



**федеральное государственное
бюджетное образовательное учреждение
высшего образования "Северо-Западный
государственный медицинский университет
имени И.И. Мечникова"
Министерства здравоохранения
Российской Федерации**

(ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова
Минздрава России)

191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д.41
ОКПО 30625447, ОКАТО 40298564000,
ОГРН 1117847434990, ИНН 7842461679, КПП 784201001
ОКВЭД 85.22; 86; 72.19; 84.21
тел.: (812) 303-50-00, факс: (812) 303-50-35,
e-mail: rectorat@szgmu.ru
www.szgmu.ru

№ _____

На _____ от _____

УТВЕРЖДАЮ

Проректор по науке и
инновационной деятельности
федерального государственного
бюджетного образовательного
учреждения высшего образования
«Северо-Западный государственный
медицинский университет
имени И.И. Мечникова»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации
Доктор медицинских наук, профессор

_____ А.В. Силин

_____ 2019 г.



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

**федерального государственного бюджетного образовательного
учреждения высшего образования «Северо-Западный государственный
медицинский университет имени И.И. Мечникова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации**

Диссертация «Роль статуса гена BRCA в выборе неоадьювантной терапии больных раком молочной железы» выполнена на кафедре онкологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

В период прохождения аспирантуры Гиголаева Лариса Павловна работала ассистентом кафедры онкологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Гиголаева Лариса Павловна в 2014 г. окончила Северо-Осетинскую государственную медицинскую академию по специальности «лечебное дело», в 2016 г. окончила ординатуру по специальности «онкология» ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России.

Справка о сдаче кандидатских экзаменов выдана в 2019 г. ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России.

Научные руководители:

- доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры онкологии ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России Криворотько Петр Владимирович;

- доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН Имянитов Евгений Наумович, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, заведующий научным отделом биологии опухолевого роста.

По результатам рассмотрения диссертации «Роль статуса гена BRCA в выборе неоадьювантной терапии больных раком молочной железы» принято следующее заключение:

Актуальность представленного исследования

По патоморфологическим характеристикам BRCA1-ассоциированные опухоли чаще, чем спорадические, соответствуют трижды-негативному биологическому подтипу, характеризуются высокой степенью гистологической злокачественности, лимфоцитарной инфильтрацией, высокой частотой спонтанных некрозов.

Анализ прогнозирования значений различных иммуногистохимических, молекулярно-биологических особенностей опухоли позволяет оптимизировать системное цитотоксическое лечение.

Несмотря на то, что объективный ответ у больных трижды-негативным раком молочной железы на фоне неоадьювантного лечения выше по сравнению с другими биотипами, долгосрочный прогноз и отдаленные результаты, в целом, хуже. Это явление носит название «парадокс трижды-негативного рака молочной железы». Но у пациенток с полным патоморфологическим регрессом показатели выживаемости по сравнению с «нетрижды-негативным раком молочной железы» сходные, тогда как выживаемость трижды-негативного типа с «остаточной опухолью» на фоне неоадьювантной полихимиотерапии остается низкой. Подобное явление при трижды-негативном подтипе можно объяснить сохранением химиорезистентных остаточных клеток опухоли в связи с отсутствием на их поверхности «мишеней» для стандартных режимов системной гормоно- и иммунотерапии. На фоне неоадьювантного лечения число полных патоморфологических регрессов коррелирует с показателем общей выживаемости и позволяет адаптировать наиболее эффективные стандартные режимы и использовать новые варианты терапии.

Наиболее частым предиктором ответа на проводимое неадьювантное лечение в ряде современных работ была принадлежность к трижды-негативному подтипу и наличие founder-мутации, без идентификации ее положения в гене BRCA1.

Проведенное исследование позволяет определить стратегию и пути оптимизации лечения, направленного на BRCA-опосредованный путь, отвечающий как за гибель злокачественной клетки, так и за эффективность лечения.

Личное участие автора в получении результатов, изложенных в диссертации

Основные положения диссертационной работы разработаны на основе анализа историй болезни больных с диагнозом трижды-негативный рак молочной железы. Весь представленный материал получен, обобщен и проанализирован диссертантом.

