

ОТЗЫВ

официального оппонента - доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой госпитальной хирургии №2 ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России - **Шаповальянца Сергея Георгиевича** о диссертационной работе Семёнова Дмитрия Александровича: «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.

Диссертация Семёнова Д.А. посвящена исследованию особенностей диагностики и лечения редкого заболевания - синдрома Линча.

Несмотря на значительные фундаментальные открытия, применение новых фармацевтических, медицинских и молекулярно-биологических технологий в онкологии, проблема лечения, диагностики и выбора объема хирургического лечения у данной группы больных далека от решения.

Проблема приобретает особую актуальность, учитывая преобладание среди пациентов с сочетанными злокачественными новообразованиями у пациентов молодого возраста.

Сложность генетического анализа, его высокая стоимость определяет необходимость выделения групп риска, основанных на клинических, анамнестических данных, сведениях о семейном анамнезе. Неоднозначно решается вопрос и об объеме хирургического вмешательства в связи с высокой вероятностью развития метакронного рака различной локализации.

Следует подчеркнуть, что проблема диагностики и лечения синдрома Линча в отечественной литературе освещена недостаточно.

Научная новизна исследования.

Работа является первым отечественным исследованием, оценивающим клиническую и молекулярно-генетическую характеристики пациентов с синдромом Линча.

Автором были разработаны критерии для отбора пациентов с колоректальным раком для выполнения исследования на наличие мутации генов системы репарации ДНК. Изучены клинические характеристики пациентов с колоректальным раком на фоне синдрома Линча.

Выявлено, что у больных с СЛ наиболее часто была обнаружена мутация в генах *MLH1* и *MSH2* – 88% наблюдений, что соответствует данным, представленным в литературных источниках. В настоящем исследовании мутация в гене *MLH1* была выявлена в 50% случаях, в то время как у большинства европейцев наиболее часто диагностируется мутация гена *MSH2*.

Обнаружено, что рак желудка встречался с высокой частотой как в семьях с наследственными мутациями в гене *MLH1* – 12%, так и у больных с мутациями в гене *MSH2* – 4%. Злокачественные новообразования матки чаще обнаруживались в семьях пробандов с мутациями в гене *MSH2* – 5%. Рак органов мочевыделительной системы был выявлен только в семьях с мутациями в гене *MSH2* – 3%, а рак щитовидной железы только у пробанда с герминальной мутацией в гене *PMS1*.

Обоснованность научных положений. Практическая значимость.

Сформулированные научные положения, выносимые на защиту, являются научно обоснованными, определяются достаточным числом наблюдений и подтверждены статистическими расчетами.

Практические рекомендации сформулированы четко и имеют реальное практическое значение.

Продемонстрировано, что амбулаторное обследование пациентов с СЛ и носителей мутаций необходимо начинать с 22-летнего возраста. В этой группе больных, учитывая высокую частоту возникновения КРР, рекомендуется выполнение колоноскопии каждые 6 месяцев. Целесообразно проведение ЭГДС с 27-летнего возраста. Пациенткам при обнаружении синдрома Линча во всех случаях необходимо наблюдение гинеколога-онколога, начиная с возраста 27 лет. Больным с мутацией в гене *MSH2* показано наблюдение онколога-уролога с 32-летнего возраста. При мутации в генах *PMS1* рекомендуется обследование щитовидной железы с 40-летнего возраста. Выполнение МРТ головного мозга оправдано у больных с синдромом Линча, в семейном анамнезе которых встречались опухоли данной локализации.

Достоверность полученных результатов.

Достоверность результатов определяется достаточным числом клинических наблюдений и использованием современных объективных методов лабораторной диагностики. Они обеспечены надлежащим контролем и обладают высокой степенью достоверности.

Корректно проведена статистическая обработка материала.

Структура работы. Содержание диссертации. Основные результаты.

Диссертация изложена на 123 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.

Обзор литературы основан на изучении 110 литературных источников, в основном, зарубежных. Подробно описана история изучения заболевания, варианты, генетические и клинические проявления синдрома Линча. Актуальность выбранной темы объясняется малочисленностью исследований, описывающих особенности данной группы пациентов.

