

«УТВЕРЖДАЮ»

Директор федерального государственного  
бюджетного научного учреждения



«Медико-генетический научный центр  
имени академика Н.П. Бочкова»

доктор медицинских наук,  
член-корреспондент РАН

Куцев С.И.

2021 г.

### ОТЗЫВ

ведущей организации **Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова»** о научно-практической ценности диссертации **Башариной Анны Александровны** на тему **«Эстрогеновые рецепторы как маркёры эффективности химиотерапии рака яичников»**, представленной на соискание учёной степени кандидата биологических наук по специальности **14.01.12 – Онкология**.

#### Актуальность темы

Поиск молекулярных маркёров эффективности широко используемых классических цитостатиков – это важная задача онкологии, поскольку применения таргетных препаратов не показывают желаемых результатов. Для рака яичников актуальна проблема оценки эффективности стандартной первой линии химиотерапии препаратами платины и таксанов, так как почти у трети пациенток высокотоксичное лечение оказывается неэффективным.

Поскольку, с одной стороны, в клинических исследованиях показано, что эффективность платиносодержащей химиотерапии рака яичников коррелирует с пролиферативной активностью опухоли. С другой стороны, в фундаментальных исследованиях описано участие ER $\alpha$  и ER $\beta$  в реализации пролиферативных стимулов, регулирующих рост нормальных и опухолевых клеток. В

диссертационной работе Башариной А.А. изучены показатели экспрессии эстрогеновых рецепторов разных типов ( $ER\alpha$  и  $ER\beta$ ) в ткани рака яичников как возможные предикторы резистентности химиотерапии препаратами платины и таксанов.

Более того, экспрессия эстрогеновых рецепторов в ткани рака яичников так же интересна с точки зрения гормональной терапии, поскольку  $ER\alpha$  и  $ER\beta$  являются мишенями антиэстрогенов. В клинических рекомендациях антиэстроген тамоксифен рекомендован как дополнительная опция при лечении рака яичников, однако, в отличие от рака молочной железы, вопрос о предиктивных маркёрах ответа на гормональную терапию рака яичников до настоящего времени остаётся нерешенным. Поэтому существует необходимость в характеристике ткани рака яичников по экспрессии  $ER\alpha$  и  $ER$ , причем в диссертации Башариной А.А. подчеркивается необходимость количественной оценки экспрессии этих маркёров.

Отдельно необходимо остановиться на используемом в данной работе методе исследования экспрессии маркёров в ткани рака яичников – иммунофлуоресцентном окрашивании и проточной цитометрии. Рутинно используемый в клинической практике полуколичественный иммуногистохимический метод исследования опухолевых маркёров обладает рядом существенных недостатков, которые удалось нивелировать с помощью разработанной и запатентованной в лаборатории методики иммунофлуоресцентного окрашивания и проточной цитометрии, адаптированной для работы с плотными тканями. Так, например, данный метод лишен «жесткой» преаналитической пробоподготовки материала, а также субъективизма в оценке экспрессии маркёров, и позволяет одновременно количественно анализировать  $\geq 2$  тыс. клеток, которые получают из образцов опухолей большого размера ( $\geq 2$  см в диаметр).

Таким образом, сформулированная в диссертации цель: «Характеристика количественных показателей экспрессии и коэкспрессии в опухоли  $ER\alpha$  и  $ER\beta$  и оценка предиктивной ценности маркёров в прогнозе эффективности первой линии химиотерапии серозного рака яичников препаратами платины и таксанов», – вне всякого сомнения, является актуальной как в научном, так и в практическом



аспектах.

### **Связь темы диссертационной работы с планом научных исследований**

Диссертационная работа «Эстрогеновые рецепторы как маркёры эффективности химиотерапии рака яичников» выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ группы молекулярных маркёров опухолей лаборатории экспериментальной диагностики и биотерапии опухолей НИИ экспериментальной диагностики и терапии опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

### **Научная новизна**

В работе проведена адаптация иммунофлуоресцентного метода, ассоциированного с проточной цитометрией, для количественной оценки экспрессии в солидных опухолях эстрогеновых рецепторов (ER $\alpha$  и ER $\beta$ ). Это, в свою очередь, позволило впервые на большом объеме клинического материала количественно охарактеризовать показатели экспрессии ER $\alpha$  и ER $\beta$  в ткани рака яичников, такие, как частота, уровень и интенсивность экспрессия маркёров. Показано, что во всех исследованных образцах опухолей обнаружена коэкспрессия ER $\alpha$  и ER $\beta$ , при этом как уровень, так и интенсивность экспрессии ER $\beta$  практически во всех случаях выше аналогичных показателей, полученных для ER $\alpha$ . Определены количественные показатели границы деления опухолей на группы с низкой и высокой экспрессией исследуемых маркёров.

