

ОТЗЫВ

ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора Максимова Сергея Яновича
на диссертацию Коваленко Ирины Михайловны
на тему: «Сравнительные особенности рака молочной железы и рака
эндометрия у больных, страдающих и не страдающих сахарным диабетом»,
представленной на соискание учёной степени кандидата медицинских наук
по специальности 14.01.12 — онкология

АКТУАЛЬНОСТЬ ТЕМЫ ДИССЕРТАЦИОННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Рак эндометрия (РЭ) занимает лидирующую позицию в структуре онкогинекологической заболеваемости в развитых странах. Несмотря на накопившиеся к настоящему времени данные об этиологии, патогенезе и профилактике РЭ, частота заболеваемости этим опухолевым процессом в последние десятилетия заметно возрастает. Многочисленные исследования отечественных и зарубежных ученых показали, что факторами риска развития РЭ являются не только показатели репродуктивной функции женщин, но и их образ жизни и, как следствие, гормонально-метаболические изменения. Еще профессором Я.В. Бохманом в 70-е гг. прошлого столетия была доказана связь заболеваемости РЭ с ростом в популяции таких болезней, как сахарный диабет 2 типа (СД2), ожирение, дислипидемия и др. При этом, согласно концепции о 2-х патогенетических типах РЭ, наиболее распространенный первый тип, развивающийся на фоне эндокринно-метаболических нарушений, характеризуется более благоприятным прогнозом.

Рак молочной железы (РМЖ), как и РЭ, развивается из гормонозависимой ткани и является наиболее частой опухолью у женщин, особенно в постменопаузальном возрасте. Несмотря на снижающуюся в ряде стран смертность женщин от РМЖ, заболеваемость данной патологией продолжает расти. По данным литературы, РМЖ на фоне сахарного диабета

протекает более агрессивно по сравнению с больными без СД. Большинство научных работ свидетельствует о негативном воздействии СД2 на опухоль молочной железы и прогноз заболевания. Возникают вопросы о причинах такого явления, что побуждает к проведению новых исследований.

Внимания заслуживает изучение влияния сахароснижающей терапии на заболеваемость и особенности опухолей молочной железы и эндометрия. Количество сахароснижающих препаратов и групп в последнее время заметно возросло. По ряду публикаций наибольшими онкопротективными свойствами в настоящее время обладает метформин. Однако, новые сахароснижающие средства также могут обладать антипролиферативной активностью, что требует дальнейшего изучения.

Таким образом, СД2 не только повышает риск возникновения РМЖ и РЭ, но и влияет на морфологические параметры опухолей. Вышесказанное обуславливает проведение новых исследований и сопоставление полученных данных.

НАУЧНАЯ НОВИЗНА ИССЛЕДОВАНИЯ И ДОСТОВЕРНОСТЬ ПОЛУЧЕННЫХ ДАННЫХ

В многочисленных исследованиях изучено влияние сахарного диабета на риск развития злокачественных опухолей, но сравнительно мало работ, в которых рассматривается влияние СД2 и сахароснижающей терапии на опухолевую ткань и течение онкологического процесса. Новизна диссертационной работы Коваленко Ирины Михайловны состоит в изучении особенностей новообразований гормонозависимых тканей, таких как рак молочной железы и эндометрия, возникших на фоне сахарного диабета 2 типа, и сопоставление их в одной работе. Установлено, что, несмотря на близкие факторы риска и патогенетические механизмы возникновения опухолей этих двух локализаций, диабет оказывает опухолеспецифическое влияние на рак молочной железы и рак эндометрия.

Впервые на основании анализа больших групп пациентов изучено влияние СД2 на параметры коморбидности больных РМЖ и РЭ (индекс Charlson). Выполнен сравнительный анализ потенциальных маркеров агрессивности течения злокачественного процесса: длины теломер лейкоцитов и уровня 8-гидрокси-2-дезоксигуанозина в сыворотке крови у больных, страдающих и не страдающих СД2.

Все научные положения, выводы и практические рекомендации диссертации аргументированы и обоснованы, что подтверждается материалами, изложенными в работе.

Достоверность представленных данных обеспечена достаточным числом наблюдений (всего включено 726 женщин, из них 288 больных раком эндометрия, 438 - раком молочной железы) и обработкой полученных результатов с помощью современной статистической программы. Фактические материалы, представленные в диссертации, полностью соответствуют первичной документации.

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ

Результаты диссертационного исследования позволили сформулировать рекомендации по совершенствованию подходов к своевременной коррекции эндокринно-обменных нарушений больных с РМЖ и РЭ, страдающих диабетом.

Определена роль предшествующей антидиабетической терапии. Рекомендовано использовать метформин в качестве антидиабетического препарата первой линии у онкологических больных с диабетом 2 типа.

Изучено влияние потенциальных маркеров повреждения и репарации хромосом у онкологических больных с диабетом 2 типа и без него.

Результаты исследования были внедрены в практическую и научную деятельность онкогинекологического отделения и отделения опухолей молочной железы ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (акт внедрения от 29.03.2019) и могут быть использованы в [Введите текст]

практическом здравоохранении при лечении больных раком молочной железы и раком эндометрия, страдающих сахарным диабетом.

Метаболическая реабилитация онкологических больных с диабетом 2 типа может не только улучшить показатели безрецидивной выживаемости, но и повысить качество жизни, улучшить показатели общей выживаемости, снизить смертность от диабетических осложнений.

