются врачом-онкологом при составлении индивидуального плана лечения. При этом, в настоящее время, в клиническую практику постоянно внедряются новые методики лучевой диагностики, морфологического исследования

удалённого послеоперационного материала, молекулярно-генетического анализа, инновационные подходы в хирургическом лечении рака тела матки.

Действительно, современная морфологическая классификация опухолей тела матки не всегда достаточна для определения тактики ведения пациенток с новообразованиями тела матки. Внедрение молекулярно-генетических классификаций опухолей, позволяет разрабатывать индивидуализировать лечение, приводя к достижению высокой эффективности терапии онкологических больных. Выявление микросателлитной нестабильности в опухоли, связанной с нарушением системы репарации ДНК, имеет важное прогностическое значение при раке толстой кишки и ассоциируется с более благоприятным течением заболевания.

Проблема влияния микросателлитной нестабильности при раке эндометрия на прогноз течения заболевания и чувствительность к химиотерапии является предметом современных исследований, однако, достигнутые авторами выводы часто вступают во взаимное противоречие. Результаты исследований влияния микросателлитной нестабильности при раке эндометрия на прогноз течения заболевания и чувствительность к химиотерапии, выполненных в Российской Федерации, встречено в доступной литературе не было. Частично это обусловлено отсутствием зарегистрированных протоколов лечения больных раком эндометрия с микросателлитной нестабильностью. В то же время, нарушение в системе репарации неспаренных нуклеотидов ДНК в качестве показания для иммунотерапии любой солидной опухоли зарегистрировано Министерством здравоохранения Российской Федерации в марте 2019 года.

Таким образом, актуальность данного диссертационного исследования обусловлена объективными сложностями лечения больных раком тела матки, наличием противоречивых литературных данных, отсутствием чёткого клинического алгоритма применения иммунотерапии при раке эндометрия и недостаточной изученностью ассоциаций статуса генов репарации

неспаренных нуклеотидов ДНК с продолжительностью жизни больных раком тела матки и основными прогностическими факторами течения заболевания.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и рекомендаций диссертаций

Обоснованность и достоверность научных положений диссертационной работы Чам К.Г. подтверждены достаточным количеством обследованных пациенток раком тела матки (100 наблюдений эндометриоидной аденокарциномы эндометрия, в каждом из которых проведено иммуногистохимическое исследование послеоперационного материала).

В работе выявлена частота встречаемости повреждений генов репарации неспаренных нуклеотидов ДНК у больных с эндометриоидной аденокарциномой тела матки. В основе исследования результаты сравнения наличия повреждения в генах репарации неспаренных нуклеотидов ДНК с основными клиническими и морфологическими прогностическими факторами (возраст больных, степень распространенности опухоли, степень дифференцировки). Оценивались показатели общей выживаемости в группах пациенток с наличием или отсутствием повреждения в генах репарации неспаренных нуклеотидов ДНК. Сравнивалась чувствительность методов иммуногистохимии и полимеразной цепной реакции для выявления нарушения генов репарации неспаренных нуклеотидов ДНК и микросателлитной нестабильности.

Протоколы исследования и методы, используемые автором, современны и информативны. Данные, приведенные в работе, являются статистически значимыми и обработаны с использованием современных методов статистики. Выводы отражают результаты проведенного исследования и отвечают на поставленные задачи. Практические

рекомендации, основанные на результатах проведенного исследования, могут быть использованы в клинической практике для улучшения обследования и ведения пациенток из выделенных групп.

Обоснованность и достоверность сделанных выводов и рекомендаций не вызывают сомнения, так как они базируются на результатах исследований, выполненных с использованием современных методов исследования и применением современного сертифицированного диагностического оборудования. Методический комплекс адекватен поставленным задачам.

Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций.

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 раком тела матки с и без dMMR составили $37,1 \pm 5,54$ месяцев и $19,4 \pm 1,36$ месяцев, соответственно ($p < 0,05$). В ходе исследования отмечено, что при сравнении с ПЦР, иммуногистохимический метод является более чувствительным.

Полученные результаты 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 были 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 изложена на 113 страницах, построена по традиционному плану и оформлена в соответствии с требованиями ВАК Минобрнауки РФ, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, главы собственных результатов, обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы (162 источника, из них 23 – отечественных и 139 – зарубежных авторов).

Диссертация представляет собой завершенное исследование, изложена доступным языком, содержит достаточное количество иллюстрированного

материала (19 рисунков и 22 таблицы), наглядно демонстрирующего суть и детали исследования.

По теме диссертационного исследования опубликовано восемь печатных работ, из которых четыре - в журналах, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки РФ.

