

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора Петрова Семена Венедиктовича на диссертацию Васильченко Дмитрия Владимировича на тему «Особенности экспрессии факторов транскрипции GATA3, FOXA1, ELF5 при люминальном подтипе рака молочной железы», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.02 – патологическая анатомия.

Актуальность темы исследования

Рак молочной железы неуклонно занимает лидирующую позицию среди женского населения во всем мире, как по показателям заболеваемости, так и смертности, среди всех онкологических нозологий. С позиций молекулярной патологии рак молочной железы является крайне гетерогенным заболеванием, преобладающая часть которого представлена карциномами люминального подтипа. Несмотря на сравнительно благоприятный прогноз и достигнутые успехи в лечении данной категории больных, в отдалённом периоде на фоне антиэстрогеной терапии у части пациенток возникает прогрессирование заболевания. В основе развития опухолевой прогрессии могут лежать как молекулярные характеристики самой опухоли, так и сложные механизмы приобретенной резистентности, что свидетельствует о необходимости поиска дополнительных маркеров, имеющих прогностическую и предсказательную ценность.

Диссертационная работа Васильченко Д.В. посвящена изучению клинических, морфологических и молекулярно-биологических параметров первичной опухоли у больных раком молочной железы люминального подтипа, сопряженных с особенностями экспрессии транскрипционных факторов GATA3, FOXA1, ELF5, которые принимают непосредственное участие в механизмах, регулирующих взаимодействие рецепторов ER с ДНК и

отвечающих за регуляцию многих биологических процессов таких как клеточный цикл, внутриклеточный гомеостаз и дифференцировку клеток. Известно, что данные транскрипционные факторы могут не только определять клеточную дифференцировку в различных органах и системах в условиях физиологии, но и процессы, которые приводят к возникновению онкологических заболеваний.

Следует отметить, что в литературе на сегодняшний день малочисленны сведения относительно экспрессионных особенностей белков GATA3, FOXA1, ELF5 в зависимости от гистологических параметров опухоли, особенностей сочетания экспрессии всех трех факторов, а также от показателей стромально-паренхиматозного взаимодействия и их связей с лимфогенным и гематогенным метастазированием у больных с люминальным подтипом рака молочной железы. Вышеизложенное указывает на актуальность исследуемой темы, поскольку определение описанных параметров может оказать значимую помощь в вопросах разработки персонализированного подхода в ведении пациентов с люминальным раком молочной железы.

Таким образом, проблема, рассматриваемая в кандидатской диссертации Д.В. Васильченко, является важной и актуальной как с научной, так и с практической точки зрения.

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

В основу диссертации Д.В. Васильченко положен ретроспективный анализ гистологического материала от 101 пациентки с первично-операбельным люминальным подтипом рака молочной железы, проходивших лечение в отделении общей онкологии НИИ онкологии Томского НИМЦ в период с 2013 по 2015 гг.

В работе продемонстрирован обобщающий теоретический анализ современных представлений по изученной научной проблеме, выбраны адекватные поставленным задачам общенаучные и специальные методы

исследования, проведена комплексная статистическая обработка данных с использованием адекватного биоинформационного анализа. Полученные Д.В. Васильченко результаты и выводы, представленные в работе, обоснованы и достоверны. Дизайн исследования понятен и логичен. Автором использованы современные методы морфологического и иммуногистохимического исследований с использованием стандартизованного оборудования.

Несомненным достоинством работы является разработанная диссертантом математическая модель, позволяющая с высокой долей вероятности прогнозировать риск развития гематогенных метастазов у больных люминальным подтипом рака молочной железы.

Таким образом, результаты работы Д.В. Васильченко, научные положения, выводы и практические рекомендации, сформулированные в диссертации, следует признать достоверными.

