

«УТВЕРЖДАЮ»

Врио директора Федерального государственного  
бюджетного научного учреждения  
«Томский национальный  
исследовательский медицинский центр  
Российской академии наук»  
член-корреспондент РАН, д.б.н., профессор,



В.А. Степанов  
2019 года.

« 20 » сентября

### ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федерального государственного бюджетного научного учреждения  
«Томский национальный исследовательский медицинский центр  
Российской академии наук» о научно-практической значимости  
диссертационной работы Коваленко Ирины Михайловны  
«Сравнительные особенности рака молочной железы и рака эндометрия  
у больных, страдающих и не страдающих сахарным диабетом»,  
представленную к защите на соискание учёной степени кандидата  
медицинских наук по специальности 14.01.12 — онкология

#### Актуальность темы

Диссертационное исследование Коваленко И.М. посвящено серьезной  
проблеме современной онкологии – изучению опухолевого процесса у  
больных раком молочной железы и раком эндометрия на фоне сахарного  
диабета (СД).

Статистические данные свидетельствуют о стремительном росте  
заболеваемости диабетом во всем мире. СД приводит к развитию  
осложнений и инвалидизации больных, занимает третье место среди

непосредственных причин смерти после сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний, которые нередко рассматриваются как фатальные. Кроме того, проведенные многочисленные исследования подтвердили повышенную встречаемость онкологической патологии у пациентов, страдающих СД2. Рак молочной железы (РМЖ) и рак эндометрия (РЭ) относятся к числу наиболее часто возникающих опухолей у больных диабетом. Рак тела матки занимает одну из лидирующих позиций в структуре онкогинекологической заболеваемости в развитых странах, и уровень его распространенности в последние десятилетия продолжает существенно расти. Рак молочной железы, в свою очередь, является самой частой опухолью у женщин и одной из основных причин смертности от злокачественных новообразований. В связи с этим актуальным является вопрос о механизмах и первопричинах подобных событий, потенциальном влиянии образа жизни и таких болезней «цивилизации», как сахарный диабет и ожирение. Тем не менее, к настоящему времени проведено не так много исследований, в которых бы изучалось влияние диабета и сахароснижающей терапии на клинико-морфологические особенности злокачественных опухолей, в частности, репродуктивной системы. Можно ожидать, что понимание этих особенностей позволит дать прогноз дальнейшего течения онкологического заболевания (рака молочной железы и эндометрия) в сочетании с СД2, и, возможно, снизить уровень смертности от них.

В совокупности, это объясняет и оправдывает необходимость выявлять и сравнивать особенности опухолевого процесса/карцином молочной железы (РМЖ) и эндометрия (РЭ) у больных сахарным диабетом, в первую очередь, 2 типа (СД2).

### **Научная новизна исследования**

Научная новизна исследования, выполненного Коваленко И.М., не вызывает сомнений. Впервые установлены и сопоставлены особенности опухолевого процесса у женщин, страдающих раком молочной железы и

раком эндометрия на фоне сахарного диабета. Изучены антропометрические и гормонально-метаболические параметры пациенток. Одновременно проведено исследование морфологических и иммуногистохимических особенностей карцином молочной железы и эндометрия у больных диабетом, изучено влияние сахароснижающей терапии. Автором впервые выполнен сравнительный анализ потенциальных внеопухолевых маркеров, а именно таких параметров, как 8-гидрокси-2-дезоксигуанозин крови, 8-OHdG (показатель повреждения ДНК) и длина теломер лейкоцитов (как характеристика целостности генома).

Впервые в одной работе проведено сравнение влияния СД2 на параметры, характеризующие коморбидность (индекс Charlson) у больных раком молочной железы и раком эндометрия.

### **Значимость полученных результатов для науки и практики**

Проведенное И.М. Коваленко диссертационное исследование доказало связь диабета с морфологическими параметрами опухолевого процесса у больных раком эндометрия и раком молочной железы. Более того, автор продемонстрировала, что, несмотря на в определенной степени похожие факторы риска и патогенетические механизмы возникновения РМЖ и РЭ, диабет оказывает разное (опухолеспецифическое) влияние на эти новообразования.

