

## ОТЗЫВ

официального оппонента **Акуленко Ларисы Вениаминовны** на диссертационную работу Семёнова Дмитрия Александровича на тему: «Особенности диагностики и лечения синдрома Линча», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям: 14.01.17 – Хирургия, 03.02.07 – Генетика

### Актуальность темы

В общей структуре заболеваемости и смертности населения России от злокачественных новообразований рак толстой кишки (РТК) занимает 2-е место, проявляя тенденцию к неуклонному росту этих показателей. Практически у 70% больных РТК диагностируется в поздней стадии, когда лечение не оказывает желаемого эффекта и, как следствие, 5-летняя выживаемость больных не превышает 40%. В этой связи исследования, направленные на снижение заболеваемости и смертности населения от РТК, являются чрезвычайно актуальными.

С этиологической точки зрения существуют наследственные и ненаследственные (спорадические) формы РТК. Именно наследственные формы РТК, передаваясь от родителей детям, вносят весьма значительный вклад в растущую заболеваемость этими новообразованиями.

Выделяют два класса наследственного РТК: 1) РТК как проявление моногенных синдромов аденоматозного полипоза толстой кишки, Тюрко, Гарднера, Пейтца-Егерса и других; 2) неполипозный наследственный РТК (ННРТК) как проявление синдрома Линча, который является объектом настоящего исследования.

Выделяют два варианта синдрома Линча. Вариант синдрома Линча-1 (наследственный органоспецифический РТК) характеризуется преимущественной (в 80% случаев) локализацией опухоли в правых отделах

толстой кишки, повышенной частотой (у 50% больных) первично множественного рака толстой кишки (ПМРТК) и ранней клинической манифестацией опухоли (в среднем в 42-45 лет), что, возможно, связано с ускоренным канцерогенезом.

Вариант синдрома Линча-II - так называемый «семейный раковый синдром», проявляется накоплением в семьях РТК и других злокачественных новообразований - рака молочной железы, яичников, тонкой кишки, гемобластозов, которые могут развиваться у отдельных членов семьи как первично-множественные. При этом варианте редко могут обнаруживаться опухоли щитовидной железы, мозга, желудка, кожи (меланома). Такое разнообразие накопления опухолей различных локализаций в семьях с синдромом Линча-II свидетельствует о его генетической гетерогенности и плеiotропности обуславливающих его мутаций. РТК в составе синдрома Линча в целом объединяется названием ННРТК.

Частота ННРТК в разных популяциях колеблется в пределах от 3% до 6% от всех случаев РТК.

В результате молекулярно-генетических исследований конца XX и начала XXI века было установлено, что этиологическими факторами ННРТК являются герминальные гетерозиготные мутации в генах семейства MMR (MSH2, MLH1, MSH3, MSH6, PMS1, PMS2), локализованных на 2p и 3p хромосомах. В норме гены MMR выполняют функцию исправления ошибок репарации ДНК. У больных с ННРТК основная часть мутаций (около 90%) выявляются в генах MLH1 и MSH2. Большинство мутаций в этих генах локализуется во внутригенной или интронной областях. У 10% пациентов с синдромом Линча-1 выявляются герминальные мутации в гене MSH6.

Наследование мутаций MLH или MSH генов повышает риск развития РТК до 80%. Для мужчин-носителей таких мутаций эти показатели еще выше. Риск развития РТК у женщин с вариантом синдрома Линча II составляет 30%, а рака эндометрия - 40-60%.



Опухоли, ассоциированные с MLH1 и MSH2 мутациями, характеризуются низкой степенью дифференцировки клеточных элементов, слизистым и перстневидноклеточным компонентом, наличием лимфоцитарного инфильтрата вокруг опухоли, редким отдаленным метастазированием, лучшим ответом на лечение и более благоприятным прогнозом. У пациентов, страдающих ННРТК, ассоциированным с мутациями в генах MMR, частота и риск развития синхронных и метасинхронных злокачественных опухолей толстой кишки достигает 35%. В некоторых семьях, где помимо РТК прослеживается накопление рака эндометрия и молочной железы, этиологическим фактором является мутация 1100delC в гене CHEK2.

