

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Васильченко Дмитрия Владимировича «*Особенности экспрессии факторов транскрипции GATA3, FOXA1, ELF5 при люминальном подтипе рака молочной железы*», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.02- патологическая анатомия.

Рак молочной железы неуклонно занимает первое место в структуре онкологической заболеваемости и смертности среди женского населения, представляя тем самым важную проблему для медицины. Являясь гетерогенным заболеванием, рак молочной железы подразделяется на различные молекулярно-биологические субтипы, каждый из которых отличается по своей биологической природе и клиническому течению. Наиболее часто встречающийся гормон-позитивный подтип рака молочной железы характеризуется относительно благоприятным прогнозом, однако при данном типе опухоли, основной проблемой является устойчивость к проводимой антиэстрогенной терапии. На сегодняшний день ведется большое количество научных исследований, посвященных изучению особенностей экспрессии молекулярно-генетических маркеров опухоли данной локализации. Изучение данных маркеров важно с точки зрения понимания механизмов развития, течения и метастазирования опухолевого процесса. Однако одной из важных проблем современной онкологии и патологической анатомии, несмотря на многочисленные исследования рака молочной железы, все же остается вопрос прогнозирования течения злокачественных опухолей в отношении разных форм опухолевой прогрессии.

В настоящее время известно, что транскрипционные белки участвуют в активации рецепторов эстрогена и прогестерона, тем самым неоспорима их роль в регуляции процессов ответа опухоли на проводимую антиэстрогенную терапию. С этой точки зрения, изучение особенностей экспрессии данных маркеров и сопоставление их с различными клинико-морфологическими параметрами опухоли, а также анализ связи с лимфогенным и гематогенным метастазированием при раке молочной железы представляет большой интерес. В этой связи диссертационное исследование Д.В. Васильченко, несомненно, является актуальным.

В автореферате отражены основные результаты выполненной работы. Изучены особенности экспрессии транскрипционных белков GATA3, FOXA1, ELF5 в связи с морфологическими и клиническими проявлениями опухоли. Показано, что размер новообразования у больных люминальным раком молочной железы связан с экспрессионными характеристиками транскрипционных факторов FOXA1 и ELF5. Обнаружена связь размера новообразования в зависимости от частоты встречаемости изученных факторов транскрипции в клетках карцином люминального подтипа РМЖ. Впервые показано, что высокая степень гистологической злокачественности опухоли сопряжена с отсутствием экспрессии фактора FOXA1, а характер экспрессии GATA3 и ELF5 в опухоли связан с наличием феноменов ретракции и краудинга. Впервые установлено, что развитие метастазов в регионарных лимфатических узлах у больных люминальным подтипов рака молочной железы сопряжено с гомогенным характером экспрессии FOXA1, GATA3, ELF5 в клетках первичной опухоли, а снижение процента экспрессии GATA3 и FOXA1 в новообразовании ассоциировано с метастатическим поражением регионарных лимфатических узлов. Кроме того, автором впервые показано, что отдаленные метастазы у больных люминальным раком молочной железы ассоциированы с гетерогенной экспрессии факторов FOXA1 и ELF5 в первичной опухоли, с низким процентом экспрессии факторов FOXA1 и ELF5 и взаимосвязаны со снижением уровня рецепторов ER и PR в карциноме молочной железы.

На основании полученных результатов исследования автором разработана математическая модель для прогнозирования наличия гематогенных метастазов. Представленная модель имеет высокую чувствительность (97%) и специфичность (79,4%). Даны практические рекомендации, указывающие на то, что при гистологическом исследовании у больных с раком молочной железы следует учитывать степень гистологической злокачественности опухоли (grade), состояние регионарных лимфатических узлов, наличие феномена ретракции в опухоли, а также оценивать индекс пролиферативной активности (Ki67), характер экспрессии в опухоли транскрипционного белка FOXA1 и частоту экспрессии в опухоли маркера ELF5.

Таким образом, обнаруженные морфологические и экспрессионные особенности опухоли, ассоциированные с гематогенным метастазированием процесса, позволяют оценить риск

развития данной формы опухолевой прогрессии у пациентов с люминальным подтипов рака молочной железы.

Научные положения, выдвигаемые в диссертационной работе, основаны на результатах морфологического и иммуногистохимического исследования операционного и биопсийного материала, анализа амбулаторных карт и историй болезни 101 пациентки с раком молочной железы Т1-4N0-3M0, находившихся на лечении в Томском НИИ онкологии с 2013 по 2015 г. Средний возраст больных составил $54,1 \pm 10,1$. Предоперационного лечения больные не получали. оценка ткани первичной опухоли, ткани молочной железы вне новообразования и всех удаленных во время оперативного лечения лимфатических узлов. При гистологическом исследовании определялись гистологический типа опухоли, степень злокачественности карциномы (grade), характер роста (уницентрическая/мультицентрическая форма), оценивался стромальный компонент опухоли в виде степени выраженности стромы опухоли, наличия и степени инфильтрации стромы иммунными клетками, а также наличие и выраженность феномена краудинга и ретракции в структурах инфильтративного компонента опухоли. В ходе исследования для построения математической модели использовался метод логистической регрессии. Все это определяет достаточно высокую достоверность полученных автором результатов.

Основные результаты диссертационного исследования Д.В. Васильченко доложены на научно-практических конференциях и форумах различных уровней. По теме диссертации опубликовано 11 печатных работ, отражающих основные положения диссертации, из них 3 журнальные статьи в рекомендованных ВАК изданиях, 8 тезисных работ в материалах региональных и международных конференциях.

Заключение. Автореферат диссертации Васильченко Дмитрия Владимировича на тему: «Особенности экспрессии факторов транскрипции GATA3, FOXA1, ELF5 при люминальном подтипе рака молочной железы» отвечает требованиям п.25. «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ №842 от 24.09.2013 г.

На основании автореферата можно сделать заключение о том, что по актуальности, новизне, научной и практической значимости полученных результатов диссертационная работа полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней» утвержденного Постановлением Правительства РФ №842 от 24.09.2013 года, в редакции Постановления Правительства Российской Федерации от 28.08.2017 г. №1024 «О внесении изменений в положение о присуждении ученых степеней», предъявляемым к диссертационным работам на соискание ученой степени кандидата наук, а соискатель Васильченко Дмитрий Владимирович заслуживает присуждения присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.02 – патологическая анатомия.

«09» 02 2021 г.

Профессор кафедры судебной медицины им.
проф. В.Н. Крюкова и патологической анатомии
с курсом ДПО
ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России,
доктор медицинских наук, профессор

Владимир Васильевич Климачев

Подпись д-ра мед. наук, профессора В.В. Климачева заверяю.



Федеральное государственное образовательное учреждение высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Почтовый адрес: 656038, Алтайский край, г. Барнаул, пр. Ленина, 40
Тел. +7 (3852) 368-848; +7 (3852) 366-091
Факс: +7 (3852) 366-091. E-mail: rector@agmu.ru