В целом, представленные данные имеют важное фундаментальное и прикладное значение. Показано, что тщательная коррекция нарушений углеводного и липидного обмена у больных диабетом с опухолями молочной железы и тела матки позволит улучшить качество жизни больных и, не исключено, повысить показатели общей выживаемости за счет снижения тяжести сопутствующей патологии, осложнений СД2, а также снижения риска развития полинеоплазий. Результаты проведенного исследования позволили автору представить дополнительные доводы к обоснованию

использования метформина в качестве антидиабетического препарата первой линии у онкологических больных с изучавшимися нозологиями опухолевого роста и обосновать целесообразность дальнейшей оптимизации гормонально-метаболической реабилитации больных РМЖ и РЭ.

### **Обоснованность и достоверность полученных результатов и сформулированных выводов**

Автором проведен широкий спектр исследований по изучаемой проблеме. Методы исследования информативны и адекватны цели и задачам, которые были определены в настоящей работе. Полученные результаты и выводы, представленные в работе, обоснованы и достоверны. Статистический анализ выполнен с помощью современных программ.

Диссертационная работа И.М. Коваленко основана на анализе большого клинического материала, включающего результаты лечения 726 больных, из них 288 женщин – раком эндометрия и 438 больных раком молочной железы), проходившим лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии им Н.Н.Петрова» с 2008 по 2017 гг.

Согласно дизайну исследования больные четко распределены на группы и подгруппы в соответствии с диагнозом, возрастом, менопаузальным статусом, индексом массы тела, морфологическими и иммуногистохимическими параметрами опухоли. Количество включенных в каждую группу больных вполне достаточно для получения достоверных результатов. Автором проведен сравнительный анализ клинко-морфологических особенностей рака молочной железы и рака эндометрия у больных, страдающих и не страдающих сахарным диабетом, а также проведено изучение потенциальных механизмов влияния сахарного диабета 2 типа на опухолевую ткань. Показано, что РМЖ в сочетании с СД2 характеризуется неблагоприятными свойствами, такими, как большой размер опухоли и более редкое выявлении высокодифференцированных (G1)

аденокарцином. В то же время, у больных диабетом рак эндометрия в комбинации с другими метаболическими изменениями (высокая масса тела, постменопаузальный период) сочетается с более благоприятными параметрами опухоли. Для объяснения «опухолеспецифического» влияния диабета на рак разной локализации были изучены гормонально-метаболические показатели у больных разных групп. Исследовано содержание маркеров повреждения и сохранности ДНК/генома у больных раком молочной железы и эндометрия. По полученным данным, содержание 8-OHdG в сыворотке крови у больных раком молочной железы, страдающих диабетом, было выше, чем у больных раком эндометрия с СД2. Это может являться одной из причин менее благоприятного течения опухолевого процесса у больных РМЖ в сочетании с диабетом 2 типа по сравнению с аналогичной группой больных РЭ.

Выявлен более высокий индекс коморбидности Чарльсон у больных РМЖ и РЭ, страдающих диабетом, чем у женщин без СД2. С другой стороны, индекс Чарльсон у больных РМЖ оказался выше, чем у пациенток, страдающих РЭ.

Подробно представлены группы сахароснижающих препаратов, которые принимали обследовавшиеся онкологические больные. Полученные в исследовании данные, как уже отмечалось выше, позволяют рекомендовать метформин как наиболее оптимальный вариант антидиабетического препарата у больных с исследованной онкопатологией.

Автор справедливо заключает, что коррекция метаболических нарушений у данной категории больных (изменение образа жизни, рациональная сахароснижающая терапия) может снизить риск рецидива и развития полинеоплазий, а также улучшить общую выживаемость. Из этого следует вполне оправданное заключение, что больные раком молочной железы и раком эндометрия, страдающие сахарным диабетом, должны наблюдаться не только онкологами, но и эндокринологической службой.

