

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук профессора Красильникова Сергея Эдуардовича 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. Диссертационное исследование Д.В. Васильченко посвящено одной из самых важных проблем современной медицины и онкологии – раку молочной железы, который на протяжении многих лет остается ведущей онкологической патологией у женского населения, как в России, так и за рубежом, составляя 20,9 % от всех злокачественных новообразований у женщин. В Российской Федерации злокачественные опухоли молочной железы имеют наибольший удельный вес в возрастной группе 30–59 лет (16,1 %), при этом прирост заболеваемости за последние 10 лет составил 22,68 %, преимущественно затрагивая женщин трудоспособного возраста.

С точки зрения молекулярно-биологической природы, рак молочной железы является крайне гетерогенным заболеванием, классификация которого базируется на основе генетического анализа с выделением нескольких биологических подтипов опухолей. Преобладающими по частоте встречаемости являются люминальный А рак молочной железы, составляющий от 30 до 45 % случаев и люминальный В рак молочной железы встречающийся от 10–20 %, при этом поражаются пациентки более молодого возраста. Данная группа опухолей являются эстроген-зависимыми и характеризуются позитивным рецепторным статусом и, как следствие, обладают высокой чувствительностью к гормональной терапии, которая считается «золотым» стандартом и включает в себя назначение тамоксифена или же ингибиторов

ароматазы. Несмотря на более благоприятный прогноз данной группы больных, обусловленный в первую очередь биологическими характеристиками люминального подтипа рака молочной железы, у пациенток, на фоне проводимого лечения, возможно возникновение как лимфогенной, так и гематогенной диссеминации, что в конечном итоге приводит к различному исходу заболевания. Прогрессирование рака молочной железы обусловлено развитием приобретенной гормональной резистентности, приводящей в конечном итоге к формированию эстроген-независимого фенотипа опухолевых клеток. Известно, что снижение гормональной зависимости может быть обусловлено как уменьшением содержания рецепторов эстрогена в опухоли, так и рядом других факторов, среди которых нарушение баланса между белками-активаторами и супрессорами эстрогена, лиганд-независимая активация рецепторов эстрогена, а также стимуляция сигнальных путей, идущих в обход эстрогену и поддерживающих тем самым рост опухоли. Вместе с тем до конца не исследована роль транскрипционных факторов, в частности факторов GATA3, FOXA1 и ELF5 в развитии гормональной резистентности и их связи с клинко-морфологическими параметрами заболевания. В отдельных работах отмечается участие описанных транскрипционных белков во взаимодействии и реализации гормонального ответа опухолевых клеток, однако их значение для развития гормональной резистентности остается противоречивым. Влияние транскрипционных факторов на процессы пролиферации и дифференцировки люминальных клеток, а также их участие в лиганд-независимом пути активации рецепторов эстрогена вызывает большой научный интерес и требует детального изучения как в фундаментальном аспекте, так и в оценке возможности использования данных маркеров для прогнозирования течения заболевания у больных с люминальным раком молочной железы.

В связи с этим, диссертационная работа Васильченко Д.В., посвященная изучению особенностей экспрессии транскрипционных факторов GATA3, FOXA1 и ELF5 в зависимости от клинко-морфологических и молекулярно-

биологических характеристик опухоли у больных люминальным подтипом раком молочной железы отражает актуальное направление современной онкологии и патологической анатомии.

Новизна исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации. Научная новизна диссертационного исследования также не вызывает сомнения. В результате проведенного исследования автором впервые было показано, что такой важный клинический фактор как размер первичной опухоли сопряжен с экспрессией транскрипционных факторов FOXA1 и ELF5, а именно опухоли, размер которых составлял более 2 см, чаще имели гетерогенный характер экспрессии FOXA1 и негативную экспрессию в опухоли маркера ELF5.

По результатам проведенного исследования убедительно доказана связь, клинико-морфологических характеристик опухоли с параметрами экспрессии факторов FOXA1, GATA3 и ELF5. Автором было обнаружено, что отсутствие экспрессии фактора FOXA1 в первичной опухоли связано с высокой степенью гистологической злокачественности.

Важным в исследовании было обнаружение связи между характером экспрессии FOXA1, GATA3, ELF5 в клетках первичной опухоли и развитием метастазов в регионарных лимфатических узлах у больных люминальным подтипом рака молочной железы. Автором впервые установлено, что снижение процента экспрессии GATA3 и FOXA1 в новообразовании, также гомогенный характер экспрессии FOXA1, GATA3, ELF5 в клетках первичной опухоли ассоциировано с регионарным метастазированием.

