

ОТЗЫВ

ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора

Орловой Рашиды Вахидовны

на диссертационную работу Гиголаевой Ларисы Павловны
на тему: «Роль статуса гена BRCA в выборе неоадьювантной терапии
больных раком молочной железы», представленной на соискание учёной
степени кандидата медицинских наук по специальностям –
14.01.12 – онкология, 03.01.04 – биохимия.

АКТУАЛЬНОСТЬ ТЕМЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Рак молочной железы (PMЖ) является гетерогенным заболеванием, которое делится на биологические подтипы, определяющиеся как люминальный А и люминальный В (Her2new положительный или отрицательный), трижды -негативный и HER2- положительный. Кроме того, при любом биологическом подтипе PMЖ возможно обнаружить founder-мутации в генах репарации ДНК, что позволяют выделить наследственный PMЖ, частота встречаемости которого по данным различных авторов составляет от 5 до 10%.

К настоящему времени подробно описаны и представлены несколько мутаций в генах, которые отвечают за генетически детерминированный PMЖ, рак яичников. Наиболее известными из них являются BRCA1 и BRCA2 ([B][R]east [C][A]ncer – рак молочной железы) и TP53. Дисфункция генов BRCA1 и BRCA2 приводит к хромосомной нестабильности и злокачественной трансформации клеток молочной железы, яичников и других органов.

Несмотря на то, что объективный ответ у больных трижды-негативным раком молочной железы (ТНPMЖ) на фоне неоадьювантного лечения выше по сравнению с другими биотипами, долгосрочный прогноз и отдаленные результаты, в целом, хуже. Этот термин носит название «парадокс ТНPMЖ». Но у пациенток с полным патоморфологическим регрессом показатели выживаемости по сравнению с «не-ТНPMЖ» сходные, тогда как

выживаемость больных ТНРМЖ с «остаточной опухолью» на фоне НАХТ остается низкой. В связи с этим, высокоактуальным является подбор схем НАХТ для этой категории больных.

НАУЧНАЯ НОВИЗНА, ТЕОРЕТИЧЕСКАЯ И ПРАКТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ

В диссертационной работе Гиголаева Л.П. впервые провела сравнительный анализ использования различных схем неoadъювантной системной терапии больных ТНРМЖ в зависимости от наличия мутации гена BRCA1 и оценила эффективность и безопасность использования Эрибулина в комбинации с Карбоплатином в рамках неoadъювантного лечения ТНРМЖ.

В зависимости от проводимой неoadъювантной химиотерапии пациентки были разделены на 2 когорты по 2 группы в каждой:

1. Когорта пациентов с ТНРМЖ, ассоциированным с мутацией гена BRCA1.

Группа 1: в группу включены больные, получившие в неoadъювантном режиме 4 цикла химиотерапии по схеме FAC, монокимиотерапию Паклитакселом еженедельно с последующим хирургическим лечением.

Группа 2: в данную группу вошли сведения о пациентках, получивших в неoadъювантном режиме 4 цикла химиотерапии FAC, монокимиотерапию Карбоплатином при AUC2 (AUC 2,0 мг/мл/мин) с последующим хирургическим лечением.

2. Когорта пациентов с ТНРМЖ без мутации гена BRCA1.

Группа 3: в группу вошли данные о пациентках, получивших в неoadъювантном режиме Эрибулин в сочетании с Карбоплатином при AUC6 с последующим хирургическим лечением.

Группа 4: в данную часть исследования включены пациентки, лечившиеся в неoadъювантном режиме Паклитакселом в сочетании с Карбоплатином AUC6 с последующим хирургическим лечением.

В настоящем исследовании проведен сравнительный анализ трижды-негативного BRCA1-ассоциированного РМЖ и ТНРМЖ без мутации в генах

репарации ДНК, в ходе которого доказан более агрессивный характер развития заболевания у 1 когорты пациентов, что делает необходимым поиск новых более эффективных программ лечения для данного типа рака.

Отсутствие повышения эффективности и широкий профиль токсичности Эрибулина в комбинации с Карбоплатином не дает возможность рекомендовать данный препарат для терапии ТНРМЖ в неoadъювантном режиме.

Все полученные положения, выводы и практические рекомендации научно обоснованы и достоверны, что обеспечено достаточным числом наблюдений и использованием современных методов статистического анализа с использованием программ "Statistica for Windows 8.0.550"

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ

В работе проведен сравнительный анализ использования различных схем неoadъювантной химиотерапии в зависимости от наличия мутации гена BRCA1. При многофакторном анализе риска возникновения рецидива РМЖ с отсутствием мутации гена BRCA1 после НАХТ, выявлено, что более высокий риск рецидива отмечен при назначении комбинации эрибулина с карбоплатином, чем схемы паклитаксела с карбоплатином. Кроме того, для этой группы больных, статистически значимую роль играет частота патоморфоза V степени выраженности.

