

Федеральное государственное бюджетное
учреждение «Российский научный центр
радиологии и хирургических технологий
имени академика А.М. Гранова»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации

ФГБУ «РНЦРХТ им. ак. А.М. Гранова» Минздрава
России

ОГРН 1027812404509 ИНН 7821007633

197758, Санкт-Петербург, поселок Песочный
улица Ленинградская, дом 70

телефон (812) 596-84-62 факс (812) 596-67-05

e-mail: info@rrcrst.ru <http://www.rrcrst.ru>

Исх. № 296 от 09.04.2019
Вх. № _____ от _____

УТВЕРЖДАЮ

Заместитель директора по
научной работе ФГБУ
«Российский научный центр
радиологии и хирургических
технологий им. ак. А.М. Гранова»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации



Д.М.Н. Станжевский А.А.

ОТЗЫВ ведущей организации

о научно-практической значимости диссертационной работы

Иванцова Александра Олеговича

**«Клинические и морфологические особенности BRCA1-
ассоциированных опухолей человека»**, представленной на соискание
учёной степени доктора медицинских наук по специальностям 14.01.12 –
онкология, 14.03.02 – патологическая анатомия

Актуальность темы исследования

Диссертационное исследование А.О. Иванцова, посвящённое изучению клинических и морфологических особенностей BRCA1-ассоциированных опухолей человека, представляется чрезвычайно актуальным. Рак молочной железы и рак яичника входят в число наиболее частых онкологических заболеваний у женщин в мире и в нашей стране. Существенная доля этих новообразований - 5% случаев рака молочной железы и 15% рака яичника - развиваются из-за присутствия наследственного дефекта в гене BRCA1. Следует подчеркнуть, что наибольший вклад в заболеваемость наследственным раком молочной железы и рака яичника среди славянского

населения Российской Федерации вносит инсерция BRCA1 5382insC, доля которой достигает 80% от всех повреждений упомянутого гена. Данный факт существенно облегчает генетический скрининг, направленный на выявление наследственных форм рака молочной железы и яичника. Особый спектр лекарственной чувствительности BRCA1-ассоциированных опухолей обусловлен специфическими особенностями их молекулярного профиля. Соматическая утрата оставшегося аллеля BRCA1 в сформированном клоне опухолевых клеток приводит к формированию избирательного дефекта системы репарации двунитевых разрывов ДНК, что обуславливает высокую чувствительность к производным платины. При этом разработка персонализированных подходов к лечению BRCA1-ассоциированных новообразований затруднена, т.к. в рамках клинических исследований BRCA1-мутированные опухоли редко выделяются в отдельную подгруппу.

Неoadьювантная химиотерапия широко применяется для лечения опухолей молочной железы, яичника и предоставляет наибольшие возможности для анализа химиочувствительности опухолей. В данном случае лекарственное лечение применяется в отношении хемонаивных новообразований. А доступность операционного материала позволяет изучать морфологический ответ опухоли на терапию. При лечении рака яичника применение предоперационной терапии у пациенток зачастую является единственным способом перевода неоперабельного состояния в операбельное. Следует подчеркнуть, что проведение неoadьювантной химиотерапии является важным этапом комбинированного лечения злокачественных новообразований. Крайне важно, что критерии клинической и морфологической оценки эффективности неoadьювантной химиотерапии подвергаются регулярному пересмотру. Несмотря на огромное количество исследований, посвящённых неoadьювантной химиотерапии, особенности использования данной разновидности лечения в отношении пациентов с BRCA1-ассоциированными опухолями пока не подвергались

систематическому исследованию. Таким образом, проблема, рассматриваемая в докторской диссертации А.О. Иванцова, является, безусловно, важной и актуальной как с научной, так и с практической точки зрения.