Сегодня научные достижения в области онкологии, генетики и молекулярной биологии заставляют пересмотреть с новых позиций ряд уже установившихся подходов в отношении диагностики, лечения и профилактики РТК. Доказано, что ННРТК, являясь отдельной нозологической единицей, требует нестандартных подходов к диагностике, лечению и профилактике. Однако проблема сегодня упирается в отсутствие специализированной системы, способной контролировать заболеваемость и смертность от ННРТК и других новообразований, ассоциированных с синдромом Линча, с помощью весьма специфических мероприятий, вполне доступных на современном уровне развития медицины.

Диссертационное исследование Семенова Д.А. как раз посвящено изучению этой проблемы, в частности, особенностей диагностики и лечения РТК в составе синдрома Линча. Актуальность такого исследования не вызывает сомнений.

**Степень обоснованности и достоверности научных положений,  
выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации,  
их достоверность и новизна**

Обоснованность научных положений, сформулированных в диссертационной работе, обусловлена адекватно поставленной целью и

задачами исследования, репрезентативной выборкой, использованием современных молекулярно-генетических и статистических методов исследования. В работе получены значимые результаты, на основании которых сформулированы обоснованные выводы и практические рекомендации.

**Научная новизна исследования.** Представленная диссертационная работа, по сути, является первым отечественным исследованием, в котором определены особенности клинических и молекулярно-генетических проявлений синдрома Линча у пациентов, принадлежащих к населению России, и впервые предпринята попытка сформулировать тактику лечебно-профилактической помощи носителям герминальных мутаций, обуславливающих риск развития злокачественных новообразований у лиц с синдромом Линча, в условиях специализированного стационара.

Установлено, что одной из особенностей синдрома Линча в российских семьях является характерный спектр опухолевых проявлений, среди которых преобладает РТК (75%), рак желудка (8%) и рак эндометрия (7%). Реже встречаются новообразования органов мочевыделительной системы (3,5%) и рак молочной железы (3%).

Впервые установлено, что у российских пациентов с синдромом Линча чаще всего обнаруживаются мутации в генах *MLH1* и *MSH2*, что соответствует данным мировой литературы. Однако у большинства российских пациентов мутации выявляются в гене *MLH1*, а у европейцев - в гене *MSH2*.

Приоритетными являются данные, полученные при анализе связи локализации опухолевого процесса с определенными мутациями в генах MMR. Показано, что рак желудка у членов семей, соответствующих проявлениям синдрома Линча, развивается, как у носителей мутаций в гене *MLH1*, так и у носителей мутаций в гене *MSH2*. Рак эндометрия и органов мочевыделительной системы развивается у носителей мутаций в гене *MSH2*, рак щитовидной железы - у носителей мутаций в гене *PMS1*.



Установлено, что практически у половины российских пациентов с синдромом Линча выявляется левосторонняя локализация РТК, тогда как в европейской популяции рак данной локализации обнаруживается лишь у 30% пациентов.

Автором впервые сформулирована тактика вторичной профилактики, как первичных злокачественных новообразований у носителей герминальных мутаций в генах MMR, так и первично-множественных форм рака у пациентов с реализованной наследственной предрасположенностью.

### **Значимость выводов и рекомендаций, полученных в диссертации, для науки и практики**

Сформулированные научные положения, выносимые на защиту, являются научно обоснованными. Практические рекомендации, сформулированные в результате проведенного обсервационного исследования можно рассматривать как основу для создания в будущем системы специализированной лечебно-профилактической помощи семьям с синдромом Линча.

### **Связь диссертации с планом научных исследований**

Диссертационная работа выполнена в соответствии с планами научно-исследовательских работ в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Государственный научный центр колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

### **Оценка содержания диссертации**

Диссертация изложена на 127 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, общей характеристики клинических наблюдений и методов исследования, заключения, выводов и практических рекомендаций, списка литературы. Работа иллюстрирована 16 рисунками и 5 таблицами. Список литературы содержит 11 отечественных и 99 зарубежных источников.

