

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора биологических наук, заведующей отделом лабораторной медицины и лабораторией клинической иммунологии Медицинского радиологического научного центра имени А.Ф. Цыба – филиала федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации Гривцовой Людмилы Юрьевны на диссертационную работу Башариной Анны Александровны «Эстрогеновые рецепторы как маркёры эффективности химиотерапии рака яичников», представленную на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 14.01.12 – Онкология

Актуальность выполненного исследования

Исследование предиктивных маркёров эффективности широко используемых классических цитостатиков – это современный тренд развития противоопухолевой терапии. Применительно к раку яичников актуальна проблема персонификации применения препаратов платины и таксанов, которые являются стандартом первой линии химиотерапии, так как приблизительно у 30% пациенток высокотоксичное лечение оказывается неэффективным. При этом начало адекватной терапии отодвигается, а результат лечения остается неудовлетворительным.

Работа Башариной Анны Александровны посвящена анализу экспрессии двух типов эстрогеновых рецепторов – ER α и ER β – в ткани серозного рака яичников. В фундаментальных данных описано участие ER α и ER β в реализации стимулов, регулирующих деление нормальных и опухолевых клеток, и в то же время доказано, что эффективность платиносодержащей химиотерапии коррелирует с пролиферативной активностью опухолей. Однако вопрос о предиктивной значимости разных типов эстрогеновых рецепторов до настоящего времени остается без ответа: это – ER α ? ER β ? или коэкспрессия ER α и ER β ? Попытка ответить на этот вопрос и явилась предметом диссертационного исследования, **актуальность которого безусловна.**

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, их достоверность и новизна

В работе исследованы образцы ткани рака яичников 74 пациенток. В подгруппу с унифицированными клиническими характеристиками болезни включена 31 пациентка. Объем материала для проведения трансляционного исследования достаточен, а высокий уровень проведения молекулярного анализа опухолей позволяет успешно решить поставленные в работе задачи. Выводы и рекомендации работы полностью вытекают из

полученных результатов, а их достоверность подтверждена при проведении тщательного статистического анализа с использованием самых современных методов.

Значимость для науки и практики результатов диссертации, возможные конкретные пути их использования

Впервые на большом клиническом материале количественно охарактеризована экспрессия ER α и ER β в ткани рака яичников по частоте, уровню и интенсивности экспрессии маркёров. Выявлена клиническая значимость показателей экспрессии ER α и ER β в качестве предикторов эффективности первой линии стандартной химиотерапии препаратами платины и таксанов.

Существенным достоинством работы является то, что она выполнена проспективно на хирургических биопсийных образцах рака яичников пациенток, проходивших лечение в Онкологическом центре непосредственно во время проведения исследования.

Оценка содержания диссертации

Диссертация построена по традиционному плану и включает введение, обзор литературы, описание материалов и методов исследования, результатов собственных экспериментов и их обсуждение, заключения и выводы. Работа изложена на 101 странице, включает 26 таблиц, 28 рисунков и 169 ссылок на литературные источники, включая публикации последних лет, а также двух приложений.

В обзоре литературы подробно разобраны строение и функции эстрогеновых рецепторов, а также их участие в канцерогенезе. Большая часть обзора литературы посвящена анализу работ, в которых предпринимались попытки установить прогностическую, предиктивную значимость экспрессии эстрогеновых рецепторов в ткани рака яичников, а также корреляций с клинико-морфологическими характеристиками заболевания. Автор критически анализирует возможные причины «разночтений» результатов разных авторов относительно клинической ценности исследования эстрогеновых рецепторов в качестве прогностических и предиктивных маркёров. Обзор написан хорошим языком, интересно, логически последователен и лаконичен.

Раздел «Материалы и методы» содержит исчерпывающее изложение всех использованных методик. К достоинствам работы можно отнести использованный иммунофлуоресцентный метод, ассоциированный с прецизионной проточной цитометрией. Преимущества метода подробно обсуждены в работе, при этом автор всесторонне количественно оценил экспрессию изученных маркёров, что убеждает в качестве исследования и достоверности полученных данных.