Новизна научных положений, выводов и рекомендации

Автором проведена комплексная оценка молекулярно-биологических и клинико-морфологических параметров первичных карцином молочной железы люминального подтипа и сопоставленная результатами адъювантной гормонотерапии. Впервые показано, что опухоли размером более 2 см ассоциированы с гетерогенным характером экспрессии FOXA1 и отсутствием иммунного окрашивания к фактору ELF5. Обнаружена связь размера новообразования в зависимости от частоты встречаемости изученных факторов транскрипции в клетках карцином люминального подтипа РМЖ. Васильченко Д.В. впервые обнаружил связь клинико-морфологических характеристик опухоли с параметрами экспрессии FOXA1, GATA3, ELF5. Высокая степень гистологической злокачественности (grade) сопряжена с отсутствием экспрессии фактора FOXA1 в опухолевых клетках. Характер экспрессии GATA3 и ELF5 в опухоли, связан с наличием морфологических феноменов ретракции и краудинга. Особое внимание обращает на себя то, что автор впервые обнаружил связь между развитием метастазов в регионарных лимфатических узлах у

больных люминальным подтипом рака молочной железы с гомогенным характером экспрессии FOXA1, GATA3, ELF5 в клетках первичной опухоли. Также было показано, что снижение процента экспрессии факторов GATA3 и FOXA1 в новообразовании ассоциировано с метастатическим поражением регионарных лимфатических узлов. Впервые выявлено, что отдаленные метастазы у больных люминальным РМЖ чаще наблюдаются при гетерогенной экспрессии факторов FOXA1 и ELF5 в первичной опухоли. Развитие гематогенных метастазов сопряжено с низким процентом экспрессии факторов FOXA1 и ELF5 и взаимосвязано со снижением уровня рецепторов ER и PR в карциноме молочной железы.

Полученные данные позволили сформулировать 5 выводов и 1 практические рекомендации, которые включают в себя разработанную математическую модель прогноза вероятности риска гематогенного метастазирования у больных с люминальным подтипом РМЖ и включающую морфологические и молекулярные параметры (grade опухоли, состояние лимфатических узлов, наличие феномена ретракции в опухоли, характер экспрессии FOXA1, наличие экспрессии ELF5, уровень пролиферативной активности - Ki67). Чувствительность модели составила 97%, специфичность – 79,4%.

Основные положения и результаты диссертационного исследования доложены на научных конференциях и конгрессах различного уровня.

Анализ содержания диссертационной работы

Диссертация Д.В. Васильченко построена по традиционному плану, изложена на 145 страницах печатного текста и состоит из введения, обзора литературы, 3 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Диссертация иллюстрирована 48 таблицами и 22 рисунками высокого качества. Библиография содержит 200 источников, 2 отечественных и 198 зарубежных авторов.

Во введении отражена актуальность темы исследования, поставлены цель

и задачи диссертационной работы, а также сформулированы положения, выносимые на защиту.

В обзоре литературы приведен анализ современного состояния вопроса молекулярно-биологической классификации и лечения рака молочной железы. Автор уделил особое внимание не только анализу механизмов приобретенной гормонорезистентности, но и рассматривает этот вопрос с точки зрения молекулярной патологии, акцентируя внимания на взаимосвязи изучаемых белков с механизмами опухолевой прогрессии. Обзор литературы в целом и общем свидетельствует об эрудиции автора, способности к анализу и собственной интерпретации современных научных данных и формированию на этой основе оригинального направления исследования.

Глава «Материал и методы исследования» включает дизайн исследования с указанием методологических подходов и методов статистической обработки результатов, клиническую характеристику групп с указанием критериев включения и исключения. В диссертационной работе проведен отбор парафиновых блоков операционного и биопсийного материала с последующей морфологической оценкой микропрепаратов, окрашенных гематоксилином и эозином. Проведено иммуногистохимическое исследование материала, где определялся рецепторный статус опухолевой ткани молочной железы (PR, ER, Ki67, Her2/neu), а также оценивались экспрессионные характеристики транскрипционных белков GATA3, FOXA1 и ELF5. Анализ экспрессии данных транскрипционных факторов сопоставлен с клинико-морфологическими и молекулярными параметрами люминального РМЖ и с отдалёнными результатами лечения на предмет гематогенной прогрессии онкологического заболевания. Применяемые автором методы статистической обработки современные и информативные, их выбор соответствует поставленным цели и задачам. Репрезентативное число исследуемой выборки, применение научного анализа и синтеза с помощью современных методов статистической обработки являются свидетельством высокой обоснованности выводов и рекомендаций, сформулированных в исследовании автора.

материалах региональных и всероссийских конференций.