Степень обоснованности и достоверности положений, выводов и рекомендаций, содержащихся в диссертации

Степень достоверности полученных результатов проведенных исследований определяется достаточным и репрезентативным объемом выборки, большим количеством выполненных измерений с использованием современных методов исследования и подтверждена адекватными методами статистической обработки данных. Методы математической обработки полученных результатов адекватны поставленным задачам. Сформулированные в диссертации выводы, положения и рекомендации аргументированы и логически вытекают из системного анализа результатов выполненного исследования.

Научная новизна исследования

Впервые проведен сравнительный анализ использования различных схем неoadьювантной системной терапии в зависимости от наличия мутаций в генах репарации ДНК.

Впервые оценена эффективность и безопасность использования эрибулина в комбинации с карбоплатином в рамках неoadьювантного лечения первичного рака молочной железы.

Впервые для оценки риска возникновения рецидива рака молочной железы без BRCA1-мутации проведен однофакторный и многофакторный регрессионный анализ Кокса, показавший значимое влияние на данный результат варианта назначенной химиотерапии и факта достижения патоморфоза V степени по критерию Miller-Payne после проведенной химиотерапии.

Практическая значимость исследования

Установлено, что при мутации в гене BRCA1 более четко ассоциированы степень злокачественности и пролиферативная активность опухоли; включение в схемы неoadьювантной терапии трижды-негативного рака молочной железы эрибулина повышает токсичность используемого режима, при этом непосредственный клинический эффект значимо не улучшается; важным пунктом является то, что независимым прогностическим фактором, достоверно снижающим вероятность рецидива рака молочной железы без BRCA1-мутации, является достижение патоморфоза V по Miller-Payne после проведения неoadьювантной химиотерапии.

Ценность научных работ соискателя ученой степени

В научных работах, опубликованных автором, доказан более агрессивный характер развития у больных BRCA1-ассоциированным раком молочной железы, что делает необходимым поиск новых более эффективных программ лечения для данного типа рака; доказанное отсутствие повышения эффективности и широкий профиль токсичности эрибулина в комбинации с карбоплатином не дает возможность рекомендовать данный препарат для терапии трижды-негативного рака молочной железы в неоадьювантном режиме; необходима дозо-временная интенсивность химиотерапии необходима для достижения полного патоморфологического ответа, предиктора, значимо улучшающего показатель безрецидивной выживаемости.

Внедрение результатов исследования

Результаты диссертационного исследования внедрены в практическую деятельность ФГБУ "НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова" Минздрава России, в учебный процесс кафедры онкологии и кафедры общей и биологической химии ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России.

Соответствие содержания исследования заявленным специальностям

Выполненная работа соответствует паспортам научных специальностей: 14.01.12 – онкология, 03.01.04 – биохимия.

Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных автором

По теме диссертации опубликовано 18 научных печатных работ, в том числе 4 статьи в рецензируемых научных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации:

1. Семиглазов, В.В. Биологические подходы к поиску эффективного лечения трижды-негативного рака молочной железы / Л.П. Гиголаева, П.В. Криворотько, Р.В. Донских, А.И. Целуйко // Злокачественные опухоли. – 2016. – №3. – С 30-36.

2. Криворотько, П.В. Биопсия сигнальных лимфатических узлов при раннем раке молочной железы: опыт НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова / Т.Т. Табагуа, А.В. Комяхов, А.А. Бессонов, Л.П. Гиголаева, Е.С. Труфанова, А.В. Черная, К.А. Белобородова, Е.К. Жильцова, О.А. Иванова, В.Г. Иванов, К.С. Николаев, В.В. Воротников, Ж.В. Брянцева, Г.А. Дашян, К.Ю. Зернов, Р.В. Донских, Р.М. Палтуев, А.С. Артемьева, Е.А. Туркевич Е.А., Е.А. Бусько, В.В. Семиглазов, С.Н. Новиков, С.В. Канаев, В.Ф. Семиглазов // Вопросы онкологии. – 2017. – № 2. – С.267-273.

3. Жильцова, Е.К. Комбинация ингибиторов микротрубочек в сочетании с карбоплатином в неоадьювантном лечении ТНРМЖ / П.В. Криворотько, Г.А.

Дашян, О.А. Иванова, А.А. Бессонов, Т.Т. Табагуа, К.С. Николаев, А.В. Комяхов, Л.П. Гиголаева, В.Ф. Семиглазов // Медицинский совет. – 2017. – № 14. – С.99-110.

