

«УТВЕРЖДАЮ»

Директор ФГБУ «НМИЦ онкологии

им. Н.Н. Петрова» Минздрава России

И.М.на профессор Беляев Алексей Михайлович



2019 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

федерального государственного бюджетного учреждения «Национального медицинского исследовательского центра онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Диссертация «Клинические и морфологические особенности BRCA1-ассоциированных опухолей человека», выполнена в научных лабораториях молекулярной онкологии, морфологии опухолей, отделения онкогинекологии ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Петрова» Минздрава России.

В период работы над диссертацией соискатель Иванцов Александр Олегович работал старшим научным сотрудником в научной лаборатории морфологии опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Петрова» Минздрава России. В 2005 году окончил Санкт-Петербургскую государственную медицинскую академию им. И.И. Мечникова. В 2007 году окончил клиническую ординатуру по специальности «патологическая анатомия» (НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова). С 2007 по 2010 год проходил обучение в очной аспирантуре в научном отделе морфологии опухолей НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова. За время обучения в аспирантуре проведена научная работа, посвященная вопросам морфологии аденокарцином лёгкого и светлоклеточного рака почки с мутацией гена рецептора эпидермального фактора роста, оформленная в виде кандидатской диссертации: «Морфологические и иммуногистохимические особенности опухолей человека с мутацией рецептора эпидермального фактора роста» (2012 г.). После окончания ординатуры по специальности «патологическая анатомия» с 2007 г. по настоящее время работает врачом-патологоанатомом патологоанатомического отделения ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Петрова» Минздрава России. С 2015 года по настоящее время старший лаборант кафедры общей и молекулярной медицинской генетики ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России. С 2015 г. по настоящее время – старший научный сотрудник научной лаборатории морфологии опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России.

Научные консультанты:

доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующий кафедрой общей и молекулярной медицинской генетики ФГБОУВО «СПбГПМУ» МЗ РФ Евгений Наумович Имянитов работает в должности руководителя научного отдела биологии опухолевого роста ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Петрова» МЗ РФ,

доктор медицинских наук, профессор, главный внештатный детский специалист по патоморфологии и цитологии Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга, заведующий

кафедрой патологической анатомии с курсом судебной медицины, проректор по научной работе ФГБОУВО «СПбГПМУ» МЗ РФ Руслан Абдуллаевич Насыров.

Тема диссертации «Клинические и морфологические особенности BRCA1-ассоциированных опухолей человека» утверждена на заседании учёного совета ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России протокол № 9 от 06.11.2018 г.

По результатам рассмотрения диссертации «Клинические и морфологические особенности BRCA1-ассоциированных опухолей человека» принято следующее заключение: диссертационное исследование является самостоятельно выполненной законченной научно-квалификационной работой, в которой изучена взаимосвязь между длительностью бесплатинового интервала (критерий эффективности неоадьювантной химиотерапии) и степенью патоморфологического регресса первичной опухоли и метастатических опухолевых масс большого сальника у пациенток с BRCA1-ассоциированным раком яичника. Установлена прогностическая роль оценки патоморфологического регресса метастатических опухолевых масс большого сальника у больных BRCA1-ассоциированным раком яичника. Продемонстрирована быстрая экспансия опухолевых клеток в BRCA1-опосредованном раке яичника с сохранной функцией гена BRCA1 после неоадьювантной химиотерапии. Обнаружена причастность наследственных мутаций в гене BRCA1 к развитию рака желудка, карциноида легкого, карциносаркомы молочной железы.

Личное участие автора в получении результатов, изложенных в диссертации

Личное участие автора в получении результатов осуществлялось на всех этапах работы. Иванцовым А.О. выполнен анализ отечественной и зарубежной литературы. Осуществлено планирование исследования. Непосредственно автором сформулированы цель, задачи и рабочие гипотезы, научно обоснованы выводы и практические рекомендации. Проведён анализ архивного материала, формирование базы данных, обработка клинико-морфологических параметров и обобщение полученных результатов. Самостоятельно выполнены лабораторные исследования, а также статистическая обработка полученных результатов. Молекулярно-генетический анализ гена BRCA1 выполнен совместно с коллективом лаборатории молекулярной онкологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова.

