

## **ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА**

доктора медицинских наук, врача-онколога онкологического отделения № 8 Государственного бюджетного учреждения здравоохранения "Городская клиническая онкологическая больница № 1» Департамента здравоохранения г. Москвы, профессора Волковой Марии Игоревны на диссертационную работу Маиляна Овсепа Араратовича «Клиническое значение мутаций в генах репарации ДНК у больных метастатическим раком предстательной железы», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям: 3.1.6. Онкология, лучевая терапия; 3.1.13. Урология и андрология

### **Актуальность избранной темы**

Рак предстательной железы занимает второе место по уровню заболеваемости среди злокачественных опухолей у мужчин в России. Популяция больных раком простаты прогностически неоднородна, и для формирования тактики лечения, способной обеспечить наибольшую продолжительность жизни пациентов, в клинической практике используются различные прогностические шкалы, основанные на клинко-морфологических характеристиках опухоли. Ряд исследований продемонстрировал весомый вклад мутационного профиля в прогноз больных раком предстательной железы. Одним из наиболее перспективных направлений развития персонифицированной медицины при распространенных формах заболевания представляется оценка статуса генов гомологичной рекомбинации ДНК (HRR), влияющего как на прогноз, так и на ожидаемую эффективность лекарственной противоопухолевой терапии, включая не только ставшие традиционными подходы с применением химиотерапии, основанной на таксанах, и ингибиторов андрогенного сигнала, но и новое направление в лечении кастрационно-резистентного рака простаты, основанное на блокаторах PARP.

Человечество характеризуется высокой межпопуляционной

генетической гетерогенностью, и прямая экстраполяция мировых данных о частоте, структуре и прогностическом влиянии каких-либо мутаций, в том числе – альтераций HRR, на популяции отдельных регионов мира невозможна. Исследований HRR-статуса на репрезентативной выборке пациентов с раком простаты в РФ не проводилось. Все вышесказанное обуславливает актуальность темы исследования, посвященного изучению клинического значения мутаций HRR у российских больных метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы (мКРРПЖ) с целью оптимизации выбора тактики лечения на основании комплексного анализа факторов прогноза, включая мутационный статус генов гомологичной рекомбинации ДНК.

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

Представленные в работе теоретические положения, выводы и методические подходы основаны на глубокой и тщательной проработке клинико-морфологических и генетических данных 113 пациентов с раком предстательной железы.

Обработка материала производилась с применением комплекса современных статистических методов, адекватных поставленным задачам. Представленный объем материала, его качество, примененные методы анализа данных являются достаточными для решения поставленных задач, обеспечивают достоверность результатов исследования и сформулированных выводов.

Обоснованность научных положений и выводов подтверждается данными ранее проведенных исследований.

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

На репрезентативном клиническом материале (113 пациентов) автором определена частота мутаций в генах репарации ДНК в опухолевой ткани

российских больных, составившая 23,9% и выявлены гены, в которых альтерации выявлялись с наибольшей частотой (ATM, BRCA1 и BRCA2). У пациентов с позитивным мутационным статусом HRR (HRRm) по сравнению с больными, имевшими дикий вариант генов гомологичной рекомбинации ДНК, получавшими первую линию терапии мКРРПЖ, продемонстрирована тенденция к снижению беспрогрессивной выживаемости ( $p=0,09$ ), не транслирующаяся в статистически значимое снижение общей выживаемости. В группе пациентов с HRRm выявлено значимое преимущество беспрогрессивной выживаемости при использовании в качестве первой линии терапии мКРРПЖ ингибиторов андрогенного сигнала по сравнению с таксанами ( $p = 0,004$ ). Отмечено, что HRRm не оказывал независимого влияния на беспрогрессивную и общую выживаемость. Независимыми факторами риска выживаемости больных мКРРПЖ являлись висцеральные метастазы, старческий возраст и химиотерапия в качестве лечения первой линии. Учитывая ретроспективный характер исследования, полученные данные в отношении преимущества ингибиторов андрогенного сигнала перед таксанами следует расценивать как гипотезообразующие. Научная новизна полностью вытекает из результатов проделанной работы и не вызывает замечаний.

### **Значимость для науки и практики полученных автором результатов**

Полученные в исследовании данные имеют научно-практическое значение. На основании результатов, полученных в ходе диссертационной работы, автором обоснована необходимость проводить тестирование опухолевой ткани у больных мКРРПЖ для оценки мутационного статуса HRR с целью выбора первой и последующих линий лекарственного лечения. Автором обосновано, что пациентам с позитивным мутационным статусом в качестве первой линии терапии целесообразно назначение ингибиторов андрогенного сигнала, что обеспечит увеличение беспрогрессивной

выживаемости и даст возможность раннего назначения PARP-ингибитора при прогрессировании заболевания.

### **Соответствие диссертации паспорту специальности**

Диссертационная работа Маиляна О.А. выполнена по специальностям 3.1.6. Онкология, лучевая терапия; 3.1.13. Урология и андрология и полностью соответствует паспорту данных специальностей.

### **Рекомендации по использованию результатов диссертации**

Полученные в диссертации результаты могут применяться в процессе последиplomного образования специалистов в области урологии и онкологии, а практические рекомендации - использоваться в практическом здравоохранении, в лечебных учреждениях урологического и онкологического профиля.

### **Содержание и завершенность диссертации**

Диссертация построена по классическому типу, написана на 140 страницах компьютерной верстки и состоит из введения, обзора литературы, материала и методов, результатов исследования, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 119 источников, включая 16 отечественных. Работа иллюстрирована 43 рисунками и 30 таблицами.