4. Жильцова, Е.К. Может ли блокировка андрогенных рецепторов стать основой нового способа лечения трижды негативного рака молочной железы? / О.А. Иванова, П.В. Криворотько, В.Г. Иванов, Е.В. Цырлина, Г.А. Дашян, Т.Т. Табагуа, К.С. Николаев, Л.П. Гиголаева, В.Ф. Семиглазов // Злокачественные опухоли. – 2017. – Т.7, № 1. – С.18-25.

5. Семиглазов, В.Ф. Неoadъювантная системная терапия рака молочной железы (ретроспективный и проспективный анализ) / П.В. Криворотько, Г.А. Дашян, Е.К. Жильцова, О.А. Иванова, В.Г. Иванов, А.А. Бессонов, К.С. Николаев, А.В. Комяхов, К.Ю. Зернов, Т.Т. Табагуа, Л.П. Гиголаева, В.В. Семиглазов // Вопросы онкологии. – 2017. – Т.63, №2. – С.256-260.

6. Семиглазов, В.Ф. Новые возможности лечения рака молочной железы (ингибиторы микротрубочек) / Г.А. Дашян, П.В. Криворотько, Р.М. Палтуев, Р.В. Донских, Т.Ю. Семиглазова, К.Ю. Зернов, Л.П. Гиголаева, В.С. Аполлонова // Фарматека. – 2017. – № 17 (350). – С.45-48.

7. Семиглазов, В.Ф. Трижды-негативный рак молочной железы: молекулярные подтипы и новые таргетные мишени / П.В. Криворотько, Г.А. Дашян, Е.К. Жильцова, О.А. Бессонов, К.С. Николаев, А.В. Комяхов, К.Ю. Зернов, Т.Т. Табагуа, Л.П. Гиголаева, В.В. Семиглазов // Вопросы онкологии. – 2017. – №2. – С.214-223.

8. Криворотько, П.В. Сравнительная характеристика различных схем неoadъювантной полихимиотерапии трижды негативного рака молочной железы / Е.К. Жильцова, Л.П. Гиголаева, Ш.М. Хаджиматова, Г.А. Дашян, К.Ю. Зернов, Е.С. Труфанова, А.С. Артемьева, А.Г. Кудайбергенова, В.Ф. Семиглазов // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2017. – №4. – С.19-23.

9. Криворотько, П.В. Место и время лучевой терапии у больных раком молочной железы после реконструктивных операций / К.Ю. Зернов, Г.А. Дашян, С.Н. Новиков, Е.К. Жильцова, А.В. Комяхов, Т.Т. Табагуа, С.С. Ерещенко, А.С. Емельянов, Р.С. Песоцкий, Л.П. Гиголаева, С.В. Канаев, В.Ф. Семиглазов // Злокачественные опухоли. Приложение: мат. XXII Российского онкологического конгресса, Москва, Россия, 13-15 нояб. 2018. – 2018. – Т.8, №3-S1. – С.22-26.

10. Гиголаева, Л.П. Оценка эффективности неoadъювантной химиотерапии у больных с местно-распространенным BRCA-ассоциированным раком молочной железы / А.А. Бессонов, П.В. Криворотько, Г.А. Дашян, Е.К. Жильцова, А.В. Комяхов, Т.Т. Табагуа, С.С. Ерещенко, А.С. Емельянов, Р.С. Песоцкий // Злокачественные опухоли. Приложение: мат. XXII Российского онкологического конгресса, Москва, Россия, 13-15 нояб. 2018. – 2018. – Т.8, №3-S1. – С.29-36.

11. Kудайбергенова, А. Assessment of biomarker changes in breast cancer in initial, intermediate CNB and in resection specimen after neoadjuvant chemotherapy/S. Khadzhimatova, L. Gigolaeva, P. Krivorotko, A. Artemyeva // Virchows Arch (2017) 471 (Suppl 1):S1–S352.

12. Krivorotko P., Experience of the sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy/ E. Zhiltsova, G. Dashayan, E. Trufanova, T. Tabagua, O. Ivanova, A. Bessonov, A. Komayachov, K. Nikolaev, S. Kanaev, S. Novikov, P. Krzivickiyi, Z. Brayanceva, K. Zernov, R. Paltuev, A. Emelyanov, L. Gigolaeva, V. Semiglazov// EBCC 2018, Barcelona.