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

В основу настоящей работы положены результаты анализа данных 414 больных раком молочной железы, 158 больных раком яичника, 65 больных раком желудка, получавших специализированную медицинскую помощь в ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Петрова» Минздрава России с 1 января 1999 года по 1 января 2013 года. Степень достоверности полученных результатов определялась достаточным и репрезентативным объемом обработанного материала. Для получения объективных научных данных автор использовал данные современных диагностических и лечебных методик, теоретический анализ и обобщение данных специальной литературы. Методы статистической обработки материала адекватны поставленным цели и задачам. Сформулированные в диссертации выводы, положения и рекомендации аргументированы.

Разработан способ прогнозирования наследственной предрасположенности к раку молочной железы (патент на изобретение № 2522501 от 20.07.2014 г.: «Способ прогнозирования наследственной предрасположенности к раку молочной железы»). Выполнен анализ зависимости длительности бесплатинового интервала (как критерия эффективности неоадьювантной химиотерапии) от степени патоморфологического регресса первичной опухоли и метастатических опухолевых масс большого сальника у пациенток с BRCA1-ассоциированным раком яичника. Показана прогностическая значимость оценки патоморфологического регресса метастатических опухолевых масс большого сальника при BRCA1-ассоциированных опухолях яичника. Продемонстрировано, что неоадьювантная химиотерапия BRCA1-ассоциированного рака яичника приводит к быстрой селекции клеток с сохранной функцией гена BRCA1. 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. Показано, что тест на потерю гетерозиготности BRCA1 является эффективным методом подтверждения роли дефектов BRCA1 в патогенезе заболевания.

Научно-практическое значение работы

В результате настоящего диссертационного исследования разработан и внедрен в клиническую практику новый способ прогнозирования наследственной предрасположенности к раку молочной железы. Обоснована необходимость определения молекулярного статуса гена BRCA1 у пациентов с опухолями молочной железы, яичника, желудка, что позволяет осуществить селекцию больных для терапии производными платины. Продемонстрировано, что показатели продолжительности бесплатинового интервала BRCA1-ассоциированных опухолей яичника после неоадьювантной химиотерапии существенно выше, чем в спорадических опухолях. Установлено, что степень выраженности ответа метастазов большого сальника на неоадьювантную химиотерапию при BRCA1-ассоциированных опухолях яичника ассоциирована с эффективностью лечения и может использоваться для прогнозирования длительности бесплатинового интервала. Выявлены мутации гена BRCA1 в редких разновидностях новообразований (карциносаркома молочной железы, нейроэндокринные опухоли), что позволяет расширить клинические показания для молекулярного тестирования BRCA1. Показано, что уже после нескольких циклов неоадьювантной химиотерапии BRCA1-ассоциированного рака яичника происходит замещение BRCA1-дефицитных опухолевых клеток BRCA1-профицитными клонами. Это наблюдение объясняет низкую частоту полных морфологических регрессов и высокий риск рецидива заболевания при карциномах яичника.

Ценность научных работ соискателя

Ценность научной работы соискателя заключается в постановке и решении актуальной научно-практической задачи медицины, связанной с анализом клинических и морфологических особенностей опухолей, развившихся у носителей мутаций в гене BRCA1. Работа является комплексным многоплановым исследованием, в ходе которого были получены новые для изучаемой области знаний результаты.

Соответствие содержания исследования заявленной специальности

Содержание диссертационного исследования Иванцова А.О. по теме «Клинические и морфологические особенности BRCA1-ассоциированных опухолей человека» соответствует заявленным специальностям: 14.01.12 - онкология, 14.03.02 – патологическая анатомия.

Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных автором

По теме диссертации опубликовано 51 печатная работа, в том числе 25 статей, в журналах, входящих в перечень ведущих рецензируемых научных журналов, включенных ВАК Минобрнауки РФ в список изданий, рекомендуемых для опубликования основных научных результатов диссертации на соискание ученой степени кандидата и доктора наук, а также в материалах конгрессов и конференций: российских – 17, международных – 5. Подготовлено учебно-методическое пособие для обучающихся в системе высшего и дополнительного профессионального образования. Получен патент на изобретение: «Способ прогнозирования наследственной предрасположенности к раку молочной железы» (№ 2522501 от 20.07.2014 г.).

Список основных работ, опубликованных по теме диссертации

1. Suspitsin E., Sokolenko A., Voskresenskiy D., Ivantsov A., Shelehova K., Klimashevskiy V., Matsko D., Semiglazov V., Imyanitov E. Mixed epithelial/mesenchymal metaplastic carcinoma (carcinosarcoma) of the breast in BRCA1 carrier // *Breast Cancer*. – 2009. – P. 137-140.
2. Sokolenko A., Iyevleva A., Preobrazhenskaya E., Mitiushkina N., Aysheva S., Suspitsin E., Kuligina E., Gorodnova T., Pfeifer W., Togo A., Turkevich E., Ivantsov A., Voskresenskiy D., Dolmatov G., Bit-Sava E., Matsko D., Semiglazov V., Fichtner I., Larionov A., Kuznetsov S., Antoniou A., Imyanitov E. High prevalence and breast cancer predisposing role of the BLM c.1642 C>T (Q548X) mutation in Russia // *Int. J. Cancer*. – 2012. – Vol. 130(12). – P. 2867-2873.
3. Moiseyenko V., Volkov N., Suspistin E., Yanus G., Iyevleva A., Kuligina E., Togo A., Kornilov A., Ivantsov A., Imyanitov E. Evidence for predictive role of BRCA1 and bTUBIII in gastric cancer // *Med. Oncol*. – 2013. – Vol. 30(2). – P. 545.
4. Семиглазова Т., Клименко В., Филатова Л., Чубенко В., Криворотько П., Иванов В., Туркевич Е., Иванцов А., Новиков С., Семиглазов В., Донских Р., Моисеенко Ф., Бусько Е., Брянцева Ж., Осипов М., Гершанович М., Имянитов Е., Семиглазов В. Маркеры эффективности предоперационной таксансодержащей химиотерапии местнораспространенного рака молочной железы // *Вопросы онкологии*. – 2013. – Т. 59. – № 3. – С. 363-367.
5. Sokolenko A., Bulanova D., Iyevleva A., Preobrazhenskaya E., Ivantsov A., Kuligina E., Mitiushkina N., Dixon J., Larionov A., Kuznetsov S., Imyanitov E. High prevalence of GPRC5A germline mutations in BRCA1-mutant breast cancer patients // *Int. J. Cancer*. – 2014. – Vol. 134(10). – P. 2352-2358.
6. Pfeifer W., Sokolenko A., Potapova O., Bessonov A., Ivantsov A., Laptiev S., Zaitseva O., Yatsuk O., Matsko D., Semiglazova T., Togo A., Imyanitov E. Breast cancer sensitivity to neoadjuvant therapy in BRCA1 and CHEK2 mutation carriers and non-carriers // *Breast Cancer Res. Treat*. – 2014. – Vol. 148(3). – P. 675-683.
7. Suspitsin E., Yanus G., Sokolenko A., Yatsuk O., Zaitseva O., Bessonov A., Ivantsov A., Heinstejn V., Klimashevskiy V., Togo A., Imyanitov E. Development of breast tumors in CHEK2, NBN/NBS1 and BLM mutation carriers does not commonly involve somatic inactivation of the wild-type allele // *Med. Oncol*. – 2014. – Vol. 31(2). – P. 828.
8. Moiseyenko V., Dolmatov G., Moiseyenko F., Ivantsov A., Volkov N., Chubenko V., Abduloeva N., Bogdanov A., Sokolenko A., Imyanitov E. High efficacy of cisplatin neoadjuvant therapy in a prospective series of patients carrying BRCA1 germ-line mutation // *Med. Oncol*. – 2015. – Vol. 32(4). – P. 514.
9. Gorodnova T., Sokolenko A., Ivantsov A., Iyevleva A., Suspitsin E., Aleksakhina S., Yanus G., Togo A., Maximov S., Imyanitov E. High response rates to neoadjuvant platinum-based therapy in