ОЦЕНКА СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Диссертация изложена на 124 страницах и состоит из введения, 3 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 133 источника, из них 7 отечественных и 126 зарубежных. Диссертация содержит 27 таблиц и иллюстрирована 19 рисунками.

Во введении автор обосновывает актуальность выбранной темы, формирует цели и задачи исследования, а также научную новизну, практическую значимость работы и положения, выносимые на защиту.

В обзоре литературы (I глава) представлены сведения об эпидемиологии и особенностях течения заболевания у пациентов, схожих с исследуемыми группами.

В материалах и методах (II глава) автор подробно описывает методы диагностики и стадирования ТНРМЖ. Дана полная характеристика обследованных и леченных больных. Данный раздел написан на хорошем методическом уровне, что позволяет автору корректно проанализировать избранный материал и получить достоверные результаты исследования. В главе результатов собственных исследований (глава III) проанализированы полученные результаты по диагностической информативности инструментальных методов исследования. Автор также определяет и сравнивает эффективность различных схем неоадьювантной химиотерапии больных ТНРМЖ в зависимости от наличия BRCA1-мутации

В заключении автор приводит краткую характеристику полученных результатов. Диссертация заканчивается выводами и практическими рекомендациями. Выводы достаточно точно отражают задачи диссертационной работы. Практические рекомендации соответствуют выводам и основным положениям проведенного исследования.

Автореферат и опубликованные по теме исследования работы полностью отражают содержание диссертации.

Результаты исследования показывают, что, обладая более агрессивным течением заболевания, BRCA1- ассоциированный рак молочной железы имеет выраженную чувствительность к лекарственному цитостатическому лечению, что дает основания начинать программу с высокоэффективной неоадьювантной полихимиотерапии.

При отсутствии полного патоморфологического регресса опухоли трижды-негативного фенотипа с целью снижения риска возникновения рецидива заболевания необходимо интенсифицировать адьювантное лечение с использованием в схемах препаратов, отличных от примененных в неоадьювантном лечении.

Результаты могут быть использованы в клинической практике.

Результаты работы внедрены в работу отделения опухолей молочной железы ФГБУ «НМИЦ Онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России и в учебный процесс кафедры онкологии ФГБУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России.

По теме диссертации опубликованы 6 работы в журналах, входящих в перечень рецензируемых научных журналов и изданий.

Принципиальных замечаний к диссертационной работе нет.

Вопросы:

- Почему не проведен многофакторный анализ в группе больных с мутацией BRCA1?
- Считается, что наличие мутации в гене BRCA1 ухудшает прогноз РМЖ любого подтипа. С чем связан низкий процент рецидива у BRCA1 положительного РМЖ (4%) по сравнению с BRCA1 отрицательным РМЖ (15%)?
- Почему в группе с BRCA1 отрицательным РМЖ не использовались стандартные позиции антрациклиновых антибиотиков

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертация Гиголаевой Ларисы Павловны «Роль статуса гена BRCA в выборе неoadъювантной терапии больных раком молочной железы» выполненная под руководством доктора медицинских наук Криворотько П.В., член-корр. РАН, доктора медицинских наук, профессора Имянитова Е.Н. является законченной научно-исследовательской работой, имеющей существенное значение в онкологии, в которой содержится вариант решения актуальной научно-практической - оценке эффективности неoadъювантного лечения больных ТНРМЖ, ассоциированным с мутацией в гене BRCA (в частности, BRCA1), по отношению к больным ТНРМЖ без данной мутации

соответствует требованиям ВАК РФ (Постановление Правительства РФ №842 «Положения о присуждении ученых степеней» от 24.09.2013г. (с изменениями от 21.04.2016г. №335) предъявляемым к кандидатским диссертациям по специальностям 14.01.12 – онкология, 03.01.04 - биохимия, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени.

Доктор медицинских наук,
профессор, заведующая кафедрой онкологии
ФГБОУ ВО

«Санкт-Петербургский государственный университет»

Р.В. Орлова

29 октября 2019

199034, г. Санкт-Петербург, Университетская наб. д. 7-9, 8(812) 328-20-00

Подпись д.м.н., профессора Орловой Р.В. «Заверяю»:

... имеет подготовлен в порядке исполнения
ТРУДОВЫХ ОБЯЗАННОСТЕЙ

Личную подпись *Рашиды Рахидовны Орловой*

ЗАВЕРЯЮ

ЗАМЕСТИТЕЛЬ НАЧАЛЬНИКА
УПРАВЛЕНИЯ КАДРАМИ



Краснова Е.П.

29.10.2019