13. Krivorotko. P. Immediate results of determining the sentinel lymph nodes in breast cancer patients using a combination of radioisotope and fluorescent methods/ E. Zhiltsova, T. Tabagua, G. Dashayan, A. Komayachov, K. Nikolaev, A. Bessonov, S. Kanaev, S. Novikov, P. I Krzivickiyi, O. Ivanova, K. Zernov, R. Paltuev, E. Trufanova, L. Gigolaeva, A. Emelyanov, V. Semiglazov // EBCC 2018, Barcelona.

14. Novikov S., Mammography and scintimammography in diagnosis of minimal breast cancer and multicentric disease./ A. Chernaya, P. Krzhivitskii, S. Kanaev, P. Krivorotko, L. Jukova, N. Popova // EBCC 2018, Barcelona.

15. Gigolaeva, L. Analysis of the comparative characteristics of various neoadjuvant chemotherapy regimens for breast cancer patients associated with a BRCA1 mutation/ S . Khadgimatova , P. Krivorotko, E. Ziltsova ,G. Dashyan ,K. Zernov, A. Emelyanov, V. Semiglazov// 4th ESO-ESMO Breast Cancer in Young Women International Conference (BCY4).

16. Krivorotko P. Neoadjuvant eribulin plus carboplatin vs. paclitaxel plus carboplatin in patients with triple-negative breast cancer (TNBC)/ L. Gigolaeva , S. Khadzhimatova, E. Zhiltsova , S. Yerechshenko , M. Nikitina, V. Ni, A. Emelyanov, E.N. Imyanitov, A.P. Sokolenko, T. Tabagua, G.Daschyan , O.Ivanova, V. F.Semiglazov ./ ESMO 2018 Congress.

17. Gigolaeva, L. Neoadjuvant chemotherapy regimens for triple negative breast cancer patients /P. Krivorotko, E. Zhilctova, G. Dashyan, Sh. Chadjimatova, R. Pesotcky, A. Emelyanov, V. Semiglazov // 16th St.Gallen International Breast Cancer Conference in Vienna, Austria from 20-23 March 2019.

18. Krivorotko, P. The diagnostic accuracy of 12-point core biopsy of a tumor bed compared to the study of surgically obtained breast tissue in patients with locally advanced triple-negative or HER2-positive breast cancer after neoadjuvant systemic and targeted therapy / S. Yerechshenko, G. Dashyan, E. Zhiltsova, A. Bessonov, T. Tabagua, K. Zernov, A. Komyahov, K. Nikolaev, L. Gigolaeva, A. Emelyanov, V. Semiglazov, V. Semiglazov, T. Semiglazova // J Clin Oncol 37, 2019 (suppl; abstr e12097), 2019.

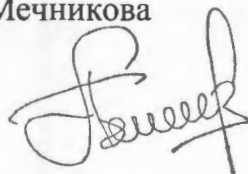
Диссертация Гиголаевой Ларисы Павловны «Роль статуса гена BRCA в выборе неoadьювантной терапии больных раком молочной железы», на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальностям: 14.01.12 – онкология, 03.01.04 – биохимия является законченным научно-квалификационным исследованием, в котором решена задача сравнения безопасности различных схем неoadьювантной химиотерапии у данных групп пациентов, а также проведения однофакторного и многофакторного регрессионного анализа Кокса для оценки риска возникновения рецидива рака молочной железы у пациентов без BRCA1-

мутации, что соответствует требованиям п.9 Положения «О присуждении ученых степеней», утвержденными постановлением Правительства РФ №842 от 24 сентября 2013 года, в редакции постановления Правительства РФ №335 от 21 апреля 2016 года, предъявляемым к кандидатским диссертациям.

Диссертация обсуждена и одобрена на заседании научной проблемной комиссии «Хирургия и смежные специальности» протокол №2 от 29 марта 2019 года ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России.

Заключение принято на совместном заседании кафедры онкологии и кафедры биологической и общей химии ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, протокол №6 от 11 июня 2019 года. Присутствовало на заседании 35 человек. Результаты голосования: «за» - 35; «против» - нет; «воздержались» - нет. Решение принято единогласно.

Заведующий кафедры онкологии
ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова
Минздрава России,
д.м.н., профессор



А.М.Беляев