

ОТЗЫВ
ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора Орловой Рашиды Вахидовны на
диссертацию Бессонова Александра Алексеевича
«Особенности «наследственных форм» рака молочной железы»,
представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук
по специальности 14.01.12 – онкология 03.01.04 - биохимия

Актуальность темы диссертации

В структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями среди женщин, рак молочной железы (РМЖ) занимает первое место. В настоящее время выделено 5 биологических подтипов РМЖ, основанные на значении гормональных рецепторов, уровня экспрессии HER 2 new, пролиферативной активности, которые определяют прогноз заболевания и предиктивную значимость противоопухолевого лечения. Наряду с этим, в настоящее время, известны некоторые генетические аномалии (мутации в генах BRCA1, BRCA2, CHEK2, PALB2, BRIP1, NBS1, BLM, RAD51C и т.д), которые безусловно предопределяют биологию наследственного РМЖ. Однако, подходы к лечению пациенток с наследственным РМЖ остаются не специфицированными.

Данные об эффективности лекарственных схем при мутациях в вышеуказанных генах во многом не систематизированы, а объемы выборок остаются весьма скудными, что обусловлено сложностями выявления носителей мутации и дорогостоящей диагностических методик. В настоящее время нет четких рекомендаций для проведения неоадьювантной терапии больным РМЖ с носительством генетических аномалий. Детальное изучение различных мутаций необходимо для определения как клинической их значимости, так и предиктивного значения. Выявление и изучение мутаций различных генов может привести к изменению принятого алгоритма противоопухолевого лечения РМЖ за счет иного профиля чувствительности к лекарственному лечению, что, в

свою очередь, может влиять на общие результаты терапии.

Исходя из вышеуказанного, высоко актуальным является проведение подробного анализа клинических характеристик РМЖ, ассоциированных с генетическими мутациями и сравнение чувствительности к стандартным схемам химиотерапии наследственных и спорадических типов РМЖ.

Научная новизна исследования и достоверность полученных данных

В рамках диссертационной работы произведен анализ клинических характеристик и оценка эффективности различных схем неoadьювантной химиотерапии 415 больных РМЖ, получавших лечение в период с 2000 по 2010 г. в НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова. Произведено сопоставление клинической эффективности и патоморфологического регресса при носительстве наследственных мутаций BRCA1, CHEK2 и при отсутствии выявленных генетических аномалий.

Научно-практическая значимость полученных результатов

На основе результатов работы выработаны рекомендации по проведению молекулярно-генетического тестирования пациенткам, являющимся кандидатами для проведения неoadьювантной химиотерапии.

Общая оценка структуры и содержания работы

Диссертация изложена на 115 страницах машинописного текста на русском языке и состоит из введения, 3 глав, выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы. Работа иллюстрирована 17 таблицами, 3 рисунками. Библиографический указатель включает 228 публикаций, в том числе 18 отечественных и 210 зарубежных.

Во введении обоснована актуальность темы, определены цель и задачи исследования, аргументированы научная новизна и практическая значимость диссертационной работы.

В обзоре литературы (первая глава) достаточно полно изучена проблема диагностики и лечения наследственных, семейных форм рака молочной железы. Выполнен анализ и сопоставление результатов множества публикаций. Подробно описаны процессы канцерогенеза за счет известных уже мутаций генов приводящие

к злокачественному процессу молочной железы BRCA1 , BRCA2, CHEK2 , PALB2, BRIP1, NBS1, BLM, RAD51C. В результате изучения молекулярно-генетических механизмов канцерогенеза наследственного РМЖ, автор четко определяет круг вопросов, который необходимо решить для клинической онкологии, а именно выделить тактику неоадьювантного использования цитостатиков у изучаемой категории больных .

Автор хорошо ориентируется как в отечественной, так и в зарубежной литературе, объективно оценивает имеющиеся данные и убедительно аргументирует актуальность проведения настоящего исследования.

Во второй главе диссертации описаны материалы и методы исследования. Из достаточно большой группы пациентов РМЖ, получающих неоадьювантную химиотерапию (n=1688) выделена группа с наследственными мутациями в генах BRCA1 и CHEK2 (n=19/n=7, соответственно), которым проводилась различная химиотерапия, основанная на таксанах или антрациклинах. Описана методика и результаты генотипирования пациенток, приведены данные о видах лечения включенных в исследование больных. Данный раздел работы выполнен на хорошем методическом уровне, что позволяет автору корректно проанализировать набранный материал и получить достоверные результаты лечения.

