

«Утверждаю»

Генеральный директор  
ФГБУ «РНИОИ» Минздрава России  
доктор медицинских наук, профессор,  
член-корреспондент РАН О.И. Кит



«30» мая 2019 г.

### ОТЗЫВ

ведущей организации - федерального государственного бюджетного учреждения «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической значимости диссертационной работы Гиголаевой Ларисы Павловны «Роль статуса гена BRCA в выборе неоадьювантной терапии больных раком молочной железы», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.12 – онкология, 03.01.04 – биохимия

#### Актуальность темы диссертации

Рак молочной железы (PMЖ) – одно из наиболее распространенных онкологических заболеваний в России и в мире. PMЖ представляет собой довольно разнородную группу злокачественных новообразований с точки зрения гистологических, иммунофенотипических и молекулярных особенностей. В частности, одним из биологических подтипов является трижды-негативный PMЖ (ТНPMЖ). Он остается одним из прогностически неблагоприятных типов, несмотря на относительный прогресс в диагностике и лечении этой категории больных.

ТНPMЖ, возникающий у пациенток без наследственных мутаций BRCA1, имеет, тем не менее, фенотипическое сходство с BRCA-ассоциированными опухолями и характеризуется наличием феномена "BRCAness" (BRCA-подобность) - совокупности молекулярных признаков нарушения гомологичной репарации ДНК.

На сегодня нет стандартов относительно наиболее эффективного химиотерапевтического режима у больных наследственным РМЖ. Известно, что у пациентов с мутациями проведение системной цитотоксической терапии в неоадьювантном режиме характеризуется высокой частотой объективных клинических ответов. Поэтому актуальность данного исследования не вызывает сомнений.

**Достоверность и новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Исследование обладает достаточной научной новизной. Впервые проведен сравнительный анализ использования различных схем неоадьювантной системной терапии в зависимости от наличия или отсутствия мутации гена BRCA1.

Оценена эффективность и безопасность использования Эрибулина в комбинации с Карбоплатином в рамках неоадьювантного лечения первичного ТНРМЖ.

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

Степень достоверности полученных результатов проведенных исследований определяется достаточным и репрезентативным объемом выборки (данные о 84 больных ТНРМЖ которым проводилось лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России), большим количеством выполненных измерений с использованием современных методов исследования и подтверждена адекватными методами статистической обработки данных.

**Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Общие научные положения в диссертационном исследовании Гиголаевой Л.П. базируются на анализе современной литературы, собственных

результатах, полученных при правильно выбранных методиках исследования и корректной статистической обработке материала.

В работе использованы поперечное и проспективное когортное исследования. В рамках поперечного анализа проводилось рассмотрение данных, собранных на момент начала наблюдения, включенных в изучение пациенток. ДНК венозной крови больных была использована для выделения повторяющихся мутаций в гене BRCA1 (BRCA1 c.5266dupC, BRCA1 c.4034delA, BRCA1 c.68\_69delAG) методом аллель-специфической полимеразной цепной реакции. Генетическая оценка выполнена с применением термоциклера iCycler iQ Real Time Detection System (Bio-Rad) и DTime (ДНК-технология) в режиме реального времени (Real-time PCR). Анализ и результаты оценивались по графикам амплификации и кривой плавления. Мутация гена BRCA1 была выявлена у 23 (27,4%) больных РМЖ. Мутация не обнаружена в 61 (72,6%) случае.

Этапами проспективного когортного исследования стали периоды проведения неoadъювантной химиотерапии, оперативного вмешательства и адъювантной химиотерапии.

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

Группа 2: больные, получившие 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: больные, получившие в неоадьювантном режиме Эрибулин в сочетании с Карбоплатином при AUC6 с последующим хирургическим лечением.

Группа 4: больные, получившие в неоадьювантном режиме Паклитаксел в сочетании с Карбоплатином AUC6 с последующим хирургическим лечением.

Таким образом, различием в лечении между группами 1 и 2 был второй этап химиотерапии, в то время как на первом этапе обе группы получали идентичное лечение в виде 4 курсов по схеме FAC. Различия между группами 3 и 4 заключались в химиотерапевтическом препарате, который был использован в комбинации с Карбоплатином.

Проанализировав полученные данные, автор исследования совершенно справедливо делает вывод о том, что у больных BRCA1-ассоциированным ТНРМЖ более агрессивный характер развития болезни, что делает необходимым применение более эффективных программ лечения; а доказанное отсутствие повышения эффективности и широкий профиль токсичности эрибулина в комбинации с карбоплатином не дает возможности рекомендовать данный препарат для терапии трижды-негативного РМЖ без мутации BRCA 1 в неоадьювантном режиме. При этом для достижения полного патоморфологического ответа, предиктора, значимо улучшающего показатель безрецидивной выживаемости, необходима дозо-уплотненная интенсивность химиотерапии.