Во введении автор обосновывает актуальность, научную новизну и практическую значимость предпринятого исследования, целью которого являлась оптимизация выбора тактики лечения больных мКРРПЖ на основании комплексного анализа факторов прогноза с учетом исследования статуса мутаций в генах репарации ДНК. Задачи, сформулированные автором, направлены на достижение поставленной цели и включают изучение частоты мутаций в генах репарации ДНК в опухолевой ткани и анализ факторов прогноза выживаемости, включая изучение прогностической значимости мутационного статуса HRR у данной категории пациентов.

Введение отражает научную новизну, теоретическую и практическую

значимость исследования, методы и методологию работы, содержит основные положения, выносимые на защиту, информацию о степени достоверности, апробации и внедрении полученных результатов в клиническую практику, а также дает представление о личном вкладе автора, соответствии работы паспорту научной специальности, публикациях по теме исследования, объеме и структуре диссертации.

Глава 1. «Обзор литературы» отражает эпидемиологию и основные подходы к лечению рака предстательной железы, содержит данные о ключевых молекулярно-генетических отклонениях, свойственных аденокарциноме простаты, включая детализированную информацию о мутациях HRR, обосновании и результатах клинического использования PARP-ингибиторов при мКРПГЖ у пациентов с позитивным мутационным статусом. В главе выделены неоднозначные данные, опубликованные в современной литературе, и очерчен круг проблем, подлежащих изучению в диссертационной работе.

Глава 2. Материалы и методы исследования. В главе дано подробное описание 113 пациентов, включенных в исследование, изложены методы их обследования и лечения. В работу вошли медицинские данные больных мКРПГЖ, из которых у 54 пациентов метастазы были диагностированы *de novo*, а у 59 развились в процессе прогрессирования первичного нематастатического опухолевого процесса. Все больные получали последовательную терапию диссеминированного рака простаты, основанную на андрогенной депривации, и препарате комбинации (таксане, ингибиторе андрогенного сигнала, радиофармпрепарате, PARP-ингибиторе). Во всех наблюдениях было проведено не менее 1 линии терапии мКРПГЖ, 2 и более линии терапии использовалось в 56% случаев. У всех больных прогрессирование оценивалось по критериям PCWG3, регистрировались даты прогрессирования, последнего наблюдения и смерти. В главе приведено описание методов молекулярно-генетического тестирования, направленного на выявление мутаций в 14 генах HRR (BRCA1, BRCA2, ATM, BRIP1,

BARD1, CDK12, CHEK1, CHEK2, FANCL, PALB2, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD54L), проводившегося в трех лабораториях методами амплификационного таргетного секвенирования нового поколения (NGS) при помощи собственной амплификационной таргетной NGS библиотеки (n 33), секвенирования на оборудовании MiSeq (n 27) и GeneReader NGS system (n 53).

Глава 3 отражает результаты секвенирования нового поколения, которое позволило выделить мутации генов HRR у 23,9% пациентов с наиболее высокой частотой альтераций генов ATM – 6 (5,3%), BRCA1 – 5 (4,4 %), и BRCA2 – 4 (3,5 %). В главе проведен сравнительный анализ клинико-морфологических характеристик аденокарцином простаты HRRm+ и HRRm-, в котором выявлено значимое преобладание опухолей с низкой степенью дифференцировки опухолевых желез среди пациентов с позитивным мутационным статусом. Анализ выживаемости и ее предикторов продемонстрировал значимое снижение беспрогрессивной выживаемости при позитивном мутационном статусе HRR, которое при небольших сроках наблюдения за пациентами не транслировалось в снижение общей выживаемости. Автором выявлено, что назначение ингибиторов андрогенного сигнала в первой линии терапии мКРПДЖ пациентам с HRRm+ обеспечивает значимое увеличение беспрогрессивной выживаемости по сравнению с таксанами. Также в разделе приведен поэтапный факторный анализ признаков, потенциально влияющих на выживаемость больных мКРПДЖ, результаты которого соответствуют данным литературы. Многофакторный анализ не подтвердил независимого влияния статуса HRRm на выживаемость всей популяции пациентов.

Заключение отражает суть выполненной работы.

Пять выводов вытекают из полученных результатов и соответствуют поставленным задачам.

Три практических рекомендации соответствуют полученным в работе результатам.

## Оценка содержания и оформления диссертации

Принципиальных замечаний по содержанию и оформлению работы нет. Отсутствует раздел, посвященный методам статистической обработки данных, имеет место ряд опечаток.

### Заключение

Диссертационная работа Маиляна Овсепя Араратовича «Клиническое значение мутаций в генах репарации ДНК у больных метастатическим раком предстательной железы», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является законченной научно-квалификационной работой, вносящей существенный вклад в решение научной задачи, имеющей важное значение для онкологии и урологии, что соответствует критериям п.16 Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), утвержденного приказом ректора от 06.06.2022 г. №0692/Р, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а её автор, Маилян О.А., достоин присуждения учёной степени кандидата медицинских наук по специальностям: 3.1.6. Онкология, лучевая терапия. 3.1.13. Урология и андрология.

Официальный оппонент  
Доктор медицинских наук  
(3.1.6. Онкология, лучевая терапия), профессор  
Врач онкологического отделения №8  
ГБУЗ «ГКОБ №1» ДЗ г. Москвы

*Волкова*

Мария Игоревна Волкова

Согласна на обработку моих персональных данных

*Волкова*

Мария Игоревна Волкова

Подпись д.м.н., профессора М.И. Волковой удостоверяю:  
и.о. начальника отдела кадров  
ГБУЗ «ГКОБ №1» ДЗ г. Москвы  
117152, г.Москва, Загородное шоссе, 18А  
Тел.: +7 (499) 261-30-42  
E-mail: gkob1@zdrav.mos.ru



*М.И. Волковой*

Г.И. Петренко



03.04.2023г.

*Заместитель главного врача  
по медицинской части*

*А. Тарас*