В третьей главе представлены результаты проведенного исследования. Проведено сопоставление патоморфологических характеристик и рецепторного статуса опухолей пациенток с генетическими аномалиями и пациенток без выявленной генетической патологии, тщательно сравнены результаты лечения в области достижения лечебного патоморфоза. Проанализирована связь потери гетерозиготности опухолей при носительстве мутации BRCA1 с ответом на проводимое лечение. Отмечена повышенная вероятность достижения полного лечебного патоморфоза при носительстве мутации BRCA1 и отсутствие достижения полного лечебного патоморфоза в результате проведения неоадьювантной полихимиотерапии при носительстве мутации CHEK2. *Необходимо отметить перегруженность некоторых таблиц (например, таблица 15,16), где трудно прослеживается зависимость одного параметра от другого.* Детальный анализ эффективности схем химиотерапии проведенный автором указывает на высокую

чувствительность BRCA1-ассоциированных опухолей к терапии антрациклинами, а так же на отсутствие выраженного лечебного эффекта от данного класса препаратов при носительстве мутации CHEK2.

Вопросы для дискуссии:

1. Из гистологических блоков 462 пациенток, успешное генотипирование было возможно только у 415 пациенток. С чем это было связано? Какие неудачи и ошибки в методике генотипирования вы имели?
2. Как вы объясните, у больных с мутациями BRCA1, более высокую эффективность антрациклиновых антибиотиков в комбинации FDC(CAF), чем в комбинации AT? Возможно, эффективны антиметаболиты, а не антрациклиновые антибиотики?
3. Статистически значимой разницы в частоте объективного ответа в исследуемых группах не отмечено ($p = 0,375$): «дикий» тип 333/388 (85.5%), с мутациями BRCA1 - 14/19 (73.7%), с мутациями CHEK2 4/7 (57.1%). Каким образом с вашей точки зрения, выявление носительства мутации может оказать влияние «...на принятие решения о тактике лекарственного лечения и объеме хирургического вмешательства...»?
4. Мутация BRCA1 была обнаружена у 19 (4.6%) из 415 пациенток, что составляет встречаемость этого подтипа опухоли около 2-х пациенток в год (исследование 2000-2010гг), а мутация в гене CHEK2 у 7 (1,9%) из 415 пациенток, что составляет 0,6 пациентки в год. При этом для практического применения вы рекомендуете, что «...при планировании неoadъювантной терапии всем пациенткам в возрасте до 50 лет, вне зависимости от биологического подтипа РМЖ, целесообразно проводить тестирование на предмет носительства «founder»-мутаций в генах BRCA1 и CHEK2...». Учитывая не

высокую частоту встречаемости мутаций и проанализированный возрастной интервал (до 40 лет и после 40 лет) почему вы рекомендуете *всем женщинам до 50 лет* для планирования неoadьювантной терапии проводить молекулярно-генетическое исследование ? Не нужно, ли с вашей точки зрения ограничить показания (наследственный анамнез, билатеральная опухоль, трижды-негативный рак и т.д) к определению «founder»-мутаций, а не расширять возрастом до 50 лет?

5. Встречались ли в вашем исследовании больные с наследственным анамнезом, но без мутаций в гене BRCA1 и гене CHEK2? Если да, то какой процент от общего числа?

В заключении автор приводит обсуждение и подробный разбор полученных результатов исследований.

Работа заканчивается семью выводами и практическими рекомендациями.

По теме диссертации опубликовано десять научных работ, четыре из них входят в список рецензируемых журналов, рекомендованных ВАК Министерства образования РФ для публикации.

В достоверности научных положений и выводов диссертации убеждает достаточное количество исследований, примененные современные методы морфологического исследования и статистическая обработка полученных данных.

Автореферат и опубликованные работы в полной мере отражают содержание диссертации.

Принципиальных замечаний по диссертации нет.

Заключение

Диссертационная работа Бессонова Александра Алексеевича «Особенности «наследственных форм» рака молочной железы», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология, 03.01.04 - биохимия выполненная под руководством член-корр.

РАН, доктора медицинских наук, профессора Имянитова Евгения Наумовича является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение задач, имеющих существенное значение для онкологии: получены новые сведения о клинико-морфологических особенностях и лечения рака молочной железы у носителей мутаций в генах BRCA1 и CHEK2.

По своей актуальности, научной новизне и практической значимости, достоверности полученных результатов исследований представленная работа полностью соответствует требованиям ВАК МО РФ п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. №842, предъявляемым к кандидатским диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по избранной специальности 14.01.12 – онкология, 03.01.04 – биохимия, а сам автор достоин присуждения ученой степени кандидата медицинских наук.

Заведующий кафедрой онкологии
медицинского факультета ФГБУ ВПО
«Санкт-Петербургский Государственный Университет»
Правительства Российской Федерации
доктор медицинских наук, профессор _____



Р.В. Орлова

*Подпись руки
Заслуженный
профессор ВС.*



15.06.17

Адрес ФГБУ ВПО «Санкт-Петербургский Государственный Университет»
Правительства Российской Федерации: Россия, 199034, г. Санкт-Петербург,
Университетская наб. д.7-9.

Тел.: +7 (812) 328-20-00

Эл. почта: spbu@spbu.ru

Интернет-сайт: www.spbu.ru