

## **ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА**

доктора медицинских наук Алексея Георгиевича Манихаса

на диссертацию Ирины Михайловны Коваленко

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**

Рак молочной железы (РМЖ) является наиболее частой опухолью у женщин в мире и занимает первое место в структуре онкологической заболеваемости и смертности среди женщин Российской Федерации. Несмотря на значительные успехи, достигнутые в изучении РМЖ, заболеваемость данной патологией продолжает расти.

Наряду с РМЖ, рак эндометрия (РЭ) занимает одну из лидирующих позиций в структуре онкологической заболеваемости женщин постменопаузального возраста. Факторы риска возникновения опухолей данных локализаций похожи. К ним относятся: наследственная предрасположенность, некоторые показатели фертильности, образ жизни, и сопутствующие гормонально-метаболические заболевания, такие как ожирение и сахарный диабет. В условиях разрастающейся эпидемии (по сути, пандемии) сахарного диабета 2 типа (СД2) во всем мире важно рассматривать диабет не только как фактор риска возникновения РМЖ и РЭ. Имеющиеся к настоящему времени немногочисленные исследования показывают, что диабет может влиять на морфологические параметры опухолей молочной железы и эндометрия.

Не менее важным вопросом в проблеме «диабет и рак» является изучение влияния сахароснижающей терапии на заболеваемость и

особенности течения РМЖ и РЭ. Целый ряд исследований продемонстрировал наличие онкопротективных свойств метформина, но необходимо изучение и других, в том числе новых сахароснижающих средств.

Не менее важным является то, что диабет и его осложнения влияют на общий соматический статус больных, значительно утяжеляя его. Это учитывается при выборе более щадящих схем химиотерапии, что снижает эффективность терапевтических подходов. В целом, для онкологических больных, страдающих сахарным диабетом, характерно снижение общей выживаемости.

Таким образом, возникает необходимость выявлять и сравнивать особенности опухолевого процесса у больных диабетом. Это позволит дать прогноз дальнейшего течения онкологического заболевания (рака молочной железы и эндометрия) в сочетании с СД2, и предложить доступные методы коррекции эндокринно-обменных нарушений. С этих позиций работа Коваленко Ирины Михайловны является весьма актуальной. Основные научно-практические положения диссертации соответствуют специальности 14.01.12 — онкология.

#### **Научная новизна исследования и достоверность полученных данных**

Особенность диссертационной работы состоит, в частности, в том, что впервые в одном и том же исследовании автор изучила клинко-морфологические параметры рака молочной железы и эндометрия у больных на фоне СД2 и сопоставила полученные данные с состоянием эндокринной системы.

Установлено, что диабет является не только фактором риска развития онкопатологии, но и оказывает «опухолеспецифическое» влияние на рак молочной железы и рак эндометрия. У больных РМЖ наличие диабета

утяжеляет течение заболевания, в то время как у больных раком эндометрия на фоне диабета выявлены более благоприятные характеристики опухоли.

Автором впервые выполнен сравнительный анализ потенциальных маркеров агрессивности течения злокачественного процесса, а именно таких параметров, как 8-гидрокси-2-дезоксигуанозин крови, 8-OHdG (показатель повреждения ДНК) и длина теломер лейкоцитов (как характеристика целостности генома).

Также, на основании анализа больших групп пациентов впервые проведено сравнение влияния диабета на коморбидность больных раком молочной железы и раком эндометрия.

Дизайн диссертационного исследования понятен и логичен. Выводы и практические рекомендации диссертации последовательны и научно обоснованы. Больные четко распределены на группы и подгруппы в соответствии с исследуемыми параметрами.

Достоверность представленных данных подтверждается достаточным числом больных (всего включено 726 женщин, из них 288 больных раком эндометрия, 438 - раком молочной железы), лечившихся в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова в 2008-2017 гг. Статистические методы, использованные для обработки полученных результатов, выбраны правильно и отвечают требованиям доказательной медицины.

### **Научно-практическая значимость**

Диссертационное исследование Коваленко Ирины Михайловны посвящено важной проблеме современной онкологии – изучению опухолевого процесса у больных раком молочной железы и раком эндометрия на фоне сахарного диабета. Проведенная работа продемонстрировала связь сахарного диабета 2 типа с морфологическими параметрами опухолей этих локализаций. Более того, было выявлено, что, несмотря на похожие факторы риска и патогенетические механизмы

возникновения РМЖ и РЭ, диабет оказывает разное (опухолеспецифическое) влияние на эти новообразования.

