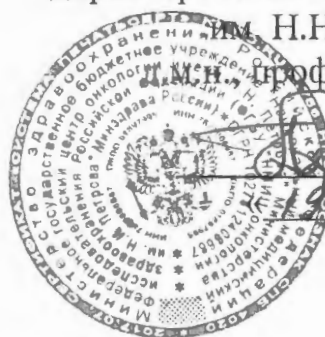


«УТВЕРЖДАЮ»

директор ФГБУ «НМИЦ онкологии

им. Н.Н. Петрова» МЗ РФ

профессор А.М. Беляев



*А.М. Беляев*  
» августа 2019 г.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Диссертация Гиголаевой Ларисы Павловны «Роль статуса гена BRCA в выборе неoadъювантной терапии больных раком молочной железы», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, выполнена в ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России. В период подготовки диссертации Гиголаева Лариса Павловна проходила обучение в отделении опухолей молочной железы ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» МЗ РФ.

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.

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.

Справка №4656 о сдаче кандидатских экзаменов выдана 03.06.2019 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 принято следующее заключение: диссертация Гиголаевой Ларисы Павловны «Роль статуса гена BRCA в выборе неоадьювантной 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 неоадьювантной 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.

#### **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 неoadьювантной 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 неoadьювантного 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.

### **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 неoadъювантной химиотерапии.

### **Степень достоверности результатов исследования**

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.

### **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.

### **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 неoadьювантном 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. Неoadьювантная 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 неoadьювантной 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. Криворотко, 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. Kудайбергенава, 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 неoadъювантной терапии больных раком молочной железы» рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.12 – онкология, 03.01.04 – биохимия.

Заведующий научным отделением  
опухолей молочной железы,  
чл.-корр. РАН, профессор, д.м.н.

В.Ф. Семиглазов