Личный вклад автора

Автором самостоятельно проведен аналитический обзор литературы, выполнен набор материала исследования. Васильченко Д.В. непосредственно провел разработку концепции и дизайна исследования, морфологическое и иммуногистохимическое исследование биопсийного и операционного материала, анализ клинических данных. Диссертантом лично выполнены статистическая обработка полученных данных и обобщение результатов диссертационного исследования, подготовлены публикации.

Практическая значимость результатов диссертации

Результаты, полученные в диссертационном исследовании Д.В. Васильченко целесообразно применять в патологоанатомических отделениях стационаров онкологического профиля для оптимизации диагностики опухолей молочной железы, а также в практической деятельности врачей-онкологов для оценки отдаленных результатов лечения на предмет риска развития гематогенных метастазов у пациенток с люминальным подтипом рака молочной железы.

Недостатки и замечания по диссертационной работе

Принципиальных замечаний по диссертации нет. В порядке научной дискуссии хотелось бы получить от автора ответы на следующие вопросы:

1. В работе подробно исследовалась связь трёх ТФ с гормональными рецепторами, индексом Ki-67, Grade и другими показателями. Но не исследована взаимосвязь ТФ с HER-2. Какова причина?
2. При мультицентричном типе роста РМЖ фенотип опухолей нередко различается. Как этот факт учитывался в работе?
3. Почему в работе не представлены иллюстрации феноменов ретракции

и краудинга, как элементов ЭМТ? Как Вы отличали эти феномены от артефициальных изменений?

4. По какой причине в таблицах 11,12,19,23,25,27,34,43,44,45,47,48 обсуждается «распределение больных с люминальным подтипом ...» без разделения этих больных на HER-2-позитивных и HER-2-негативных?

Кроме того, имеются замечания по иллюстративному материалу. На рисунках 14,15,17,19 определяется значительный цитоплазматический фон. Рис. 16 не показывает ядерную экспрессию ТФ FOXA1. Рисунок 21 не демонстрирует гетерогенную экспрессию FOXA1, а показывает дефект иммуногистохимической окраски в виде постепенного ослабления реакции у края среза.

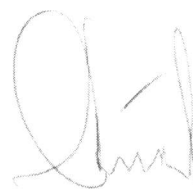
Указанные замечания не влияют на значимость работы и её положительную оценку.

Заключение. Диссертационная работа Васильченко Дмитрия Владимировича на тему «Особенности экспрессии факторов транскрипции GATA3, FOXA1, ELF5 при люминальном подтипе рака молочной железы», представленная к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.02 – патологическая анатомия, выполненная под руководством доктора медицинских наук, доцента Вторушина Сергея Владимировича, представляет собой законченное научное исследование, в котором содержится решение задачи по изучению роли факторов транскрипции GATA3, FOXA1, ELF5 при люминальном подтипе рака молочной железы. В частности, изучены особенности экспрессии транскрипционных факторов GATA3, FOXA1 и ELF5 в связи с клинико-морфологическими и молекулярно-биологическими характеристиками первичной опухоли и прогнозом для данной категории больных, на основании чего сформулированы научные и практические положения, совокупность которых можно квалифицировать как решение актуальной научной задачи, имеющей значение для патологической

анатомии.

По актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости диссертация полностью соответствует требованиям п. 9 Положения о присуждении ученых степеней (постановление Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842), предъявляемым к диссертации на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.02 – патологическая анатомия.

Официальный оппонент –
доктор медицинских наук, профессор,
профессор кафедры общей патологии
ФГБОУ ВО «Казанский государственный
медицинский университет» Минздрава России

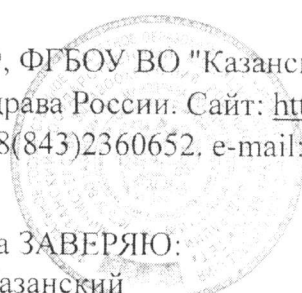


С.В. Петров

«22» января 2021 г.

420012 г. Казань, ул. Бутлерова, 49, ФГБОУ ВО "Казанский государственный
медицинский университет" Минздрава России. Сайт: <http://kazangmu.ru/staff/contacts> Тел : 8(843)2360652, e-mail: rector@kazangmu.ru

Подпись профессора С.В. Петрова ЗАВЕРЯЮ:
Ученый секретарь ФГБОУ ВО «Казанский
государственный медицинский университет»
Минздрава России,
доктор медицинских наук, профессор



И.Г. Мустафин