

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора биологических наук, профессора, члена-корреспондента Российской академии наук Чердынцевой Надежды Викторовны на диссертационную работу Иванцова Александра Олеговича на тему «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 ТЕМЫ ДИССЕРТАЦИОННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Развитие наследственных опухолевых синдромов обусловлено дефектами в генах опухолевой супрессии, которые участвуют в поддержании необходимых клеточных функций и препятствуют малигнизации. Определённое количество наблюдений рака молочной железы (до 10 % случаев) и карцином яичника (до 15 % случаев) связано с наличием наследственных мутаций в гене репарации BRCA1. Заболеваемость наследственным раком молочной железы и рака яичника среди славянского населения России в 90 % наблюдений обусловлена инсерцией BRCA1 5382insC. Следует отметить, что в этом указанная закономерность избирательного доминирования той или иной мутации отмечена далеко не для всех популяций. Этот факт наличия распространённой «мутации основателя» BRCA1 5382insC в славянской популяции даёт возможность проводить эффективный генетический скрининг, направленный на поиск наследственного рака молочной железы и яичника. Особая чувствительность таких карцином к химиотерапии, включающей препараты платины, объясняется молекулярными особенностями опухолей у пациенток с мутациями в гене BRCA1. В опухолевых клетках наблюдается избирательный дефект системы репарации двунитевых разрывов ДНК из-за соматической утраты оставшегося аллеля BRCA1, приводящий к снижению репаративного потенциала и изменению (повышению) чувствительности к химиотерапии. Однако до настоящего времени не проведена научно-

обоснованная разработка дифференцированного подхода к терапии больных с наследственной мутацией гена BRCA1.

Использование неoadъювантной химиотерапии в комплексном лечении рака молочной железы и рака яичника позволяет исследовать чувствительность опухолевых клеток к лекарственной терапии, оценить патоморфологический ответ опухолей на химиотерапию и его влияние на прогноз заболевания. Риск прогрессирования злокачественного процесса на фоне проведения неoadъювантной химиотерапии является ключевой проблемой для больных раком яичника, при этом отсутствие эффективных критериев предсказания и прогноза делает чрезвычайно актуальным поиск молекулярных маркеров чувствительности или резистентности опухоли к терапии. При наличии таких маркеров последовательность лечебных мероприятий, в том числе схем химиотерапии, может быть изменена в соответствии с данными о молекулярном профиле новообразований. Комплексное изучение особенностей проведения неoadъювантной химиотерапии и ее клинической эффективности у больных с BRCA1-ассоциированным раком не проводилось. Не исследованы механизмы возникновения резистентности опухолей с мутациями в гене BRCA1, определяющие прогрессирование опухолевого процесса после проведенной предоперационной химиотерапии. Целью диссертационного исследования явился анализ клинико-морфологических особенностей злокачественных новообразований у носителей мутаций в гене BRCA1 и изучение особенностей ответа на предоперационную химиотерапию при раке молочной железы и раке яичников, ассоциированных с наследственными нарушениями исследуемого гена.

НАУЧНАЯ НОВИЗНА ИССЛЕДОВАНИЯ И ДОСТОВЕРНОСТЬ ПОЛУЧЕННЫХ ДАННЫХ

В диссертации А.О. Иванцова у больных с BRCA1-ассоциированным раком яичника впервые изучены ассоциации между продолжительностью платинового интервала (критерий эффективности неoadъювантной

химиотерапии) и степенью патоморфологического регресса первичной опухоли и метастатических опухолевых масс большого сальника. В выполненном исследовании впервые подтверждена прогностическая роль оценки патоморфологического регресса метастатических опухолевых масс большого сальника у больных BRCA1-опосредованным раком яичника. Автором впервые установлено явление селекции опухолевых клеток в BRCA1-ассоциированном раке яичника после неoadъювантной химиотерапии с сохранной функцией гена BRCA1. А.О. Иванцов впервые выявил роль наследственных мутаций в гене BRCA1 в развитии аденокарциномы желудка, карциноида легкого, карциносаркомы молочной железы. Автором показана высокая частота полных патоморфологических ответов среди пациенток с BRCA1-ассоциированным раком молочной железы. Это подтверждает более высокую эффективность неoadъювантной химиотерапии у больных с наследственной мутацией BRCA1.

Все научные положения, выводы и практические рекомендации диссертации аргументированы, обоснованы и достоверны.

Достоверность представленных данных обеспечена большим числом наблюдений и использованием методов современного статистического анализа.

