

ОТЗЫВ
ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук

Раскина Григория Александровича

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

На сегодняшний день нет стандартов относительно наиболее эффективного химиотерапевтического режима у больных раком молочной железы (РМЖ), в том числе с герминальными мутациями, в связи с чем актуальность проблемы не вызывает сомнений.

Основной целью диссертационной работы диссертант определяет изучение роли статуса гена BRCA1 в выборе неоадьювантной терапии больных трижды-негативным раком молочной железы.

Предлагаемая работа посвящена важному направлению в онкологии – изучению особенностей клинического течения и чувствительности к терапии опухолей, обусловленных наследственными причинами, в частности, генетическими факторами риска. Эта тема в последнее время приобретает все большее значение, так как результаты исследований позволяют по-новому взглянуть на механизмы канцерогенеза, а также изыскать пути эффективной направленной терапии.

К настоящему времени подробно описаны и представлены несколько мутаций в генах, которые отвечают за генетически детерминированный РМЖ, 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.

В своей работе диссертант убедительно обосновывает актуальность исследования, формулирует цель и задачи, а также практическую значимость. Описаны основные методы диагностики и подходы, применяемые у больных трижды-негативным раком молочной железы (ТНPMЖ).

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, ТЕОРЕТИЧЕСКАЯ И ПРАКТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ

Данная работа направлена на исследование морфологических особенностей BRCA1-ассоциированных опухолей человека, анализ ответа этой категории новообразований на химиотерапию, а также изучение прогноза онкологических заболеваний у носителей мутаций в гене BRCA1. Значительная доля больных трижды-негативным BRCA1- ассоциированным PMЖ достигают V степени патоморфоза по Miller-Payne после НХТ. Полученные данные свидетельствуют о том, что BRCA1-мутированные карциномы имеют особенности по своим клинико-биологическим характеристикам по отношению к больным ТНPMЖ без данной мутации. Следовательно, индивидуальное планирование лечения целого ряда онкологических пациентов должно осуществляться с учётом статуса гена BRCA1. Все полученные положения, выводы и практические рекомендации научно обоснованы и достоверны, что обеспечено достаточным числом наблюдений и использованием современных методов статистического анализа программ “ Statistica for Windows 8.0.550”

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ

Впервые проведен сравнительный анализ использования различных схем неoadъювантной системной терапии в зависимости от наличия мутации гена BRCA1.

Оценена эффективность и безопасность использования Эрибулина в комбинации с Карбоплатином в рамках неoadъювантного лечения первичного трижды-негативного рака молочной железы.

Для оценки риска возникновения рецидива трижды-негативного рака молочной железы без BRCA1-мутации проведен однофакторный и многофакторный регрессионный анализ Кокса, показавший взаимосвязь достижения полного патоморфологического регресса и варианта назначенной химиотерапии.

В работе показано, что дозо-уплотненная интенсивность химиотерапии, проводимой в неoadъювантном режиме, необходима для достижения полного патоморфологического ответа, предиктора, значимо улучшающего показатель безрецидивной выживаемости.

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 о результатах исследований описываемых препаратов.

В материалах и методах (II глава) автор подробно описывает методы диагностики и характеристики исследуемых пациентов. 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 неоадьюватной химиотерапии больных ТНРМЖ в зависимости от наличия или отсутствия 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 классификация ТНРМЖ с использованием молекулярного профиля представляет собой гетерогенную группу, которая объясняет отсутствие преимуществ по данным выживаемости после использования экспериментальных препаратов, проверенных в нескольких клинических испытаниях. Все имеющиеся данные свидетельствуют о необходимости проведения клинических исследований, основанных на биологии, в которых пациентам с трижды-негативным РМЖ необходимо применять лечение, основанное на молекулярном профиле опухоли.

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 опубликовано 6 работ в журналах, входящих в перечень рецензируемых научных журналов и изданий.

Принципиальных замечаний к диссертационной работе нет.

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 задачи - повышении 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,
заведующий лабораторией иммуногистохимии
ФГБУ «РНЦПХТ им. ак. А.М. Гранова» Минздрава России  Г.А. Раскин

«31» октября 2019г.

197758, Санкт-Петербург, поселок Песочный, ул. Ленинградская, д. 70

Подпись д.м.н. Раскина А.Г.  «Заверяю»
Ведущий специалист
Минздрава России
д.м.н. О.А. Блещин
ФГБУ «РНЦПХТ им. ак. А.М. Гранова»