

## ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, Хохловой Светланы Викторовны 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 проблемы и её связь с соответствующими отраслями науки и практической деятельности**

Актуальность выбранной темы обусловлена особенностями патогенеза BRCA1 ассоциированных опухолей рака молочной железы и рака яичника, что приводит к специфическому молекулярному фенотипу опухолей и особому спектру лекарственной чувствительности в отличии от спорадического рака. Формирование опухолевого клона сопровождается соматической утратой оставшегося аллеля гена BRCA1, что приводит опухолевые клетки к избирательным дефектам системы репарации двунитевых разрывов ДНК и, как следствие, высокой чувствительностью к производным платины и ингибиторам фермента PARP. Несмотря на столь значимые особенности, BRCA1-мутированные опухоли редко выделяются в отдельную подгруппу в рамках клинических исследований - это затрудняет разработку персонализированных подходов к лечению новообразований данной категории.

### **Научная новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в работе**

Научная новизна диссертационного исследования заключается в том, что полученные Иванцовым А.О. результаты позволили установить морфологические и иммуногистохимические особенности BRCA1-ассоциированных опухолей молочной железы, которые расширяют показания для BRCA1-диагностики.

Кроме того, автором показана высокая частота полных патоморфологических ответов и, следовательно, более высокая эффективность неoadьювантной химиотерапии среди пациенток BRCA1-позитивным раком молочной железы.

Новизна исследования заключается также в том, что впервые выполнен анализ зависимости длительности бесплатинового интервала (как критерия

эффективности неoadьювантной химиотерапии) от степени патоморфологического регресса первичной опухоли и метастатических опухолевых масс большого сальника у пациенток с BRCA1-ассоциированным раком яичника.

Кроме того, автором впервые показана прогностическая значимость оценки патоморфологического регресса метастатических опухолевых масс большого сальника при BRCA1-ассоциированных опухолях яичника. В исследовании Иванцова А.О. впервые продемонстрировано, что неoadьювантная химиотерапия BRCA1-ассоциированного рака яичника приводит к быстрой селекции клеток с сохранной функцией гена BRCA1.

Существенно, что автором установлена причастность наследственных мутаций в гене BRCA1 к развитию опухолей, обычно не упоминающихся в контексте BRCA1-зависимых новообразований: рака желудка, карциноида легкого, карциносаркомы молочной железы.

#### **Значимость для науки и практической деятельности полученных соискателем результатов**

Научная и практическая значимость работы не вызывает сомнения. Результаты диссертационной работы имеют фундаментальный характер и направлены на изучение молекулярного статуса гена BRCA1 у пациентов с опухолями молочной железы, яичника, желудка, что позволяет осуществить селекцию больных для терапии производными платины. Выявленные автором показатели продолжительности бесплатинового интервала BRCA1-ассоциированных опухолей яичника после неoadьювантной химиотерапии существенно выше, чем в спорадических опухолях яичника. Кроме того, степень выраженности ответа метастазов большого сальника на неoadьювантную химиотерапию при BRCA1-ассоциированных опухолях яичника ассоциирована с эффективностью лечения и может использоваться для прогнозирования длительности бесплатинового интервала. Автором установлено, что мутации гена BRCA1 наблюдаются не только в часто встречающихся гистологических типах опухолей (инвазивный рак молочной железы, серозный рак яичника высокой степени злокачественности), но и редких разновидностях новообразований (карциносаркома молочной железы, нейроэндокринные опухоли), что позволяет расширить клинические показания для молекулярного тестирования BRCA1. В проведенном исследовании автор показал, что уже после нескольких циклов неoadьювантной химиотерапии BRCA1-ассоциированного рака яичника происходит замещение BRCA1-дефицитных опухолевых клеток BRCA1-профицитными

клонами. Это наблюдение может объяснять низкую частоту полных морфологических регрессов и высокий риск рецидива заболевания при карциномах яичника.

### **Структура и содержание работы:**

Диссертация написана в классическом стиле на 218 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, характеристики материала и методов исследования, главы результатов собственных исследований, заключения, выводов и практических рекомендаций. Работа достаточно хорошо иллюстрирована рисунками, микрофотографиями, таблицами. Список литературы представлен 214 источниками (12 отечественных и 202 иностранных авторов).

Во введении обосновывается актуальность, сформулированы цель и задачи исследования.

В обзоре литературы анализируются имеющиеся на сегодняшний день сведения о наследственном раке, роли гена BRCA1 в развитии рака молочной железы, яичника, желудка. Рассматриваются морфологические особенности BRCA1-ассоциированных опухолей. Обсуждаются вопросы патоморфологических изменений опухолей после лекарственной терапии, роли морфологической оценки выявленных реакций клеток. Автор отмечает, что не нашёл в литературе сведений о роли патоморфологического регресса BRCA1-ассоциированных опухолей яичника после неoadьювантной химиотерапии и его влияния на прогноз заболевания. Отсутствие этих сведений определяет актуальность выполненного исследования.

Во второй главе представлены материалы и методы исследования. Всего в исследование вошло 414 больных раком молочной железы, 158 больных раком яичника, 65 больных раком желудка. Для решения поставленных задач были использованы методы молекулярной и морфологической диагностики. Поиск мутаций BRCA1 проводился методом полимеразной цепной реакции в реальном времени. При проведении традиционного морфологического исследования была выполнена оценка гистологических типов опухолей, а также выраженность патоморфологических изменений опухолевых клеток после неoadьювантной химиотерапии. Наряду с традиционным морфологическим анализом было применено иммуногистохимическое исследование, которое позволило уточнить, в ряде случаев, гистологический диагноз и описать статус рецепторов эстрогена, прогестерона, HER2 в опухолях молочной железы. Кроме того, для оценки эффективности лечения

рака яичника определялась длительность бесплатинового интервала, т.е. период от даты последнего введения производного платины до даты прогрессирования.

