

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по научной работе ФГБОУ ВО  
«Первый Санкт-Петербургский  
государственный медицинский университет  
имени академика И.П. Павлова»

Министерства здравоохранения  
и просвещения  
Российской Федерации  
академик РАН, д.м.н., профессор



Ю.С. Полушин

2020г.

### ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о научно-практической ценности диссертационной работы Чам Карине Гургеновны на тему: «Оценка диагностической и прогностической значимости микросателлитной нестабильности у больных раком эндометрия», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности: 14.01.12 — онкология.

#### Актуальность темы диссертации

Диссертационная работа К.Г. Чам посвящена актуальной проблеме медицины — оценке диагностической и прогностической значимости микросателлитной нестабильности у больных раком эндометрия. Актуальность ее обусловлена тем, что в настоящее время морфологической классификации не всегда достаточно для выбора тактики ведения пациенток. Появляются новые классификации, основанные на молекулярных

характеристиках опухолей, которые позволяют разрабатывать индивидуальные схемы лечения, а иногда и принципиально менять терапию, используемую ранее. Так, одним из геномных нарушений, выявляемых при раке эндометрия, являются изменения в повторяющихся последовательностях ДНК микросателлитах. Эти нарушения отражают повреждения в системе репарации неспаренных нуклеотидов ДНК: MSH2, MSH6, MLH1, PMS2. В настоящее время благодаря активному внедрению метода иммуногистохимии было получено достаточно данных по определению клинической значимости экспрессии этих генов у больных раком толстого кишечника. Тем не менее, пока не сделано выводов о влиянии этих маркеров и их комбинации на выживаемость пациентов раком эндометрия. В отечественной и зарубежной литературе мало исследований по комплексному клинико-генетическому изучению прогностических и предиктивных факторов эндометриоидной аденокарциномы эндометрия, а также по оценке влияния этих маркеров и их комбинации на показатели выживаемости.

Большая концентрация мутаций в клетке приводит к выработке большого числа антигенов на ее поверхности и, как следствие, – высокой иммуногенности опухоли. Данная ситуация создает предпосылки для возможного применения иммунотерапии у пациентов с микросателлитной нестабильностью. В настоящее время в Российской Федерации зарегистрированы нарушения в системе репарации неспаренных нуклеотидов ДНК (dMMR/MSI-H) в качестве показаний для иммунотерапии при любых солидных опухолях.

Изложенные обстоятельства диктуют необходимость изучения феномена микросателлитной нестабильности в прогнозе и диагностике рака эндометрия. Автор убедительно показал это во введении работы, рационально сформулировав цель и задачи исследования.

### **Новизна исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Научная новизна результатов исследования состоит в установлении ряда новых фактов: определена истинная частота встречаемости нарушения репарации неспаренных нуклеотидов ДНК (dMMR) при эндометриоидной аденокарциноме эндометрия; установлено, что при эндометриоидной аденокарциноме эндометрия пациенты с выпадением экспрессии генов MSH2/MSH6 моложе, чем больные с выпадением экспрессии PMS2/MLH1 и этот факт не зависит от распространенности основного патологического процесса; выявлено, что более благоприятное течение распространенной формы эндометриоидной аденокарциномы эндометрия ассоциировано с нарушением системы репарации неспаренных нуклеотидов ДНК.

В ходе исследования отмечено, что иммуногистохимия по сравнению с ПЦР является более чувствительным методом для отбора больных эндометриоидной аденокарциномой эндометрия с признаками dMMR/MSI-H.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Практическая ценность работы обусловлена тем, что автором исследования предложен оптимальный подход к оценке прогностического значения состояния MMR у больных эндометриоидной аденокарциномой эндометрия, а также принцип стратификации пациенток разного риска. Кроме того, автором сформулирован оптимальный алгоритм обследования и ведения пациенток из выделенных групп.

Обоснована необходимость проведения иммуногистохимического исследования для выявления PMS2/MLH1 у пациенток старшей возрастной группы больных эндометриоидной аденокарциномой эндометрия.

## **Достоверность и обоснованность основных научных положений, результатов, выводов и рекомендаций**

Достоверность основных положений и выводов диссертационной работы не вызывают сомнений. Дизайн исследования понятен, логичен и позволяет произвести правильную оценку прогностической значимости микросателлитной нестабильности при раке эндометрия. Работа основана на анализе весомого репрезентативного материала: выполнено молекулярно-генетическое и иммуногистохимическое исследование морфологических препаратов 100 больных с локальными и распространенными формами рака эндометрия.