Также убедительно, с глубоким пониманием и вниманием к читателю описаны использованные в работе многочисленные современные методы статистической обработки данных. Именно благодаря правильному использованию статистических методов анализа Анне Александровне удалось доказать клиническую значимость экспрессии эстрогеновых рецепторов в ткани рака яичников в качестве предиктивных маркёров эффективности первой линии стандартной химиотерапии препаратами платины и таксанов. Раздел написан хорошо, полно и может быть использован коллегами как некое руководство по использованию статистической оценки корреляций экспериментальных данных и показателей клинических характеристик заболевания.

Глава «Результаты» структурирована, логична и последовательна. Большой подраздел посвящен анализу количественных характеристик экспрессии эстрогеновых рецепторов в ткани рака яичников. В работе продемонстрирована экспрессия ER α и ER β во всех исследованных образцах опухолей, при этом количественные показатели как уровня, так и интенсивности экспрессии ER β оказались выше по сравнению с ER α . В целом по группе экспрессия ER β более чем в 1,5 раза превысила показатели для ER α при выраженной гетерогенности опухолей по экспрессии маркёров у разных больных.

Учитывая эти данные, автор обсуждает важность расширения показаний к применению антиэстрогенов, мишенью которых являются эстрогеновые рецепторы. Считает, что в отличие от рака молочной железы, где мишенью гормональной терапии являются ER α , в ткани рака яичников мишенью антиэстрогенов могут являться рецепторы другого типа – ER β , которые экспрессируются в ткани рака яичников более интенсивно по сравнению с ER α .

Важным этапом для дальнейшей оценки клинической значимости полученных результатов стало определение возможной границы деления на низкую и высокую экспрессию маркёра, для чего был использован общепринятый подход с использованием для этой цели медианы показателей. Забегая вперед, скажу, что при проведении ROC-анализа Анна Александровна доказала правомочность использования в своём исследовании этого подхода, поскольку именно значения, равные медианам для ER α и ER β обладают лучшими показателями доли истинно- и ложноположительных результатов в прогнозе эффективности химиотерапии препаратами платины и таксанов.

Безусловно, наиболее интересны результаты работы по оценке предиктивной значимости показателей экспрессии ER α и ER β . Исследование проведено тщательно, последовательно, с учётом массы клинических нюансов. Отмечу те результаты, которые, по моему мнению, наиболее значимы для клинической практики.

Во-первых, при исследовании опухолей унифицированной по клиническим

характеристикам когорты больных удалось установить статистически значимые различия в продолжительности безрецидивного периода заболевания у пациенток с разным уровнем экспрессии ER β . При этом высокий уровень маркера в опухоли оказался благоприятным предиктивным фактором прогноза. Что касается интенсивности экспрессии ER β , а также показателей экспрессии ER α , то удалось продемонстрировать четкую тенденцию к расхождению кривых Каплана-Майера, демонстрирующих зависимость продолжительности безрецидивного периода от молекулярного фенотипа опухолей. И в этом случае высокие показатели экспрессии маркеров явились благоприятным предиктивным фактором прогноза продолжительности безрецидивного течения болезни.

Анна Александровна справедливо предположила, что причиной отсутствия статической значимости выявленных различий могло быть недостаточное количество пациенток в группах сравнения на этом этапе исследования. И доказала это на следующем этапе работы, исследуя опухоли всей когорты пациенток.

Для эстрогеновых рецепторов α и β обнаружена статистически достоверная предиктивная значимость в прогнозе эффективности первой линии стандартной химиотерапии пациенток с серозным раком яичников препаратами платины и таксанов. При этом во всех случаях подтвердилось, что высокие показатели уровня и интенсивности экспрессии как ER α , так и ER β являются благоприятными предиктивными маркерами.