Во второй главе представлена исчерпывающая характеристика клинических наблюдений и методы исследования. В работу были включены данные о результатах обследования, хирургического лечения и последующего наблюдения за 41 пациентом, 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. Было обнаружено, что пациенты с синдромом Линча имеют фенотипические особенности. Наиболее часто у пациентов с СЛ был выявлен рак толстой кишки – 120 (75%) случаев. На втором месте в структуре заболеваемости у пациентов с СЛ, находится рак желудка, который встретился в 13 (8%) наблюдениях. В то же время по данным зарубежной литературы рак желудка занимает лишь 6 место по частоте встречаемости. В 20 (49%) случаях у российских пациентов была выявлена левосторонняя локализация КРР, в то время как в европейской популяции рак данной локализации обнаруживается лишь в 30% наблюдений. У больных с СЛ наиболее часто была обнаружена мутация в генах *MLH1* и *MSH2* – 88% наблюдений, что соответствует данным, представленным в литературных источниках. Однако в данном исследовании мутация в гене *MLH1* была выявлена в 50% случаях, в то время как у большинства европейцев наиболее часто диагностируется мутация гена *MSH2*.

Рак желудка встречался с высокой частотой как в семьях с наследственными мутациями в гене *MLH1* - 12%, так и у больных с мутациями в гене *MSH2* – 4%. Злокачественные новообразования матки чаще обнаруживались в семьях пробандов с мутациями в гене *MSH2* – 5%. Рак

органов мочевыделительной системы был выявлен только в семьях с мутациями в гене *MSH2* – 3%, а рак щитовидной железы только у пробанда с герминальной мутацией в гене *PMS1*.

В четвертой главе представлены результаты хирургического лечения пациентов с синдромом Линча. Было обнаружено, что у больных первичным раком толстой кишки, которым выполнялась сегментарная резекция, метакронная опухоль была диагностирована в 34% наблюдений в течение 5 лет после хирургического вмешательства ($p < 0,05$). У больных, которым была выполнена колэктомия/колпроктэктомия, за время исследования не было выявлено ни одного случая метакронного заболевания. По итогам исследования, авторы дают рекомендацию о возможном выполнении сегментарной резекции толстой кишки как альтернативы полного удаления толстой кишки. Вероятно, этот вопрос нуждается в дальнейшем изучении, учитывая высокую частоту метакронных опухолей после сегментарных резекций.

Важным является формирование авторами системы амбулаторного наблюдения за носителями патогенных мутаций, а также прооперированными пациентами. В зависимости от локализации мутаций в генах пациенты направлялись для наблюдения к профильным специалистам онкологам (гинекологи, урологи и др.)

Обсуждение полученных результатов представлено как краткое содержание работы и отражает все этапы исследования.

Завершают диссертацию 4 вывода и практические рекомендации, обоснованно вытекающие из содержания работы и согласующиеся с целью и задачами исследования. Диссертация хорошо иллюстрирована, приведенные графики и таблицы облегчают восприятие материала.

Принципиальных замечаний по диссертации нет.

Содержание автореферата отражает основные положения диссертации, а в опубликованных научных работах полностью отражены основные материалы исследования.

Заключение.

Диссертация Семёнова Дмитрия Александровича на тему «Особенности диагностики и лечения синдрома Линча» соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук согласно п. 9 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 №842 (в ред. Постановлений Правительства РФ №335 от 21.04.2016, №748 от 02.08.2016), а сам автор Семёнов Дмитрий Александрович достоин присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям: 14.01.17 – Хирургия, 03.02.07 – Генетика.

«30» июля 2019 г.

Заведующий кафедрой госпитальной хирургии №2

ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России

д.м.н. профессор

Шаповальянц Сергей Георгиевич

Подпись д.м.н., профессора Шаповальянца С. Г. «заверяю».

Ученый секретарь

ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России

д.м.н., доцент



Милушкина Ольга Юрьевна

(шифр специальности 14.01.17 – Хирургия)

117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1

Тел.: (495) 434-14-22

e-mail: rsmu@rsmu.ru