### **Значимость полученных результатов для развития медицинской науки**

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 первого варианта, что делает необходимым поиск новых более эффективных программ лечения для данного типа рака. Также показано отсутствие повышения эффективности эрибулина в комбинации с

карбоплатином при достаточно широком профиле токсичности, что имеет несомненное научно-практическое значение.

### **Структура и содержание диссертации**

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 биологических особенностях BRCA-ассоциированного и ТНРМЖ. Подробно описаны современные возможности лекарственной терапии этих опухолей. Глава хорошо структурирована, материал изложен логично и последовательно.

Во II главе «материалы и методы» автор приводит характеристику клинического материала, дизайн исследования, примененные методы диагностики, критерии оценки эффективности и токсичности проводимого лечения, способы статистического анализа полученных данных.

В 3 главе результатов собственных исследований очень подробно проанализированы сформированные клинические группы, что позволило автору сделать вывод о большей агрессивности BRCA-ассоциированного ТНРМЖ. Также описаны возможности методов визуализации, как в совокупности, так и в отдельности, для оценки размеров первичной опухоли. В этой же главе автор определяет и сравнивает эффективность различных схем неoadъюватной химиотерапии больных ТНРМЖ с мутацией BRCA1 и без. Полученные данные подвергнуты статистической обработке с применением современных методов, что позволило автору сделать аргументированные выводы.

В заключении приводится краткая характеристика работы, лаконично описаны все полученные результаты.

Диссертация заканчивается выводами и практическими рекомендациями, которые соответствуют целям и задачам исследования. В автореферате отражены все разделы и положения диссертационного исследования. По теме диссертации опубликованы 6 работ в журналах, входящих в перечень рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованных ВАК.

### **Внедрение результатов исследования**

Результаты диссертационной работы Гиголаевой Л.П. «Роль статуса гена BRCA в выборе неоадьювантной терапии больных раком молочной железы», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, внедрены и используются в отделении опухолей молочной железы ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России.

### **Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы**

Результаты диссертационной работы могут быть использованы в практической деятельности специализированных онкологических лечебных учреждений при лечении больных трижды-негативным РМЖ, а также использованы в учебном процессе на кафедрах онкологии медицинских ВУЗов.

### **Вопросы и замечания**

Принципиальных замечаний по содержанию и оформлению диссертации нет. Вместе с тем возникли некоторые вопросы:

1. При изучении показателя безрецидивной выживаемости учитывался ли факт проведения лучевой терапии? И если да, то были ли группы сопоставимы по этому показателю?

2. Возможно ли объяснить относительно низкую частоту полных ответов во 2 когорте больных (3 и 4 группа) меньшим количеством проведенных циклов неоадьювантной полихимиотерапии по сравнению с 1 когортой (1 и 2 группа)?

### **Заключение**

Диссертация Гиголаевой Ларисы Павловны «Роль статуса гена BRCA в выборе неоадьювантной терапии больных раком молочной железы» является

законченной научно-квалификационной работой, имеющей существенное значение для медицинской науки, в которой содержится вариант решения актуальной научной задачи – выбор неoadъювантного лечения больных ТНРМЖ, ассоциированного с мутацией в гене BRCA1 и без данной мутации, а также оценки его эффективности.

По актуальности, новизне, теоретической и практической значимости диссертация полностью соответствует критериям, содержащимся в п. 9 Положения о порядке присуждения ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 (с изменениями от 21.04.2016 г. № 335), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор Гиголаева Лариса Павловна заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.12 - онкология, 03.01.04 - биохимия.

Отзыв обсужден на совместном заседании отдела опухолей мягких тканей и костей и лаборатории молекулярной онкологии ФГБУ «РНИОИ» Минздрава России, протокол № 11 от 10.10.2019г.

Ведущий научный сотрудник  
отдела опухолей мягких тканей и костей  
ФГБУ «РНИОИ» Минздрава России,  
доктор медицинских наук  
(специальность 14.01.12-онкология)

Ю.С. Шатова

Ведущий научный сотрудник  
лаборатории молекулярной онкологии  
кандидат биологических наук  
(специальность 03.01.04-биохимия)

Д.С. Кутилин

Подписи доктора медицинских наук Юлианы Сергеевны и кандидата биологических наук Кутилина Дениса Сергеевича «заверяю»



Ученый секретарь  
ФГБУ «РНИОИ» Минздрава России  
доктор биологических наук, доцент

Е.А. Дженкова

Контактная информация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «РНИОИ» Минздрава России), 344037, Российская Федерация, Ростовская область, г. Ростов-на-Дону, ул. 14 линия, д.63  
Тел. 8 (863) 200-10-00, 8 (863) 300-02-00 ; e-mail: onko-secretar@mail.ru, сайт: www.rnioi.ru