Были сформулированы практические рекомендации по своевременной коррекции эндокринно-обменных нарушений данной категории больных. Результаты проведенного исследования позволили автору рекомендовать метформин в качестве сахароснижающего препарата первой линии у больных раком молочной железы и раком эндометрия, страдающих диабетом. В дополнение, коррекция метаболических нарушений у таких больных может повысить показатели общей выживаемости за счет снижения тяжести сопутствующей патологии и осложнений СД2.

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 практическом здравоохранении при лечении онкологических больных с сахарным диабетом 2 типа.

### **Оценка содержания работы**

Работа построена по традиционному плану и состоит из введения, обзора литературы, общей характеристики материалов и методов, собственных результатов исследований, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Диссертационная работа содержит достаточное количество наглядного материала: 14 рисунков и 50 таблиц.

Во **введении** четко обоснована актуальность выбранной темы, определены цель задачи исследования, научная новизна и практическая значимость диссертационной работы.

В **первой главе** диссертации проведен обзор как отечественной, так и зарубежной литературы, посвященной проблеме «диабет и рак». Изложены и

систематизированы сведения, касающиеся влияния сахарного диабета 2 типа и разных видов сахароснижающей терапии на морфологические особенности рака молочной железы и эндометрия.

В главе **«Материалы и методы»** подробно описаны включенные в исследование пациенты, их анамнестические и антропометрические данные.

Описана методика определения гормонально-метаболических параметров, 8-гидрокси-2-дезоксигуанозина в сыворотке крови, длины теломер лейкоцитов, индекса коморбидности. Данный раздел выполнен на хорошем методическом уровне, что позволило получить достоверные результаты.

**Третья глава «Результаты собственных исследований»** состоит из нескольких подразделов, посвященных раку молочной железы, раку эндометрия и их особенностям на фоне сахарного диабета 2 типа.

Дана подробная характеристика диабета и сахароснижающих препаратов, которые принимали включенные в исследование пациенты. Статистически доказаны преимущества использования метформина по сравнению с другими антидиабетическими средствами для больных раком молочной железы.

Изучено содержание маркера окислительного повреждения ДНК 8-гидрокси-2-дезоксигуанозина. Его концентрация в крови больных РМЖ с диабетом оказалась значительно выше, чем у аналогичных больных раком эндометрия. К тому же, соматический статус женщин с раком молочной железы и диабетом оказался менее благоприятным.

В четвертой главе **«Обсуждение полученных результатов»** автор обобщает результаты исследования и приводит разбор полученных данных, сравнивает их с имеющейся к настоящему времени мировой литературой по данной теме.

**Выводы и практические рекомендации** вытекают из результатов исследования, отражают содержание работы.

В целом, работа легко читается, выполнена на высоком методическом уровне и нацелена на практическое применение у онкологических больных с диабетом 2 типа.

**Автореферат** соответствует всем положениям диссертации. Основные результаты диссертации опубликованы в научной печати, рецензируемой Высшей аттестационной комиссией, были представлены на научных конференциях различного уровня.

Диссертация не лишена мелких недочетов и стилистических погрешностей, что, в целом, не сказывается на общей положительной оценке представленной работы. Принципиальных возражений и замечаний к диссертации нет. Диссертационная работа оформлена в соответствии с требованиями Высшей аттестационной комиссии Российской Федерации.

Появился **вопрос**, носящий дискуссионный характер:

Наличие сахарного диабета может повлиять на развитие рака молочной железы определенного биологического подтипа с точки зрения современной классификации?

### **Заключение**

Диссертация Коваленко Ирины Михайловны «Сравнительные особенности рака молочной железы и рака эндометрия у больных, страдающих и не страдающих сахарным диабетом», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение задач, имеющих существенное значение для теоретической и практической онкологии. Данная диссертационная работа по своей актуальности, научной новизне и практической значимости, достоверности полученных результатов полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденным Постановлением

Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г., №842 (в редакции Постановления Правительства РФ от 21.04.2016 года №335), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12. «онкология», а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук.

Официальный оппонент:

доктор медицинских наук,

заведующий первым онкохирургическим (маммологическим) отделением

СПБ ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер»

198255, Россия, г. Санкт-Петербург, пр. Ветеранов, д.56.

телефон: +7 (921)938 37 16

e-mail: [manikhas@yandex.ru](mailto:manikhas@yandex.ru)

А.Г. Манихас

«24» сентября 2019 г.

Подпись А.Г. Манихаса заверяю:

ВЕРНО  
Специалист по кадрам

Ирина МВ