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ

Результаты диссертационного исследования имеют несомненную практическую и научную значимость. Они убедительно демонстрируют механизмы приобретённой резистентности BRCA1-ассоциированных опухолей. Полученные данные свидетельствуют о замещении BRCA1-дефицитных опухолевых клеток BRCA1-профицитными клонами после неoadъювантной лекарственной химиотерапии BRCA1-опосредованного рака яичника. Выявленные молекулярно-генетические изменения позволяют объяснить редкую встречаемость полного патоморфологического регресса карцином яичника после химиотерапии и высокую вероятность развития

рецидива болезни. Установленные автором ассоциации между эффектом терапии и выраженностью регресса метастазов большого сальника на неoadъювантную лекарственную химиотерапию у больных BRCA1-ассоциированным раком яичника могут быть использованы для оценки длительности платинового интервала. Достигнутые Иванцовым А.О. результаты совершенствуют и расширяют показания для молекулярно-генетического тестирования гена BRCA1 в редко встречающихся разновидностях новообразований (карциносаркома молочной железы, нейроэндокринные опухоли).

ОЦЕНКА СОДЕРЖАНИЯ РАБОТЫ

Диссертация построена по традиционному плану, включает введение, обзор литературы, главу, посвящённую материалам и методам исследования, главу результатов собственных исследований, заключение, выводы и практические рекомендации. Работа изложена на 218 страницах, содержит 34 таблицы, 98 рисунков, 3 схемы. Список литературы включает 214 источников, из них 12 публикаций отечественных и 202 зарубежных авторов.

В обзоре литературы помимо особенностей заболеваемости и смертности при основных локализациях рака органов женской репродуктивной системы рассматриваются принципы морфологической диагностики опухолей, особенности подготовки опухолевого материала для молекулярно-генетического анализа. Большое внимание автор уделил вопросам места наследственного рака в структуре онкологической заболеваемости в целом. Отдельный раздел обзора посвящён описанию морфологических особенностей BRCA1-ассоциированных опухолей молочной железы, яичника, поджелудочной железы, предстательной железы, эндометрия. Освещены основные закономерности развития первично-множественных опухолей у больных с наследственной мутацией гена BRCA1. Подробно проанализирована роль методов оценки морфологического регресса злокачественных опухолей после

неoadьювантной лекарственной терапии. Результаты основных работ по оценке патоморфологического регресса опухолей молочной железы и яичника после неoadьювантной химиотерапии обобщены в таблицах. Обзор написан хорошим литературным языком, читается легко и с интересом.

Во **второй главе** даётся подробное описание анамнестических и клинико-морфологических данных 637 больных, вошедших в исследование. Представлены три группы пациентов. В различные разделы исследования включены 414 больных раком молочной железы, 158 больных раком яичника, 65 больных раком желудка. Следующие разделы главы характеризуют современные методы морфологического, молекулярно-генетического исследований, а также использованные статистические методы обработки полученных данных. Приведена подробная характеристика клинического материала, стратификация больных в изучаемых выборках в зависимости от мутации гена BRCA1. Объём данных, подвергнутых анализу, достаточен для решения поставленных задач и достижения цели работы.

В третьей главе проведён тщательный анализ особенностей строения BRCA1-ассоциированных опухолей. Иванцов А.О. в группах BRCA1-опосредованного и спорадического рака молочной железы установил различия иммуногистохимической экспрессии ER, PR, HER2. Автором выявлена более высокая частота полных патоморфологических ответов после неoadьювантной химиотерапии в группе BRCA1-ассоциированных карцином молочной железы (31,6 %) по сравнению со спорадическими опухолями (11,6 %).

На следующем этапе Иванцов А.О. оценил выраженность патоморфологического ответа у пациентов с BRCA1-ассоциированным и спорадическим раком яичника. Автором установлена высокая частота умеренных и выраженных патологических ответов первичной BRCA1-ассоциированной опухоли яичника (86,2 %) после неoadьювантной химиотерапии по сравнению с аналогичным показателем в группе

спорадических карцином (53,3 %). Кроме того, Иванцов А.О. выявил отличия продолжительности бесплатинового интервала в BRCA1-опосредованных карциномах яичника с умеренным и выраженным регрессом метастазов большого сальника (медиана 12,4 месяцев) после неoadьювантной химиотерапии по сравнению с группой спорадических опухолей (медиана 4,1 месяца). Вполне обоснованным представляется вывод автора о необходимости документации полного регресса опухолевых масс большого сальника при карциноме яичника. На основании результатов молекулярно-генетического анализа статуса гена BRCA1, Иванцов А.О. даёт вполне обоснованное объяснение наличия аллеля гена BRCA1 дикого типа в опухолевых массах яичника, удаленных после неoadьювантной химиотерапии, селекцией преобладававших BRCA1-профицитных клеток. Известно, что практически каждая опухоль гетерогенна по своему клеточному составу и следовательно, биологическим свойствам этих клеток, включая ответ на терапию. Таким образом, проведение химиотерапии у больных с наследственной мутацией в гене BRCA1 приводит, с одной стороны, к элиминации клеток с нарушением в гене репарации и с другой стороны, к экспансии резистентных клеток с функционально полноценным геном BRCA1. Здесь также еще хотелось бы обратить внимание на такой аспект, как наличие соматических нарушений BRCA1 в клетках опухоли, например, делеция региона локализации этого гена, что приводит к повышению чувствительности к платин-содержащей химиотерапии.