**Во введении** автор обосновывает актуальность исследования, формулирует цели, задачи, научную новизну и практическую значимость.

**Первая глава** представляет собой аналитический обзор данных мировой литературы в отношении ННРТК. В ней освещены история изучения синдрома Линча, современные представления о его этиологии, представлена частота в разных популяциях, клинические проявления и современные подходы к молекулярно-генетической диагностике и профилактике ННРТК.

**Во второй главе** представлена характеристика клинических наблюдений и методы исследования. В работу были включены данные о результатах обследования, хирургического лечения и последующего наблюдения за 41 пациентом с генетически верифицированным синдромом Линча, находившимся на лечении в ФГБУ «ГНЦК им. А.Н. Рыжих» МЗ РФ с сентября 2015 по сентябрь 2017 года.

**В третьей главе** представлены результаты обсервационного исследования. В данном разделе четко идентифицированы фенотипические особенности синдрома Линча в российских семьях.

**В четвертой главе** представлены результаты хирургического лечения первичного РТК у пациентов с синдромом Линча. Показано, что после выполнения сегментарной резекции толстой кишки, метакронный РТК диагностируется у 34% пациентов в течение последующих 5 лет. У больных, которым была выполнена колэктомия/колпроктэктомия, за время исследования не было выявлено ни одного случая метакронного рака. По итогам исследования, стало понятно, что выполнение сегментарной резекции толстой кишки в некоторых случаях можно рассматривать, как альтернативу удаления толстой кишки.

**Обсуждение** полученных результатов представлено как краткое содержание работы, отражающее все этапы исследования. Автор приводит сопоставление собственных результатов с данными зарубежной литературы по изучаемой проблеме.



**Выводы** обоснованы и полностью отражают результаты исследования.

**Автореферат** соответствует тексту диссертации.

Полученные результаты в полной мере освещены в 4 опубликованных научных работах в научных рецензируемых изданиях, рекомендуемых ВАК.

Диссертационная работа соответствует паспорту специальностей 14.01.17 – Хирургия (медицинские науки) и 03.02.07 – Генетика (медицинские науки).

Следует отметить, что диссертационная работа представила базовые знания для создания системы специализированной лечебно-профилактической помощи семьям с синдромом Линча в перспективе.

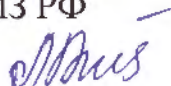
Принципиальных замечаний и вопросов по содержанию и оформлению диссертации нет.

### **Заключение**

Диссертация Семенова Дмитрия Александровича на тему: «Особенности диагностики и лечения синдрома Линча», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, выполненная под руководством доктора медицинских наук, профессора Ачкасова Сергея Ивановича и доктора медицинских наук Цуканова Алексея Сергеевича, является самостоятельной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований решена актуальная задача, имеющая существенное значение, как для колопроктологии, так и для медицинской генетики.

Диссертация соответствует требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 (в редакции с изменениями, утвержденными Постановлением Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 г. №335), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор достоин присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям: 14.01.17 – Хирургия (медицинские науки) и 03.02.07 – Генетика (медицинские науки).

Заведующая кафедрой медицинской генетики  
ФГБОУ ВО «Московский государственный  
медико-стоматологический университет  
имени А.И. Евдокимова» МЗ РФ  
Д.м.н., профессор



**Лариса Вениаминовна Акуленко**

Подпись д.м.н., профессора Акуленко Л.В. заверяю:  
Ученый секретарь  
ФГБОУ ВО «Московский государственный  
медико-стоматологический университет  
имени А.И. Евдокимова» МЗ РФ  
д.м.н., профессор



  
**Юрий Александрович Васюк**

127473, г. Москва ул. Делегатская д. д.20, стр.1  
ФГБОУ ВО «Московский государственный  
медико-стоматологический университет  
им А.И. Евдокимова» МЗ РФ  
Сайт университета: [www.msmsu.ru](http://www.msmsu.ru),  
E-mail университета: [msmsu@msmsu.ru](mailto:msmsu@msmsu.ru)  
тел. университета: 8 (495) 609-67-00  
E-mail оппонента: [akular@list.ru](mailto:akular@list.ru)