

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук Петрова Семена Венидиктовича на диссертационную работу Иванцова А.О. «Клинические и морфологические особенности BRCA1-ассоциированных опухолей человека», представленную на соискание учёной степени доктора медицинских наук по специальностям 14.01.12 – онкология, 14.03.02 – патологическая анатомия

Актуальность исследования. Проявление наследственных опухолевых синдромов связано с передачей из поколения в поколение практически фатальной предрасположенности к тому или иному виду рака. Многие семейные раки связаны с дефектами в опухолевых супрессорах – генах, которые участвуют в поддержании необходимых клеточных функций. Существенная доля рака молочной железы (5-10% случаев) и рака яичника (15% случаев) развиваются из-за присутствия наследственного дефекта в гене BRCA1. Наибольшая часть заболеваемости наследственным раком молочной железы и рака яичника среди славянского населения России обусловлена инсерцией BRCA1 5382insC. Её доля достигает 80% от всех повреждений упомянутого гена. Это обстоятельство делает доступным генетический скрининг, который направлен на поиск наследственных форм рака молочной железы и яичника. Особенности молекулярного профиля BRCA1-ассоциированных опухолей объясняют особую чувствительность таких новообразований к платина-содержащей химиотерапии. Известно, что это связано с формированием избирательного дефекта системы репарации двуниевых разрывов ДНК в клоне опухолевых клеток вследствие соматической утраты оставшегося аллеля BRCA1. Следует подчеркнуть, что в рамках клинических испытаний BRCA1-ассоциированные опухоли редко выделяются в отдельную группу. Это существенно затрудняет разработку

индивидуализированных подходов к лечению больных с таким молекулярным повреждением.

В комбинированном лечении рака молочной железы и яичника важную роль занимает неоадьювантная химиотерапия. Использование данного лечебного метода предоставляет возможности для изучения особенностей химиочувствительности опухолевых клеток. Высокая доступность операционного материала позволяет исследовать патоморфологический ответ опухолей на лекарственную терапию. Кроме того, у больных раком яичника, в ряде случаев, использование предоперационной химиотерапии является единственным методом перевода из неоперабельного состояния в операбельное. Основной проблемой неоадьювантной химиотерапии является риск прогрессирования заболевания и утрата возможности для пациентки пройти хирургическое лечение. Именно поэтому перспективен поиск потенциальных молекулярных предикторов чувствительности или резистентности к терапии. Таким образом, знание о молекулярном портрете опухоли способно оказывать влияние на последовательность лечебных мероприятий. Регулярный пересмотр критериев клинической и морфологической оценки эффективности неоадьювантной химиотерапии оказывает критическое влияние на практическую деятельность патологоанатома. В этой связи большое значение придаётся поиску эффективных способов гистологической оценки патоморфологического регресса опухолей после неоадьювантной химиотерапии. Систематическому исследованию особенности использования неоадьювантной химиотерапии у больных с BRCA1-опосредованными опухолями не подвергались.

Научная новизна. Автором впервые изучена взаимосвязь между длительностью платинового интервала (критерий эффективности неоадьювантной химиотерапии) и степенью патоморфологического регресса первичной опухоли и метастатических опухолевых масс большого сальника у пациенток с BRCA1-ассоциированным раком яичника. В исследовании

впервые установлена прогностическая роль оценки патоморфологического регресса метастатических опухолевых масс большого сальника у больных BRCA1-ассоциированным раком яичника. Иванцовым А.О. впервые установлен факт быстрой селекции опухолевых клеток в BRCA1-опосредованном раке яичника с сохранной функцией гена BRCA1 после неoadъювантной химиотерапии. Автором впервые обнаружена причастность наследственных мутаций в гене BRCA1 к развитию рака желудка, карциноида легкого, карциносаркомы молочной железы. Установлена высокая частота полных патоморфологических ответов среди пациенток с BRCA1-ассоциированным раком молочной железы, что свидетельствует о более высокой эффективности неoadъювантной химиотерапии у таких больных.