Автором впервые выявлено, что гематогенные метастазы у больных люминальным РМЖ на этапах динамического наблюдения чаще развиваются при гетерогенной экспрессии факторов FOXA1 и ELF5 в опухоли. Согласно результатам исследования показано, что снижение процента экспрессии FOXA1 и ELF5 и взаимосвязано с низким уровнем рецепторов ER и PR и большей частотой развития отдаленных метастазов у больных люминальным РМЖ.

В результате проведенного диссертационного исследования Васильченко Д.В. выявлены дополнительные морфологические и молекулярно-биологические особенности люминального подтипа РМЖ, которые сопряжены с лимфогенным и гематогенным метастазированием, на основании которых автором была разработана прогностическая модель оценки риска развития гематогенного метастазирования в группе пациенток с люминальным подтипом рака молочной железы. Чувствительность разработанной модели составила – 97 %, специфичность – 79,4 %.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации. Научные положения и выводы диссертационного исследования обосновываются на достаточном клиническом материале с применением адекватных и современных патоморфологических и иммуноморфологических методов исследования. Методические приемы, примененные автором в исследовании, современны, а их комплекс полностью соответствует поставленным в работе задачам.

Для статистической обработки данных, полученных автором, был использован современный пакет прикладных программ, которые позволяют аргументировать достоверность положений и выводов диссертации.

Результаты проведенного исследования документированы в таблицах и хорошо иллюстрированы в рисунках, микрофотографиях, представленных в работе.

Цель диссертационной работы полностью отражает суть проведенных исследований, задачи соответствуют поставленной цели, выводы логично вытекают из полученных результатов и полностью отражают их содержание.

Полученные результаты исследования апробированы и доложены на конференциях различного уровня, что является итогом длительного изучения и личного вклада автора в разработку научной темы. Это обусловлено глубоким анализом теоретико-методологических достижений исследователей, занимающихся этой проблемой, достаточной базой данных, использованием оригинальных подходов изучения злокачественной опухоли, обстоятельным и

критическим обоснованием полученных результатов и адекватным статистическим анализом.

Комплексная оценка изученных параметров опухоли позволила автору разработать модель логистической регрессии, которая позволяет с высокой чувствительностью и специфичностью прогнозировать вероятность риска развития гематогенного метастазирования у больных люминальным раком молочной железы.

Таким образом, научные положения и выводы диссертации аргументированы и достоверны, наиболее важная часть которых внедрена в практические рекомендации – в работу НИИ онкологии Томского НИМЦ и ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России.

Научно-практическая значимость. Все выводы и положения, сформулированные автором на основании результатов исследования, представляют собой новый вклад в понимание молекулярно-биологической роли транскрипционных факторов в течение люминального подтипа рака молочной железы.

Обнаруженные в результате исследования особенности экспрессии транскрипционных факторов GATA3, FOXA1 и ELF5 в первичной опухоли больных люминальным типом рака молочной железы имеют не только фундаментальное значение в понимании механизмов опухолевой прогрессии, но и могут быть использованы при патоморфологическом исследовании опухоли для планирования комплексного лечения РМЖ, прогнозирования вероятности развития гематогенного метастазирования.

Личный вклад автора. Соискатель непосредственно принимал участие в планировании исследования, проводил анализ литературных источников по данной проблеме, сформулировал цель и задачи. Самостоятельно провел набор и исследование материала от пациенток, включенных в исследование. По полученным результатам сформулировал научные положения и практические рекомендации, подготовил публикации.

Оценка содержания работы. Диссертационная работа выполнена в традиционном стиле, изложена на 145 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материала и методов исследования, результатов собственного исследования и их обсуждений, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы и приложений. Работа иллюстрирована 22 рисунками и содержит 42 таблицы. Список литературы включает 200 источников, из них 2 – отечественных и 198 – иностранных авторов.

Во введении Д.В. Васильченко обосновывает актуальность проводимого исследования, определяется цель работы и формулирует 5 задач. Научную новизну и научно-практическую значимость. Поставленные задачи соответствуют цели исследования.

В главе обзора литературы диссертантом продемонстрирован глубокий анализ классических и новейших представлений по исследуемой проблеме медицинской науки. Обзор литературы в полной мере отражает ориентированность диссертанта в научной информации по исследуемой проблеме, подробно описывает молекулярно-генетические аспекты рака молочной железы, механизмы активации рецепторов ER и PR и пути, через которые возникает гормонорезистентность. Особый акцент сделан на характеристиках и роли факторов транскрипции FOXA1, GATA3 и ELF5 в процессах канцерогенеза, резистентности к проводимой антиэстрогенной терапии и, соответственно, опухолевой прогрессии.