В ходе выполнения научного исследования автором были использованы высокоинформативные современные и информативные методы клинической, морфологической и статистической оценки полученных результатов, что определяет высокий методологический уровень и достоверность полученных результатов. Полученные результаты, содержащиеся в диссертации, научно обоснованы и достоверны. Выводы и практические рекомендации, сформулированные в диссертации, обоснованы результатом анализа полученных данных, они вытекают из содержания работы и содержат решение поставленных перед исследователем задач.

Результаты диссертационной работы широко представлены в печати, обсуждались на международных, Российских и регионарных конференциях. Результаты исследования опубликованы в 11 печатных работ, из них 3 - в научных изданиях, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации. Автореферат отражает основные положения диссертации, содержит список основных публикаций автора по теме диссертации.

### **Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы**

Задачи исследования успешно решены по всем пунктам. Особого внимания заслуживает разработка и внедрение в клиническую практику рекомендаций по формированию группы больных РМЖ и РЭ с диабетом, которые имеют повышенный риск неблагоприятного прогноза и необходимости проведения у них ранней коррекции метаболических нарушений как для профилактики сосудистых осложнений, так и с целью повышения общей выживаемости, а также рекомендаций по формированию групп риска для раннего выявления рака эндометрия и рака молочной желез у больных сахарным диабетом.

Результаты представленного исследования могут быть рекомендованы к клиническому использованию в специализированных учреждениях

онкологического и эндокринологического профиля, а также использованы в учебном процессе на кафедрах онкологии и эндокринологии медицинских ВУЗов.

### **Замечания**

Принципиальных замечаний нет. Обнаруженные погрешности оформительского характера не влияют на положительную оценку в целом, но возникло несколько вопросов, по которым хотелось знать мнение соискателя:

1. С чем связано, что РМЖ и РЭ у больных, страдающих сахарным диабетом, возникал в более старшем возрасте, чем без сахарного диабета, в тоже время сахарный диабет рассматривается фактором риска развития этих опухолей?
2. Чем можно объяснить, что индекс коморбидности у больных РМЖ с диабетом был значительно выше, чем у больных РЭ с диабетом, так как традиционно считается, что больные раком эндометрия соматически более отягощенный контингент больных?
3. Как автор может объяснить выявленные им закономерности, что уровень маркера повреждения генома 8-OHdG у больных РМЖ был в целом значительно выше, чем у больных РЭ, и кроме того, у больных РЭ с сахарным диабетом и у больных без сахарного диабета он не различался?

### **Заключение**

Диссертация Коваленко Ирины Михайловны на тему: «Сравнительные особенности рака молочной железы и рака эндометрия у больных, страдающих и не страдающих сахарным диабетом» является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научно-

практических задач, связанных с оценкой влияния сахарного диабета 2 типа на особенности (включая клинико-морфологические характеристики) рака молочной железы и рака эндометрия. По своей актуальности, научной новизне, объему и диапазону выполненных исследований и практической значимости полученных результатов представленная работа соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» от 24.09.2013 г., № 842 (с изменениями от 01.10.2018 г., №1168), утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор, Коваленко Ирина Михайловна, заслуживает присуждения искомой степени по специальности 14.01.12. – онкология.

Отзыв обсужден и утвержден на заседании отделения гинекологии и лаборатории биохимии опухолей НИИ онкологии Томского НИМЦ (протокол №12 от «03» сентября 2019 года).

Заведующая гинекологическим отделением  
НИИ онкологии Томского НИМЦ,  
доктор медицинских наук, профессор,  
заслуженный деятель науки РФ

 Коломиец Л.А.

Подпись Коломиец Л.А. «заведующая»  
Ученый секретарь Томского НИМЦ  
канд.биол. наук



 Хитринская И.Ю.

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»

Адрес: 634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5.  
Телефон 8 (3822) 51 10 29,  
факс: 8 (3822) 28-26-76  
e-mail: center@tnimc.ru  
сайт: www.tnimc.ru