Научная и практическая значимость работы. Результаты, полученные автором, проясняют механизмы приобретённой резистентности BRCA1-ассоциированных опухолей. В частности, выявлено замещение BRCA1-дефицитных опухолевых клеток BRCA1-профицитными клонами после неoadъювантной химиотерапии BRCA1-ассоциированного рака яичника. Установленный молекулярный феномен может быть объяснением низкой частоты полных морфологических регрессов рака яичника после химиотерапии и высокого риска рецидива заболевания. Кроме того, изученная А.О. Иванцовым взаимосвязь между эффективностью лечения и степенью выраженности ответа метастазов большого сальника на неoadъювантную химиотерапию при BRCA1-ассоциированных опухолях яичника может быть использована у данной группы больных для оценки длительности бесплатинового интервала. Полученные Иванцовым А.О. результаты расширяют клинические показания для молекулярного тестирования BRCA1 в редких разновидностях новообразований (карциносаркома молочной железы, нейроэндокринные опухоли).

Структура и содержание работы. Диссертация написана традиционно, состоит из введения, обзора литературы, характеристики материала и методов

исследования, главы результатов собственных исследований, заключения, выводов и практических рекомендаций. Диссертация изложена на 218 страницах, иллюстрирована 34 таблицами, 98 рисунками, 3 схемами. Список литературы включает 214 источников, 12 публикаций отечественных и 202 зарубежных авторов.

Во **введении** автор аргументирует актуальность избранной темы исследования. Цель исследования сформулирована чётко, поставленные задачи позволяют достичь обозначенной цели.

В **обзоре литературы** рассматриваются принципы морфологической диагностики опухолей, особенности подготовки опухолевого материала для молекулярно-генетического анализа. Обсуждаются вопросы роли наследственного рака в структуре онкологической заболеваемости в целом. Подчёркиваются клинические особенности наследственного рака молочной железы, яичника, желудка. Подробно освещены особенности морфологического строения BRCA1-ассоциированных опухолей молочной железы, яичника, поджелудочной железы, предстательной железы, эндометрия. Обсуждаются закономерности развития первично-множественных опухолей у больных с наследственной мутацией гена BRCA1. Приводятся сведения о редких типах BRCA1-ассоциированных опухолей. Развернуто анализируется современное состояние методов оценки патоморфологического регресса опухолей после неoadьювантной химиотерапии. Все изученные публикации представлены в обобщающей таблице, где приведены результаты основных исследований патоморфологического регресса опухолей молочной железы и яичника после неoadьювантной химиотерапии. Завершая анализ литературы, А.О. Иванцов обращает внимание на отсутствии сведений о роли патоморфологического регресса BRCA1-ассоциированных опухолей яичника после неoadьювантной химиотерапии и его влияния на прогноз заболевания, что демонстрирует актуальность и малоизученность данной проблемы.

Во **второй главе** представлены материалы и методы исследования. В исследование включено 414 больных раком молочной железы, 158 больных раком яичника, 65 больных раком желудка. В работе использовались современные методы морфологического, генетического исследования, статистической оценки полученных результатов. Приведена подробная характеристика клинического материала, распределение больных в изучаемых выборках в зависимости от мутации гена BRCA1. Автор подробно описывает особенности макро и микроскопического обследования образцов опухолей после неoadьювантной химиотерапии. Объем проанализированных клинических и морфологических данных достаточен для решения цели и задач, поставленных при планировании диссертации.

В **третьей главе** рассматриваются результаты изучения особенностей BRCA1-ассоциированных опухолей. Использование морфологических и иммуногистохимических методов исследования позволило автору установить различия иммуногистохимической экспрессии ER, PR, HER2 в группах BRCA1-ассоциированного и спорадического рака молочной железы. Автором подробно проанализированы случаи больных раком молочной железы с полным патоморфологическим ответом опухоли после неoadьювантной химиотерапии. Иванцов А.О. выявил высокую частоту полных патоморфологических ответов после химиотерапии в группе BRCA1-ассоциированных карцином молочной железы, которая в 3 раза превышала аналогичный показатель в группе спорадических опухолей.