ovarian cancer patients carrying germ-line BRCA mutation // *Cancer Lett.* – 2015. – Vol. 369(2). – P. 363-367.

10. Иванцов А., Клещёв М., Ивко О., Митюшкина Н., Иевлева А., Кулигина Е., Имянитов Е. Особенности подготовки опухолевого материала для молекулярно-генетического анализа // *Вопросы онкологии.* – 2016. – №2. – С. 351-354.

11. Sokolenko A., Volkov N., Preobrazhenskaya E., Suspitsin E., Garifullina A., Ivantsov A., Togo A., Imyanitov E. Evidence for a pathogenic role of BRCA1 L1705P and W1837X germ-line mutations // *Mol. Biol. Rep.* – 2016. – Vol. 43(5). – P. 335-338.

12. Sokolenko A., Savonevich E., Ivantsov A., Raskin G., Kuligina E., Gorodnova T., Preobrazhenskaya E., Kleshchov M., Tyurin V., Mukhina M., Kotiv K., Shulga A., Kuznetsov S., Berlev I., Imyanitov E. Rapid selection of BRCA1-proficient tumor cells during neoadjuvant therapy for ovarian cancer in BRCA1 mutation carriers // *Cancer Lett.* – 2017. – Vol. 397.- p. 127-132.

13. Котив Х., Городнова Т., Иванцов А., Иевлева А., Алексахина С., Манихас Г., Лисянская А., Саломатов Р., Шушания М., Бороденко М., Роман Л., Михайлюк Г., Михеева О., Григорьева Т., Берлев И., Имянитов Е., Соколенко А. Клинико-морфологические особенности наследственного рака яичника // *Сибирский онкологический журнал.* – 2017. – Т. 16(6). – С. 31-40.

14. Иванцов А., Клещёв М., Городнова Т.В Соколенко А., Котив Х., Амелина И., Михнин А., Урманчеева А., Берлев И., Имянитов Е. Редкий случай первично-множественной опухоли у носительницы мутации в гене BRCA1: BRCA-ассоциированный рак яичников и карциноид лёгкого // *Сибирский онкологический журнал.* – 2018. – Т. 17(1). – С. 99-103.

15. Иванцов А., Клещёв М., Городнова Т., Котив Х., Имянитов Е., Соколенко А. Прогностическое значение оценки морфологического регресса метастазов наследственных опухолей яичника в большой сальник после неoadъювантной химиотерапии // *Уральский медицинский журнал.* – 2018. – № 2. – С. 39-42.

16. Иванцов А., Клещёв М., Кулигина Е. Морфологическая диагностика опухолей: сдвиг в сторону молекулярно-генетического анализа // *Природа.* – 2018. – № 6. – С. 32-36.

17. Кулигина Е., Соколенко А., Бизин И., Романько А., Анисимова М., Иванцов А., Имянитов Е. Поиск недостающих генетических детерминант наследственного рака молочной железы с помощью полноэкзомного секвенирования: способы оценки патогенности и алгоритмы селекции кандидатных вариантов // *Вопросы онкологии.* – 2018. – № 3. – С. 310-318.

18. Городнова Т., Котив Х., Петрик С., Соколенко А., Иванцов А., Гусейнов К., Ибрагимов З., Мешкова И., Некрасова Е., Сидорук А., Смирнова О., Бондарев Н., Лавринович О., Микая Н., Ульрих Е., Урманчеева А., Имянитов Е., Карачун А., Беляев А., Берлев И. Циторедуктивные операции при раке яичников: обзор литературы и анализ опыта клиники за тринадцать лет // *Вопросы онкологии.* – 2018. – № 3. – С. 353-365.