Глава «Материал и методы исследования» демонстрирует структуру и объем выполненных исследований, включает в себя подробную клиническую характеристику пациентов. Исследование было выполнено на операционном и биопсийном материале, полученном от 101 пациентки с люминальным подтипом рака молочной железы стадии T₁₋₄N₀₋₃M₀. При гистологическом исследовании операционного материала автором использована световая микроскопия с оценкой комплекса морфологических параметров первичной опухоли, оценено состояние лимфатических коллекторов. Наряду со

стандартными маркерами (ER, PR, Her2/neu и Ki-67) применяемые в исследовании биопсийного материала для уточнения молекулярно-биологического подтипа рака молочной железы, в работе было выполнено иммуногистохимическое исследование белков GATA3, FOXA1, ELF5 в первичной опухоли операционного материала. Сопоставление экспрессии данных транскрипционных факторов проводилось с клинικο-морфологическими параметрами люминального рака молочной железы и частотой развития гематогенных метастазов, возникших на этапах динамического наблюдения (срок наблюдения составил не менее 5 лет).

Следует отметить высокое качество иллюстрированного материала. таблицы, фотоснимки, являются оптимальными в количественном отношении, они достаточно полно отражают характер изученного материала и в полной мере показывают весь перечень изученных параметров.

Полученные автором данные анализируются в главе «Результаты исследования и их обсуждение», которая разделена на 6 основных подглав.

Автором проведен анализ экспрессионных характеристик транскрипционных факторов в зависимости от клинικο-морфологических параметров первичной опухоли у больных люминальным подтипом РМЖ. В дальнейшем проводится оценка морфологического компонента ткани новообразования и его связи с экспрессией маркеров. По результатам комплексного анализа, автором была обнаружена связь экспрессии изучаемых маркеров с размером новообразования, степенью гистологической злокачественности, степенью выраженности инфильтрации иммунными клетками. Получены данные о связи изучаемых маркеров с рецепторным статусом опухоли и индексом пролиферативной активности.

Особый интерес вызывает анализ взаимосвязи экспрессионных характеристик опухоли с частотой гематогенной диссеминации, на основании которого диссертантом была построена математическая модель для прогнозирования вероятности риска развития отдаленных метастазов для

больных люминальным подтипом РМЖ без предварительного предоперационного лечения.

В главе «Заключение» автор проанализировал полученные результаты, используя данные современной научной литературы, и сопоставил их с результатами настоящего исследования.

Диссертация написана литературным языком, ее материал изложен доходчиво и грамотно.

Выводы диссертации логически вытекают из существа проведенных исследований, они соответствуют полученным в работе результатам. Рецензируемая работа является завершенным научным исследованием, круг поставленных в ней задач успешно решен автором. Диссертационное исследование соответствует заявленной специальности.

Основные положения диссертации изложены в 11 печатных работах, при этом 3 из них отражены в журналах, входящих в перечень рецензируемых научных изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Минобрнауки России. Автореферат полностью отражает содержание работы.

Принципиальных замечаний по представленной диссертационной работе нет. По диссертации в порядке дискуссии к Д.В. Васильченко возникли следующие вопросы:

1. Каким образом, с позиции патогенетических механизмов опухолевой прогрессии, можно объяснить большую частоту развития отдаленных метастазов у больных, опухоли которых имели низкий процент экспрессии факторов FOXA1 и ELF5?
2. Можно ли полагать, что снижение уровня экспрессии изученных в опухоли факторов транскрипции может обуславливать низкую чувствительность к антиэстрогенной терапии в адьювантом режиме?

Заключение

Диссертационную работу Васильченко Дмитрия Владимировича на тему: «Особенности экспрессии факторов транскрипции GATA3, FOXA1, ELF5 при люминальном подтипе рака молочной железы», представленную на соискание

ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.02 – патологическая анатомия, считаю законченной научно-квалифицированной работой, по результатам которой обнародованы дополнительные экспрессионные характеристики люминального рака молочной железы, сопряженные с морфологическими параметрами первичной опухоли и течением заболевания.

По актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости диссертационная работа Васильченко Дмитрия Владимировича полностью соответствует требованиям п. 9 Положения о присуждении ученых степеней (постановление Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842), предъявляемым к диссертациям 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,
Директор института онкологии
и нейрохирургии
ФГБУ «Национальный медицинский
исследовательский центр
имени академика Е.Н. Мешалкина»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации

«1» 02 2021 г.

 С.Э. Красильников

Подпись доктора медицинских наук, профессора Красильникова С.Э. заверяю:

начальник отдела кадров  *02.02.2021*



630055, г. Новосибирск, ул. Речкуновская, 15
тел: + 7 (383) 347–60–66
e-mail: professorkrasilnikov@rambler.ru