Статистическая обработка результатов исследования выполнена на современном методическом уровне с использованием пакета прикладных программ SPSS Version 17.

Третья глава результатов собственного исследования посвящена изучению особенностей BRCA1-ассоциированных опухолей. С помощью метода полимеразной цепной реакции автором выполнено молекулярное тестирование мутаций BRCA1 в опухолях молочной железы, яичника, желудка. Полученные результаты позволили разделить каждую выборку больных на группу наследственных и спорадических опухолей.

В ходе микроскопического исследования препаратов автор описал морфологические характеристики случаев рака молочной железы с носительством мутаций и без неё. Показаны различия иммуногистохимической экспрессии ER, PR, HER2 в группах BRCA1-ассоциированных и спорадических раках молочной железы. Установлено, что количество BRCA1-опосредованных опухолей молочной железы с трижды-негативным фенотипом существенно больше, чем спорадических карцином молочной железы. Автором проанализированы клинико-морфологические характеристики случаев рака молочной железы с полным патоморфологическим ответом опухоли после неоадьювантной химиотерапии. В группе BRCA1-ассоциированных карцином молочной железы количество полных патоморфологических ответов после химиотерапии было в 3 раза выше, чем в группе спорадических опухолей.

Во всех изучаемых случаях рака яичника была выполнена оценка гистологического типа опухоли, гистопатологического регресса после химиотерапии. Автором проанализированы характеристики патоморфологического ответа наследственных серозных карцином яичника и спорадических опухолей 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. Автору удалось продемонстрировать существенные отличия продолжительности бесплатинового интервала в BRCA1-ассоциированных опухолях яичника с умеренным и выраженным регрессом метастазов большого сальника после неоадьювантной

химиотерапии по сравнению с аналогичной группой спорадических опухолей. В работе отмечено, что документация полного регресса опухолевых масс сальника при раке яичника оказывается важнее результата оценки регресса первичной опухоли. Мы анализировали опухоли, которые подверглись экспозиции лишь несколькими циклами неoadъювантной химиотерапии. Автор приводит убедительные доказательства того, что наличие BRCA1 дикого типа в опухолевых массах яичника, удаленных после неoadъювантной терапии, объясняется селекцией предсуществовавших BRCA1-профицитных клеток.

На следующем этапе автор анализирует частоту мутаций BRCA1 среди больных раком желудка. Частота наследственных повреждений BRCA1 оказалась достаточно высокой: в группе из 65 больных было обнаружено 2 случая (3%) носительства мутации. В обоих случаях в опухоли наблюдалась потеря аллеля дикого типа, что подтверждает BRCA1-зависимый характер новообразований у этих больных. Приведены полные клинические описания обоих случаев с подробной гистологической и иммуногистохимической характеристикой BRCA1-опосредованных раков желудка.

В обсуждении автор обобщил и проанализировал полученные результаты исследования, сопоставил их с данными литературы, дал обобщающую клинико-морфологическую характеристику BRCA1-ассоциированных опухолей человека.

Выводы следуют из полученных результатов и соответствуют поставленным задачам. Практические рекомендации конкретны, могут позволить специалистам принять решение о целесообразности BRCA1-тестирования больных раком молочной железы и карциномой яичника, помогают установить причастность BRCA1-гетерозиготности к патогенезу изучаемой опухоли и обосновать целесообразность назначения BRCA1-специфической терапии.

Материалы диссертации докладывались и обсуждались на научных региональных, всероссийских и международных съездах и конференциях. По теме диссертационной работы автором опубликована 51 печатная работа, из них 25 статей в журналах, рекомендованных ВАК РФ, получен 1 патент.

Автореферат полностью отражает содержание работы, хорошо иллюстрирован. Диссертационная работа представляет законченный труд.

**Заключение.** Диссертационная работа Иванцова А.О. «Клинические и морфологические особенности BRCA1-ассоциированных опухолей человека» представляет фундаментальное, самостоятельное научно-квалификационное

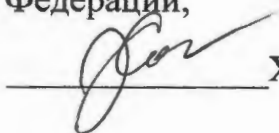
исследование, в котором решена научная проблема – выявлены клинимо-морфологические особенности опухолей, развившихся у носителей мутаций в гене BRCA1. Основные положения диссертационной работы представлены в публикациях и автореферате. Результаты исследования и сформулированные на их основе выводы свидетельствуют о научной новизне и практической значимости работы.

По актуальности, новизне полученных результатов, научной и практической значимости рецензируемая работа соответствует 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 соискатель работы Иванцов А.О. заслуживает присуждения искомой степени доктора медицинских наук по специальностям: 14.01.12 – онкология, 14.03.02 – патологическая анатомия.

**Официальный оппонент:**

Заведующая онкологическим отделением противоопухолевой лекарственной терапии Института онкогинекологии и маммологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения российской Федерации,

Доктор медицинских наук,



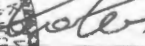
Хохлова Светлана Викторовна

Подпись доктора медицинских наук,

Хохловой С.В. заверяю:

Ученый секретарь ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения российской Федерации,

К.м.н., доцент



Павлович Станислав Владиславович

Адрес: г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

04.06.2019г

Тел.: +7 495 331-44-44

Адрес электронной почты: [secretariat@oparina4.ru](mailto:secretariat@oparina4.ru)