ОЦЕНКА СОДЕРЖАНИЯ РАБОТЫ

Работа построена по традиционному плану в соответствии с требованиями, предъявляемыми к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Рецензируемая работа состоит из введения, обзора литературы, глав, посвященных материалам и методам исследований, собственным результатам, обсуждению полученных результатов, выводов, практических рекомендаций и списка литературы.

Результаты собственных исследований изложены достаточно четко и последовательно. Диссертационная работа состоит из 152 страниц, содержит 14 рисунков и 50 таблиц. Библиографический указатель включает 236 источников литературы (59 отечественных и 177 зарубежных авторов).

Результаты исследования представлены в материалах научных конференций различного уровня (2015 – 2019 гг.).

Во введении автор обосновывает актуальность избранной темы, формулирует цель, задачи диссертации, научную новизну, практическое значение работы и положения, выносимые на защиту.

В обзоре литературы представлены сведения об эпидемиологии, классификации сахарного диабета, его осложнениях, влиянии на заболеваемость онкологической патологией. Подробно рассмотрены современные методы лечения СД2. Также, подробно описаны современные данные об этиологии и патогенезе РЭ и РМЖ. Немногочисленные и неоднородные данные о влиянии сахарного диабета на особенности течения

онкологических заболеваний и на прогноз послужили основой для диссертационного исследования.

Во **второй главе** диссертации описаны материалы и методы исследования. Были включены пациенты, поступившие для хирургического лечения в отделения онкогинекологии и опухолей молочной железы ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России с 2008 по 2017 гг. Всего 726 больных, женщины без диабета и с СД2. Описана методика определения гормонально-метаболических параметров, 8-OHdG в сыворотке крови, длины теломер лейкоцитов. Данный раздел выполнен на хорошем методическом уровне, что позволило автору корректно проанализировать набранный материал и получить достоверные результаты.

Третья глава «Результаты собственных исследований» включает несколько подразделов, в которых последовательно сравниваются морфологические параметры опухолей молочной железы и эндометрия у больных СД2 и без диабета. Проведенный анализ показал, что рак молочной железы на фоне диабета характеризуется неблагоприятными свойствами (большой размер опухоли, редкое выявлении высокодифференцированных (G1) аденокарцином). У больных раком эндометрия с диабетом и ожирением, напротив, отмечаются прогностически более благоприятные параметры опухоли. Для выявления причин таких различий были изучены гормонально-метаболические показатели, особенности повреждения и сохранности ДНК/генома у онкологических больных с диабетом.

В дополнение, была изучена сопутствующая соматической патологии у больных РМЖ и РЭ (как с СД, так и без диабета), определен индекс коморбидности Чарльсон. Соматический статус женщин с раком молочной железы и диабетом оказался более отягощенным, чем у пациенток с РЭ.

В работе представлена подробная характеристика сахароснижающих препаратов, которые принимали обследованные пациенты. Доказаны преимущества метформина по сравнению с другими антидиабетическими лекарствами для онкологических больных.

Четвертая глава представляет краткую характеристику исследования с обсуждением его результатов и сопоставлением с имеющейся к настоящему времени мировой литературой по данной теме.

Диссертация заканчивается **выводами и практическими рекомендациями**. Выводы достаточно точно отражают результаты диссертации. Практически рекомендации соответствуют выводам и основным положениям проведенного исследования.

Автореферат и опубликованные по теме исследования работы полностью отражают содержание диссертации.

РЕКОМЕНДАЦИИ К ДАЛЬНЕЙШЕМУ ИСПОЛЬЗОВАНИЮ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Результаты исследования могут быть применены в клинической практике онкологических лечебных учреждений и на эндокринологических отделениях. Полученные данные могут быть использованы для профилактики и раннего выявления рака эндометрия и рака молочной железы. Данные категории больных, страдающие диабетом, по сравнению с больными без СД нуждаются в ранней коррекции гормонально-метаболических нарушений, что позволит улучшить течение опухолевого процесса, предотвратить развитие сосудистых осложнений диабета, повысить показатели общей выживаемости.

Результаты исследования внедрены в практическую работу онкогинекологического отделения и отделения опухолей молочной железы ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. Помимо этого, они используются в учебном процессе научных отделений онкогинекологии и опухолей репродуктивной системы ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России.

Принципиальных замечаний по диссертации нет. В тексте встречаются стилистические неточности, которые не отражаются на результатах работы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертация Коваленко Ирины Михайловны «Сравнительные особенности рака молочной железы и рака эндометрия у больных, страдающих и не страдающих сахарным диабетом», выполненная под руководством доктора медицинских наук, профессора Льва Михайловича Берштейна, является самостоятельной, законченной научно-исследовательской работой. В ней содержится решение научно-практической задачи – выявлены особенности рака молочной железы и рака эндометрия на фоне сахарного диабета 2 типа, изучены потенциальные причины этого явления и обоснованы методы коррекции метаболических нарушений у данной категории больных.

Диссертационная работа соответствует требованиям ВАК РФ (постановление Правительства Российской Федерации №842 «Положение о порядке присуждения ученых степеней» от 24.09.2013 г.), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12. «онкология», а ее автор заслуживает присуждения искомой степени.

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

С.Я. Максимов

« 18 » 09 2019 г.

+7(812)573-91-31

E-mail: nponkcentr@zdrav.spb.ru

197758 г. Санкт-Петербург, пос. Песочный,

Ул. Ленинградская, д.68, литера А.

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



В.В. Егоренков