Введение посвящено описанию актуальности темы, из которой следует цель работы. Задачи диссертационного исследования раскрывают поставленную цель. Научная новизна, практическая значимость, положения, выносимые на защиту, внедрение результатов и апробация научной работы четко отражены и в полной мере соответствуют требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям.

Первая глава представляет собой обзор литературы, основанный на глубоком анализе отечественных и зарубежных источников. 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.

Вторая глава посвящена материалам и методам исследования, включает в себя описание исследуемых пациентов (n=100), а также клико-анамнестические 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 исследований.

В третьей главе представлены результаты собственных исследований, установлена частота встречаемости нарушения генов репарации неспаренных нуклеотидов ДНК при эндометриоидной аденокарциноме эндометрия. Проведена сравнительная характеристика методов ИГХ и ПЦР в исследуемых группах.

Продемонстрировано сопоставление наличия повреждения в MMR с основными диагностическими факторами и показателями выживаемости у пациенток с эндометриоидной аденокарциномой эндометрия. Сравнительный анализ клинических результатов показал, что прогностически более благоприятное течение распространенной формы эндометриоидной аденокарциномы связано с нарушением системы репарации неспаренных нуклеотидов ДНК. Также выявлено, что у пациенток второй группы (без dMMR) риск развития прогрессирования достоверно выше (OR=2,02).

Автором определена статистически значимая разница в возрасте больных с выпадением экспрессии MSH2/MSH6 и PMS2/MLH1 вне зависимости от распространенности основного патологического процесса. Материал наглядно иллюстрирован большим количеством таблиц и рисунков.

В четвертой главе проведен подробный анализ и обсуждение полученных результатов. Представленные данные сопоставлены с литературными, что позволило диссертанту грамотно сформулировать выводы и практические рекомендации.

Выводы обоснованы, логически вытекают из целей и задач исследования. Практические рекомендации актуальны и обоснованы.

Оформление диссертации и автореферата соответствуют требованиям, предъявленным к диссертационным исследованиям. Автореферат оформлен в соответствии с требованиями ВАК РФ и отражает все основные результаты, полученные в диссертации.

Принципиальных замечаний по методологии выполнения диссертационной работы нет. Единичные недочеты касаются стилистических

ошибок и опечаток, что не имеет существенного значения и не снижает ценность и значимость работы.

В процессе ознакомления с содержанием работы возник вопрос: 1. В выполненной работе, у пациенток с эндометриоидной аденокарциномой тела матки, установлены синхронное выпадение PMS2/MLH1 и MSH2/MSH6 и более высокая частота выпадения PMS2/MLH1 (65,8 %), по сравнению с MSH2/MSH6 (22,7 %). В литературных данных, в результате мета-анализа роли диагностической точности иммуногистохимического определения статуса белков репарации ДНК в качестве суррогатного маркера микросателлитной нестабильности в опухолях эндометрия приводятся рекомендации использования комбинации лишь двух иммуногистохимических маркеров MSH6 и PMS2 для анализа статуса микросателлитной нестабильности с сохранением точности диагностики. Насколько обоснована возможная оптимизация диагностической иммуногистохимической панели с четырёх до двух иммуногистохимических реакций с MSH6 и PMS2 по Вашим и по литературным данным?

Заключение

Диссертационная работа Чам Карине Гургеновны «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 самостоятельной завершенной научно-квалификационной работой, в которой определено диагностическое и прогностическое значение состояния генов репарации неспаренных нуклеотидов ДНК при эндометриоидной аденокарциноме эндометрия.

По своей актуальности, научной новизне и практической значимости полученных результатов диссертация соответствует требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного

Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013 года, изложенного в новой редакции Постановления Правительства Российской Федерации от 21.04.2016 года №335, от 02.08.2016 года №748 и 01.10.2018 года №1168, предъявляемых к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук по специальности 14.01.12 – онкология, а ее автор, Чам Карине Гургеновна заслуживает присвоения искомой ученой степени.

Официальный оппонент:

старший научный сотрудник научной лаборатории морфологии опухолей, врач-патологоанатом патологоанатомического отделения, профессор отделения аспирантуры и ординатуры федерального государственного бюджетного учреждения "Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова" Министерства здравоохранения Российской Федерации

доктор медицинских наук

 А.О. Иванцов

Адрес: 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68, Сайт: <https://www.niioncologii.ru/>, Тел.: +79119327592, Адрес электронной почты: oncl@rion.spb.ru

Подпись д.м.н. А.О. Иванцова заверяю:

Ученый секретарь
ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова»
Минздрава России, к.б.н.

11.05.2020 г.





Г.С. Киреева