Следующим этапом работы стал анализ частоты мутаций гена BRCA1 у больных раком желудка, которая составила 3 %, что сопоставимо с показателем частоты BRCA1 мутаций в опухолях молочной железы (4,6 %). BRCA1-опосредованный характер опухолей у больных BRCA1-ассоциированным раком желудка объяснён потерей аллеля дикого типа. Приведены описания и хорошо иллюстрированы редкие наблюдения BRCA1-опосредованного карциноида лёгкого и карциносаркомы молочной железы.

В главе «Обсуждение» Иванцов А.О. подводит итоги проведённого исследования, анализирует полученные результаты с позиций современных фундаментальных представлений о молекулярных механизмах наследственных опухолей и формировании лекарственной резистентности, формулирует основные положения, которые составляют сущность выводов и практических рекомендаций.

Девять выводов полностью отражают полученные результаты, соответствуют цели и задачам исследования. Практические рекомендации сформулированы по результатам исследования и позволят специалистам прогнозировать продолжительность бесплатинового интервала у больных BRCA1-ассоциированным раком яичника. Этот подход может быть использован в научно-исследовательских институтах онкологического профиля, в онкодиспансерах и онкологических отделениях лечебно-профилактических учреждений.

Полученные новые научные сведения о молекулярных и морфологических особенностях могут быть использованы в лекциях и практических занятиях для студентов и аспирантов в учебных заведениях, готовящих биомедицинские кадры, в НИИ, работающих по профилю диссертации, в клинических морфологических и биохимических лабораториях.

Автореферат содержит краткое изложение основных положений диссертации и полностью соответствует требованиям ВАК РФ.

По теме диссертации опубликована 51 печатная работа, в том числе 25 - статьи в журналах, рекомендованных списком ВАК РФ и в рецензируемых зарубежных журналах. Материалы диссертации докладывались на многочисленных научных региональных, всероссийских и международных конференциях. Получен 1 патент РФ на изобретение.

Принципиальных замечаний к работе нет.

В процессе ознакомления с содержанием работы возникли вопросы:

1. В работе выявлена более высокая частота полных патоморфологических ответов после неoadъювантной химиотерапии в группе BRCA1-ассоциированных карцином молочной железы по сравнению со спорадическими опухолями. Как Вы интерпретируете отсутствие различий в группах с разными схемами лечения, включающих или не включающих препараты платинового ряда.

2. Полный патоморфологический регресс опухоли после химиотерапии чаще отмечен у пациентов с мутациями в гене BRCA1. Как он соотносится с показателями выживаемости, по сравнению со спорадическими опухолями по Вашим и по литературным данным.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Актуальность, научная новизна, объём и глубина проведённых исследований, современное методическое обеспечение работы, достоверность полученных данных, практическая значимость результатов, полнота изложения материалов диссертации в опубликованных работах позволяют заключить, что диссертационная работа Иванцова Александра Олеговича «Клинико-морфологические особенности BRCA1-ассоциированных опухолей человека», базирующаяся на большом и репрезентативном клиническом материале, является научной квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований осуществлено решение актуальной научной проблемы - установление клинико-морфологических особенностей злокачественных новообразований у носителей мутаций в гене BRCA1 и их ответа на химиотерапию, имеющей существенное теоретическое и практическое значение для онкологии и патологической анатомии.

По актуальности, новизне проведенных исследований, объёму исследований, методическому уровню, научно-практической значимости работа полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке

присуждения ученых степеней», утвержденным Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года № 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 Александр Олегович заслуживает присуждения искомой степени доктора медицинских наук по специальностям: 14.01.12 – онкология, 14.03.02 – патологическая анатомия.

Официальный оппонент:

заведующий лабораторией

молекулярной онкологии и иммунологии

научно-исследовательского института онкологии

федерального государственного

бюджетного научного учреждения

«Томский национальный исследовательский

медицинский центр Российской академии наук»,

доктор биологических наук, профессор,

член-корреспондент

Российской академии наук  Чердынцева Надежда Викторовна

Адрес: 634009, Россия, Томск, пер. Кооперативный, 5

Тел.: 8-913-853-3240; E-mail: nvch@tnimc.ru

Подпись Н.В.Чердынцевой заверяю

Ученый секретарь Томского НИМЦ

к.б.н.



Хитринская И.Ю.

31.05.2019г