Новизна исследования и полученных результатов, выводов, рекомендаций

Научная новизна диссертационной работы А.О. Иванцова заключается в установлении зависимости длительности платинового интервала (как критерия эффективности неoadъювантной химиотерапии) от степени патоморфологического регресса первичной опухоли и метастатических опухолевых масс большого сальника у пациенток с BRCA1-ассоциированным раком яичника. С помощью современных методов математического анализа автором впервые установлена прогностическая значимость оценки патоморфологического регресса метастатических опухолевых масс большого сальника при BRCA1-ассоциированных опухолях яичника. Важное теоретическое значение имеют разделы диссертации, посвящённые анализу быстрой селекции опухолевых клеток в BRCA1-ассоциированном раке яичника с сохранной функцией гена BRCA1 после неoadъювантной химиотерапии. Важным аспектом представленной диссертации является выявленная причастность наследственных мутаций в гене BRCA1 к развитию опухолей, обычно не упоминающихся в контексте BRCA1-зависимых новообразований: рака желудка, карциноида легкого, карциносаркомы молочной железы. В работе детально проанализированы морфологические и иммуногистохимические особенности BRCA1-ассоциированных опухолей молочной железы, что совершенствует и расширяет показания для BRCA1-диагностики. Следует подчеркнуть, что автором показана высокая частота полных патоморфологических ответов и, следовательно, более высокая эффективность неoadъювантной химиотерапии среди пациенток с BRCA1-позитивным раком молочной железы.

Значимость для науки и практики результатов, полученных автором

Теоретическая и практическая значимость диссертационной работы А.О. Иванцова состоит в получении новых данных об ассоциациях между эффективностью лечения и степенью выраженности ответа метастазов большого сальника на неoadъювантную химиотерапию при BRCA1-ассоциированных опухолях яичника. Полученные данные могут быть использованы у таких больных для прогнозирования длительности бесплатинового интервала. В частности, установлено, что показатели продолжительности бесплатинового интервала BRCA1-ассоциированных опухолей яичника после неoadъювантной химиотерапии значительно больше, чем в спорадических опухолях яичника. Выявленные автором мутации гена BRCA1 в редких разновидностях новообразований (карциносаркома молочной железы, нейроэндокринные опухоли) позволяют расширить клинические показания для молекулярного тестирования BRCA1. В выполненном исследовании автор установил замещение BRCA1-дефицитных опухолевых клеток BRCA1-профицитными клонами после нескольких циклов неoadъювантной химиотерапии BRCA1-ассоциированного рака яичника. Низкая частота полных морфологических регрессов и высокий риск рецидива заболевания при раке яичника могут быть объяснены данным фактом.

Результаты представленного исследования реализованы в практической работе ФГБУ «РНЦРХТ им. академика А.М. Гранова» Минздрава России, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, а также в учебном процессе медицинских вузов и учреждениях постдипломного образования.

Обоснованность и достоверность полученных результатов и сформулированных выводов

Диссертационная работа А.О. Иванцова выполнена на высоком методологическом уровне и достаточном количестве исследованного материала (в анализ включены данные о 414 больных раком молочной железы, 158 больных раком яичника, 65 больных раком желудка). Автором использованы современные методы морфологического, иммуногистохимического, генетического исследования, в последнем случае с использованием высокотехнологичных методик полимеразной цепной реакции в реальном времени. Полученные результаты, выводы и практические рекомендации, содержащиеся в диссертации, научно обоснованы и достоверны. На высоком уровне проведена статистическая обработка результатов исследования с использованием пакета прикладных компьютерных программ. Достоверность полученных результатов не вызывает сомнений, она обоснована высоким методическим уровнем работы, большим объёмом проведённых исследований.

Автором представлены данные о результатах исследования особенностей BRCA1-ассоциированных опухолей. Показаны их морфологические особенности. Подробно описаны различия иммуногистохимической экспрессии ER, PR, HER2 в группах BRCA1-ассоциированных и спорадических раках молочной железы. Установлено, что среди BRCA1-опосредованных опухолей молочной железы количество наблюдений с трижды-негативным фенотипом значительно больше, чем в группе спорадических карцином молочной железы. Кроме этого, автором были подробно проанализированы наблюдения больных раком молочной железы с полным патоморфологическим ответом опухоли после неoadъювантной химиотерапии. Было установлено, что количество полных патоморфологических ответов после химиотерапии было в 3 раза выше в группе BRCA1-ассоциированных карцином молочной железы по сравнению с группой спорадических опухолей. Важным этапом работы было исследование морфологических свойств BRCA1-ассоциированного рака