19. Городнова Т., Соколенко А., Иванцов А., Котив Х., Яковлева М., Михеева О., Михайлюк Г., Лисянская А., Гусейнов К., Некрасова Е., Смирнова О., Сидорук А., Бондарев Н., Матвеева Н., Мешкова И., Микая Н., Петрик С., Манихас Г., Проценко С., Берлев И., Беляев А., Имянитов Е. Системная терапия распространенного рака яичников у носительниц мутаций в гене BRCA1 - новые лечебные подходы: результаты проспективного нерандомизированного многоцентрового исследования // *Фарматека.* – 2018. – № 7. – С. 57-63.

20. Gorodnova T., Kotiv K., Ivantsov A., Mikheyeva O., Mikhailiuk G., Lisyanskaya A., Mikaya N., Guseynov K., Bondarev N., Matveyeva N., Nekrasova E., Sidoruk A., Roman L., Manikhas G., Belyaev A., Sokolenko A., Berlev I., Imyanitov E. Efficacy of Neoadjuvant Therapy With Cisplatin Plus Mitomycin C in BRCA1-Mutated Ovarian Cancer // *Int. J. Gyn. Cancer.* – 2018. – Vol. 28(8). – P. 1498-1506.

21. Yanus G., Akhapkina T., Ivantsov A., Preobrazhenskaya E., Aleksakhina S., Bizin I., Sokolenko A., Mitiushkina N., Kuligina E., Suspitsin E., Venina A., Holmatov M., Zaitseva O., Yatsuk O., Pashkov D., Belyaev A., Togo A., Imyanitov E., Iyevleva A. Spectrum of APC and MUTYH germ-

line mutations in Russian patients with colorectal malignancies // Clin. Genet. – 2018. – Vol. 93(5). – P. 1015-1021.

22. Иванцов А. Патоморфология и молекулярная диагностика: критический взгляд // Практическая онкология. – 2018. – №3. – С. 236-247.

23. Иванцов А., Насыров Р., Имянитов Е., Соколенко А. Морфологические особенности BRCA1-ассоциированных опухолей // Злокачественные опухоли. – 2018. – Т. 8(№3s1). – С. 90-95.

24. Ivantsov A. Pathological response of ovarian cancer to neoadjuvant chemotherapy // Chin. Clin. Oncol. – 2018. – Vol. 7(6) . – P. 59.

25. Gorodnova T., Sokolenko A., Ni V., Ivantsov A., Kotiv K., Petrik S., Amelina I., Berlev I., Imyanitov E. Natural history and outcomes of BRCA1-associated and sporadic ovarian carcinomas: outcomes of primary cytoreductive surgery or neoadjuvant chemotherapy // Int. J. Gyn. Cancer. – 2019. [принято в печать].

Заключение

Диссертация «Клинические и морфологические особенности BRCA1-ассоциированных опухолей человека» Иванцова Александра Олеговича является законченной научно-квалифицированной работой и соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. №842 (с изменениями от 21.04.2016г., №335), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук, а ее автор Иванцов Александр Олегович рекомендуется к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности: 14.01.12 – онкология, 14.03.02 – патологическая анатомия, в диссертационном совете Д 208.052.01 при ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России.

Заключение принято на заседании совместной объединённой научно-практической конференции научных отделений онкоиммунологии, инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации, научной лаборатории онкоэндокринологии, научной лаборатории морфологии опухолей, научной лаборатории молекулярной онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова» МЗ РФ, протокол заседания № 1 от 04 марта 2019 г.

Результаты голосования:

Присутствовало на заседании – 25 человек.

Результаты голосования: «за» – 25, «против» – нет, «воздержалось» – нет.

Решение принято единогласно.

Заведующий научным отделом биологии опухолевого роста
ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н. Н. Петрова» Минздрава России
д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН



Е.Н. Имянитов