Следующим этапом работы явился анализ морфологических характеристик BRCA1-опосредованных опухолей яичника. Автор изучил особенности патоморфологического ответа BRCA1-ассоциированного и спорадического рака яичника. Автор убедительно обосновывает необходимость исключения из исследования больных, у которых была выполнена неоптимальная или субоптимальная циторедукция. Иванцов А.О. выявил высокую частоту умеренных и выраженных патологических ответов

первичной BRCA1-ассоциированной опухоли яичника после неoadъювантной химиотерапии по сравнению с аналогичным показателем в группе спорадических карцином. Наибольшую значимость представляют полученные автором данные о длительности бесплатинового интервала в группах BRCA1-ассоциированного и спорадического рака яичника. Иванцов А.О. обнаружил отличия продолжительности бесплатинового интервала в BRCA1-ассоциированных опухолях яичника с умеренным и выраженным регрессом метастазов большого сальника после неoadъювантной химиотерапии по сравнению с группой спорадических опухолей. Итогом этого фрагмента исследования является вывод о важности документации полного регресса опухолевых масс сальника при раке яичника. Крайне важно, что автор объясняет наличие BRCA1 дикого типа в опухолевых массах яичника, удаленных после неoadъювантной химиотерапии, селекцией предсуществовавших BRCA1-дефицитных клеток. Полученный результат, возможно, окажет влияние на формирование алгоритмов лечения BRCA1-ассоциированного рака яичника.

На следующем этапе автор анализирует частоту мутаций BRCA1 у больных раком желудка, которая составила 3%. Данный показатель соизмерим с показателем частоты BRCA1 мутаций в опухолях молочной железы, который достиг 4.6%. Автор обращает внимание на потерю аллеля дикого типа у больных BRCA1-ассоциированным раком желудка в обоих случаях, что убедительно подтверждает BRCA1-опосредованный характер опухолей. Важно подчеркнуть, главы диссертации, отражающие материалы и методы, результаты собственных исследований, хорошо иллюстрированы, содержат большое количество микрофотографий высокого качества, что свидетельствует о высоких профессиональных качествах диссертанта-патоморфолога. Особенно тщательно документированы редкие наблюдения BRCA1-ассоциированного карциноида лёгкого и карциносаркомы молочной

железы с большим количеством изображений морфологического строения опухолей и их иммуногистохимического профиля.

В главе «Обсуждение» диссертант даёт обобщённую характеристику данных, полученных в работе, подводит итоги проведённого исследования, сопоставляя полученные результаты с данными мировой литературы, приводит объяснения выявленным феноменам.

Выводы, их девять, полностью отражают полученные результаты, соответствуют цели и задачам исследования. Практические рекомендации, их три, сформулированы по результатам диссертационной работы, конкретны, дают возможность специалистам прогнозировать длительность бесплатинового интервала у больных BRCA1-ассоциированным раком яичника.

Материалы диссертации докладывались и обсуждались на научных региональных, всероссийских и международных съездах и конференциях. Автором по теме диссертации опубликована 51 печатная работа, из них 25 статей в журналах, рекомендованных списком ВАК РФ и в рецензируемых зарубежных журналах. Получен 1 патент РФ на изобретение.

Автореферат содержит основные результаты исследований, полностью отражает содержание работы.

Принципиальных замечаний к работе нет.

Заключение. Диссертационная работа Иванцова А.О. «Клинико-морфологические особенности BRCA1-ассоциированных опухолей человека», базирующаяся на большом и репрезентативном клиническом материале, является фундаментальным научно-квалификационным исследованием, позволившим решить актуальную проблему, касающуюся установления клинико-морфологических особенностей опухолей, развившихся у носителей мутаций в гене BRCA1. Основные положения

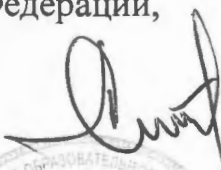
диссертационной работы изложены в публикациях и автореферате. Результаты исследования и сформулированные на их основе выводы свидетельствуют о научной новизне и практической значимости работы.

Представленное исследование соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» Постановления Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013г. № 842 (в редакции Постановления Правительства Российской Федерации №335, от 21.04.16), предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени доктора наук, а автор работы Иванцов А.О. заслуживает присуждения искомой степени доктора медицинских наук по специальностям: 14.01.12 – онкология, 14.03.02 – патологическая анатомия.

Официальный оппонент:

профессор кафедры общей патологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Казанский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации,

доктор медицинских наук,



Петров Семен Венидиктович

420012 г. Казань, ул. Бутлерова, 49, ГБОУ ВПО "Казанский государственный медицинский университет". Сайт: <http://kgmu.kcn.ru> Тел : 8(843)2360652. e-mail: rector@kgmu.kcn.ru



Подпись <u>проф. С.В. Петрова</u>	заверяю.
Учёный секретарь Учёного Совета ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, д.м.н., доцент <u>О.Р. Радченко</u>	
«03» июня 2019 г.	