Благодаря разработанному методу двойного иммунофлуоресцентного окрашивания удалось показать, что коэкспрессия ER $\alpha$  и ER $\beta$  возможна не только в одном и том же образце опухоли, но и в одних и тех же опухолевых клетках.

Впервые оценена предиктивная значимость количественных показателей экспрессии ER $\alpha$  и ER $\beta$  в прогнозе эффективности первой линии химиотерапии препаратами платины и таксанов у пациенток с раком яичников. Показано, что высокий уровень и интенсивность экспрессии как ER $\alpha$ , так и ER $\beta$  являются благоприятными предиктивными маркёрами эффективности химиотерапии. Более того, для ER $\beta$  доказана независимая значимость в прогнозе резистентности опухолей к препаратам платины и таксанов.

Результаты количественной оценки показателей частоты, уровня и интенсивности экспрессии и коэкспрессии ER $\alpha$  и ER $\beta$  в опухолевой ткани позволили аргументированно обосновать перспективы использования антиэстрогенов как новой опции в лечении рака яичников.

### **Практическая и теоретическая значимость**

Выявление благоприятной значимости высокого уровня и интенсивности экспрессии ER $\alpha$  и ER $\beta$  в прогнозе эффективности химиотерапии препаратами платины и таксанов у больных раком яичников является безусловно клинически значимым результатом, поскольку проведение высоко токсичного и заведомо неэффективного лечения отодвигает адекватную терапию, эффективность которой в значительной степени зависит от начала ее проведения.

С точки зрения фундаментальной онкологии, с помощью метода иммунофлуоресцентного окрашивания, ассоциированного с проточной цитометрией, получены данные о количественной экспрессии эстрогеновых рецепторов двух типов в ткани рака яичников, а также о коэкспрессии ER $\alpha$  и ER $\beta$  в одних и тех же клетках новообразования. Полученные данные о количественных показателях экспрессии и коэкспрессии ER $\alpha$  и ER $\beta$  в опухоли (мишеней антиэстрогенов) являются мотивированным обоснованием перспектив использования гормональной терапии в качестве возможной опции при лечении рака яичников.

### **Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы**

Результаты и выводы диссертационной работы могут быть включены в лекции для ординаторов и аспирантов в разделах по молекулярной характеристике рака яичников.

Разработанный в ходе выполнения диссертационной работы метод количественной оценки экспрессии эстрогеновых рецепторов в солидных новообразованиях с помощью иммунофлуоресцентного окрашивания и проточной цитометрии может быть использован в рутинной практике в современных клинических лабораториях для прогнозирования эффективности химиотерапии




препаратами платины и таксанов у пациенток с раком яичников.

### Заключение

Актуальность проблемы диссертационной работы Башариной Анны Александровны, объем проведенных исследований, высокий методологический и технический уровень, новизна и научно-практическая значимость соответствуют требованиям п.9 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного Постановлением Правительства РФ «О порядке присуждения ученых степеней» № 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 диссертационным работам на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 14.01.12 – Онкология.

Отзыв обсужден и утвержден на Ученом Совете ФГБНУ «МГНЦ» (протокол №2 от 15 февраля 2021 года).

Заведующая лабораторией молекулярной биологии ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова»,  
доктор биологических наук (шифр научной специальности – 03.02.07 – Генетика),  
 Костюк Светлана Викторовна

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова» (ФГБНУ «МГНЦ»);  
115522, Москва, ул. Москворечье, 1; <https://med-gen.ru>; [kostuk@med-gen.ru](mailto:kostuk@med-gen.ru), тел. 8(499)612-86-07)

Подпись Костюк С.В. удостоверяю:  
ученый секретарь ФГБНУ «МГНЦ», кандидат медицинских наук,



 Воронина Екатерина Сергеевна