Еще одна интересная подглава диссертационной работой посвящена оценке предиктивной значимости коэкспрессии эстрогеновых рецепторов в ткани рака яичников. Установлено, что существует большая клиническая значимость, то есть большая достоверность предиктивной значимости, одновременной оценки коэкспрессии в опухоли двух маркеров – и ER α , и ER β . Оказалось, что риск рецидива болезни у пациенток с низким уровнем коэкспрессии ER α +ER β в 3,2 раза превысил показатель в группе с высоким уровнем коэкспрессии двух маркеров. В то же время, соотношение рисков рецидива болезни у пациенток с низким уровнем одиночной экспрессии или ER α , или ER β , при сравнении с группой с высоким уровнем экспрессии только одного из маркеров, равнялось двум. Это обоснованно дало основание автору рекомендовать для клинической практики оценку в ткани рака яичников обоих рецепторов, так как это позволит более точно прогнозировать эффективность первой линии стандартной химиотерапии.

И, наконец, важным заключительным акцентом диссертационной работы Анны Александровны стало доказательство независимости предиктивной значимости уровня экспрессии ER β в прогнозе эффективности первой линии химиотерапии с включением препаратов платины и таксанов.

В разделе «Заключение» автор исчерпывающе, интересно и критически обсуждает

каждый выявленный феномен. Обсуждает не только важность полученных результатов для клиники, но и их значение с точки зрения дальнейшего развития методической базы проведения и оценки результатов молекулярного фенотипирования опухолей, а также с точки зрения расширения показаний к применению антиэстрогенов при лечении опухолей разных локализаций. Много интересных мыслей, и в большинстве случаев я солидарна с Анной Александровной.

Оценивая работу в целом, отмечу, что она написана хорошим русским языком; тщательно стилистически и грамматически отредактирована; логически структурирована; подробно, ясно и очень аккуратно иллюстрирована; результаты тщательно статистически обработаны. Замечаний по дизайну исследования, внутренней логике построения работы, полученных результатов и сделанных выводов нет.

Автором выполнено большое трансляционное исследование, все поставленные задачи решены, цель работы успешно достигнута, а полученные данные интересны и важны не только с фундаментальной, но и с практической точки зрения.

Результаты изложены в 17 публикациях, среди которых 8 статей в рецензируемых изданиях, индексируемых в международных информационных системах Web of Science и Scopus и одна статья – в журнале 2-й четверти.

Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Содержание автореферата полностью отражает основные положения и выводы диссертации. Оформлен аккуратно, информационно насыщен, текст тщательно отредактирован грамматически и стилистически, подробно иллюстрирован.

Заключение

Что касается дизайна исследования, внутренней логики построения работы, полученных результатов и сделанных выводов, то работа не вызывает нареканий и, по моему мнению, очень интересна.

Считаю, что актуальность проблемы диссертационной работы Башариной Анны Александровны «Эстрогеновые рецепторы как маркёры эффективности химиотерапии рака яичников», объём научно-квалификационного экспериментально-клинического исследования, высокий методический уровень, новизна и научно-практическая значимость работы соответствуют требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24.09.2013 г. (в редакции постановлений Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 г. № 335, от 02 августа 2016 г. № 748, от 29 мая 2017 г. № 650, от 28 августа

2017 г. № 1024 и от 01 октября 2018 г. № 1168), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а её автор, Бапарина Анна Александровна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 14.01.12 – Онкология.

Официальный оппонент:

Заведующая отделом лабораторной медицины
и лабораторией клинической иммунологии

МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России,
доктор биологических наук
(14.01.12 – Онкология)

Людмила Юрьевна Гривцова
10.03.2021г.

Ученый секретарь

МРНЦ им. А.Ф. Цыба –

филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России,
кандидат биологических наук

Нина Александровна Печенина

МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России
249031, Калужская область, г. Обнинск, ул. Маршала Жукова, д. 10
тел. 8(499)-399-3130, mrtc@nrtc.obninsk.ru, nrtc.nmicr.ru