Необходимо отметить хорошее материальное и детально проработанное методическое обеспечение исследования. Количество включенных в анализ больных вполне достаточно для получения достоверных результатов. Все диагностические процедуры, включая молекулярно-генетический и иммуногистохимический анализ, выполнены на современном высокотехнологическом уровне.

Автором исследования показано достоверное влияние статуса репарации неспаренных нуклеотидов ДНК на течение рака эндометрия при различной степени распространения опухоли – от полного отсутствия при локальной форме заболевания до улучшения прогноза при dMMR-позитивных опухолях. Выявлены возрастные особенности экспрессии генов MSH2/MSH6 и PMS2/MLH1, что также имеет большое практическое значение в плане оценки прогноза заболевания. Кроме того, Чам К.Г., доказала что для оценки прогноза при эндометриоидной карциномы явно недостаточно использовать только степень дифференцировки опухоли, а необходимо анализировать состояние неспаренных нуклеотидов ДНК, которые, имея прогностическую значимость абсолютно не коррелируют с дифференцировкой опухоли.

Наконец, одним из важных этапов исследования явилась сравнительная оценка эффективности ПЦР и ИГХ, которая выявила большую

чувствительность ИГХ при определении dMMR/MSI в аденокарциноме эндометрия.

В заключении необходимо отметить, что достоверность полученных автором данных не вызывает сомнений, так как они базируются на анализе современной литературы, собственных результатах, полученных при правильно выбранных методиках исследования (включающих в том числе оценку иммуногистохимического и молекулярного статуса) и корректной статистической обработке материала.

### **Общая характеристика работы и оценка ее содержания**

Диссертация К.Г. Чам изложена на 113 страницах машинописного текста и имеет традиционную структуру. Работа состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, главы результатов собственных исследований и их обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы, иллюстрирована 19 рисунками и 22 таблицами. Главы, посвященные результатам собственного исследования, дают полное представление об основных этапах проведенной работы, хорошо иллюстрированы, информативны, написана живым и ясным языком, легко читаются.

В главе «обсуждение» представлена краткая характеристика исследования с анализом полученных данных. Автор проводит оценку собственных результатов, сопоставляет их с данными литературы, дает научную трактовку основных результатов собственного исследования.

Все выводы вытекают из полученных автором данных и соответствуют поставленной цели и задачам, отражают содержание и основные положения диссертационной работы. Практические рекомендации легко выполнимы, существенных замечаний по оформлению работы нет, имеются единичные стилистические ошибки, не снижающие достоинства диссертации.

Автореферат в полной мере отражает содержание диссертационной работы.

**Вопрос:** Каким образом состояние генов репарации неспаренных нуклеотидов ДНК может повлиять на тактику адъювантного лечения локальных форм рака эндометрия и системное лечение диссеминированных форм рака эндометрия?

#### **Внедрение результатов исследования**

Основные результаты диссертационного исследования используются учебном процессе кафедры радиологии, хирургии и онкологии ФБГУ Российского научного центра радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова, при подготовке студентов, клинических ординаторов и врачей.

#### **Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации**

Результаты и выводы диссертационного исследования целесообразно использовать в научном и учебно-методическом процессах на кафедрах онкологии, а также в практической работе врачей здравоохранения, занимающихся онкогинекологической патологией.

### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Диссертационная работа Чам Карине Гургеновны на тему: «Оценка диагностической и прогностической значимости микросателлитной нестабильности у больных раком эндометрия», представленная к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности: 14.01.02 — онкология, выполненная под руководством доктора медицинских наук Г.А. Раскина и научного консультанта Заслуженного деятеля науки РФ, доктора медицинских наук, профессора В.Л. Винокурова является самостоятельной законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной задачи по определению диагностической и прогностической значимости микросателлитной нестабильности у больных раком эндометрия.

По своей актуальности, объему проведенного исследования, научной новизне, практической значимости и представленным результатам диссертация полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 (с изменениями от 01.10.2018 года № 1168), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор Чам Карине Гургеновна, заслуживает присуждения искомой степени по специальности 14.01.12 – онкология.

Отзыв обсужден и одобрен на заседании кафедры онкологии ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, протокол заседания № 09 от 12 мая 2020 года.

Профессор кафедры онкологии  
ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский  
государственный медицинский университет  
им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России,  
доктор медицинских наук, профессор

В.Н. Клименко



Подпись руки заверяю: *В.Н. Клименко*  
Спец. по кадрам *М.С. Ломакина*  
«13» мая 2020

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации  
Россия, 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8  
Телефон: 8(812)338-78-95, E-mail: info@1spbgmu.ru,  
Сайт: www.1spbgmu.ru/ru/