яичника. Автором изучены характеристики патоморфологического ответа наследственных и спорадических серозных карцином яичника. Установлено, что неоадьювантная химиотерапия в группе BRCA1-ассоциированных карцином яичника сопровождается значительно более высокой частотой умеренных и выраженных патологических ответов первичной опухоли по сравнению с ненаследственными опухолями. С клинических позиций наибольший интерес представляют полученные автором данные о длительности бесплатинового интервала в группах наследственного и спорадического рака. Автору удалось установить статистически достоверные отличия продолжительности бесплатинового интервала в BRCA1-ассоциированных опухолях яичника с умеренным и выраженным регрессом метастазов большого сальника после неоадьювантной химиотерапии по сравнению с группой спорадических опухолей. Автор совершенно аргументированно делает вывод о важности документации полного регресса опухолевых масс сальника при раке яичника. Следует подчеркнуть, что автор объясняет наличие BRCA1 дикого типа в опухолевых массах яичника, удаленных после неоадьювантной химиотерапии, селекцией предсуществовавших BRCA1-профицитных клеток. Данный факт требует дальнейшего осмысления и клинического наблюдения, возможно, что его придется учитывать при формировании алгоритма лечения рака яичника.

Важной частью выполненного исследования является анализ частоты мутаций BRCA1 у больных раком желудка, которая составила 3% (2/65 больных). При этом, у этих больных в обоих случаях в опухолях наблюдалась потеря аллеля дикого типа, что подтверждает BRCA1-зависимый характер новообразований.

Материалы диссертации докладывались и обсуждались на научных региональных, всероссийских и международных съездах и конференциях. Результаты исследования опубликованы в 51 печатной работе, из них 25 статей в журналах, рекомендованных списком ВАК РФ и соответствующих

рецензируемых зарубежных журналах. Автором получен 1 патент РФ на изобретение.

Выводы, в количестве – 7 и практические рекомендации – 3, соответствуют поставленным цели и задачам исследования, сформулированы корректно, отражают суть проведённого исследования. Автореферат содержит основные результаты исследований и полностью соответствует содержанию диссертации.

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Александра Олеговича Иванцова «Клинические и морфологические особенности BRCA1-ассоциированных опухолей человека» выполнена на высоком методологическом уровне, является законченной научно-исследовательской работой, в котором решена актуальная проблема онкологии, заключающаяся в установлении клинико-морфологических особенностей опухолей, развившихся у носителей мутаций в гене BRCA1.

По актуальности, объёму, уровню проведённых исследований и значимости полученных результатов представленная диссертационная работа полностью соответствует требованиям ВАК 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. Автор работы А.О. Иванцов заслуживает присуждения искомой степени доктора медицинских наук по специальностям: 14.01.12 – онкология, 14.03.02 – патологическая анатомия.

Диссертация, автореферат и отзыв ведущей организации на диссертационную работу А.О. Иванцова обсуждён и одобрен на заседании отдела интервенционной радиологии и оперативной хирургии, отделения

оперативного лечения онкоурологических и онкогинекологических заболеваний, отделения патологической анатомии ФГБУ «РНЦРХТ им. академика А.М. Гранова» Минздрава России (протокол №12 от 08.04.2019 г.)

Главный научный сотрудник
отдела интервенционной
радиологии и оперативной хирургии
ФГБУ «РНЦРХТ им. академика А.М. Гранова»
Минздрава России,

доктор медицинских наук, профессор,

заслуженный деятель науки РФ

Врач-патологоанатом

отделения патологической анатомии

ФГБУ «РНЦРХТ им. ак. А.М. Гранова»

Минздрава России,

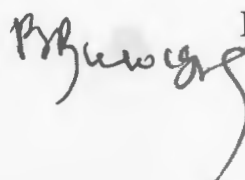
доктор медицинских наук, профессор

Адрес: 197758, Россия, г. Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул.

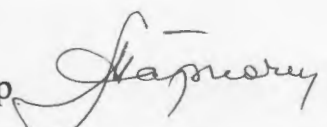
Ленинградская, 70. Телефон: (812) 596-84-62 info@rrcrst.ru

Адрес: 197758, Россия, г. Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул.

Ленинградская, 70. Телефон: (812) 596-66-50 info@rrcrst.ru

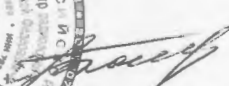


Винокуров В.Л.



Маркочев А.Б.

Подпись руки главного научного сотрудника отдела интервенционной радиологии и оперативной хирургии ФГБУ «РНЦРХТ им. академика А.М. Гранова» Минздрава России, доктора медицинских наук, профессора, заслуженного деятеля науки РФ Винокурова В.Л. и врача-патологоанатома отделения патологической анатомии ФГБУ «РНЦРХТ им. ак. А.М. Гранова» Минздрава России, доктора медицинских наук, профессора Маркочева А.Б. заверяю учёный секретарь Учёного совета д.м.н.



О.А. Бланк