

ОТЗЫВ
официального оппонента, доктора медицинских наук,
профессора Высоцкой Ирины Викторовны
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

Рак яичников, как проблема продолжает волновать и фундаментальных и клинических исследователей. И тому есть ряд причин. Во-первых, по существующим данным за последнее десятилетие отмечается увеличение показателя заболеваемости. Его прирост за предшествующие 10 лет соответствовал 4,66 %, а в 2018 году от рака данной локализации погибло более 7,5 тыс. женщин. Далека от оптимизма ситуация с диагностикой, III-IV стадия диагностируется в 75% случаев, при этом 5-летняя общая выживаемость составляет 32,5% и 18,1% соответственно. С другой стороны, последние прорывные изменения в терапии заболевания связаны с эрой таксанов, а это 90-е годы прошлого столетия. И, наконец, внедрение в практику молекулярно-направленных агентов, к сожалению, не столь эффективно, как, к примеру, применение герцептина при HER2-позитивном раке молочной железы. При том, что и спектр их не так широк. Поэтому далеко не всегда специалистам удается достигнуть и предсказать оптимальный результат лечебной программы.

Гормонотерапия не является новым вариантом лечения рака яичников, однако, до настоящего времени исследования в этой области носят, зачастую, противоречивый характер, и место эстрогеновых рецепторов, как предикторов течения заболевания и эффективности терапии при данной патологии, во многом требует определения.

Выбор эстрогеновых рецепторов в качестве потенциальных предикторов эффективности классических цитостатиков, безусловно, интересен и оправдан, так как доказано их участие в сигналинге, регулирующем клеточную пролиферацию, с одной стороны, а с другой – хорошо известна корреляция эффективности препаратов платины и таксанов с пролиферативной активностью опухоли.

Таким образом, актуальности работы Башариной Анны Александровны не

вызывает сомнения.

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

Исследование Башариной Анны Александровны выполнено на образцах ткани рака яичников 74 пациенток, из которых 31 больная составили подгруппу с унифицированными клиническими характеристиками болезни. Объем материала и высокий уровень проведения молекулярного анализа опухолей достаточны для решения задач, поставленных в работе. Выводы и рекомендации работы полностью вытекают из полученных результатов, достоверность которых подтверждена с помощью многочисленных современных методов статистического анализа.

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

Всестороннее изучение большой когорты больных раком яичников в зависимости от частоты, уровня и интенсивности экспрессии в опухолях двух типов эстрогеновых рецепторов, ассоциированных с реализацией пролиферативных эндо- и экзогенных стимулов, и играющих важную роль в клеточном сигналинге, представляет безусловный научный интерес, так как расширяет фундаментальные знания о молекулярных особенностях этого широко распространенного и тяжелого заболевания.

Важнейшим практически значимым результатом проведенного исследования является мотивированное обоснование перспектив использования антиэстрогенов в качестве самостоятельной опции или альтернативы химиотерапии при лечении платино-резистентного рака яичников. Полученные данные о количественных показателях экспрессии и коэкспрессии в опухоли ER α и ER β являются необходимым аргументом для включения антиэстрогенов в клиническую практику терапии рака яичников.

Оценка содержания диссертации

Диссертация построена по традиционному плану и включает «Введение», «Обзор литературы», «Материалы и методы», «Результаты», «Заключение», «Выводы», «Список литературы», «Приложение». Работа изложена на 101

странице, включает 26 таблиц, 28 рисунков и 169 ссылок на литературные источники.

Глава **«Обзор литературы»** состоит из 6 разделов, в которых подробно обсуждены данные о строении и функции эстрогеновых рецепторов, а также их участии в канцерогенезе. Автор приводит современные исследования, касающиеся их клинической значимости. Очень привлекательным является сведение большого количества приводимых работ в таблицы, которые чрезвычайно наглядно характеризуют неоднозначность отношения к проблеме мировых исследователей. Анна Александровна критически осмысливает эти результаты, обсуждает возможные причины существующей неоднозначности и различий в заключениях разных авторов, четко обосновывает перспективность изучения эстрогеновых рецепторов в качестве предикторов эффективности препаратов платины и таксанов. Обзор написан блестящим литературным языком, читается на одном дыхании, а допущенные автором в некоторых местах не состыковки падежей, безусловно, ни коим образом не умоляют того впечатления, который он производит.

Глава **«Материалы и методы»**.

Для решения поставленных задач автор использовала оригинальный иммунофлуоресцентный метод, ассоциированный с проточной цитометрией. Важно отметить, что метод строго количественный, лишен субъективизма и значительно нивелирует молекулярную гетерогенность опухоли в сравнении с рутинно используемым в клинической практике иммуногистохимическим исследованием. Данную работу вообще хочется назвать «чистым» исследованием, поскольку когорта пациентов однородна практически по всем критериям отбора.

Отдельно стоит подчеркнуть правильность использования современных методов статистического анализа для трансляционных исследований. Так, для оценки клинической значимости маркеров в качестве предикторов эффективности химиотерапии используются как однофакторные методы анализа – построение кривых Каплана-Майера и ROC-анализ, так и многофакторный регрессионный Cox-анализ.

Глава «Результаты собственных исследований».

Скрупулезно и методически блестяще проведенный анализ позволил автору определить массу интересных закономерностей. Позволю себе озвучить далеко не все, дабы не дублировать официальный доклад диссертантки.

Ткань рака яичников характеризуется экспрессией эстрогеновых рецепторов разных типов – ER α и ER β , с выраженными различиями у разных больных как по уровню экспрессии в опухоли, так и по интенсивности экспрессии в каждой опухолевой клетке. При этом ER α и ER β коэкспрессируются не только в разных клетках рака яичников, но и в одних и тех же клетках злокачественного новообразования.

Главной потенциальной мишенью гормональной терапии рака яичников могут являться ER β , уровень и интенсивность экспрессии которых более чем в полтора раза превышает данные показатели для ER α .

Высокий уровень и высокая интенсивность экспрессии в опухоли как ER α , так и ER β является благоприятным предиктивным маркером эффективности первой линии химиотерапии рака яичников с включением препаратов платины и таксанов.

Наибольшая предиктивная информативность отмечена при выявлении в ткани рака яичников низкого уровня экспрессии обоих маркеров: риск развития рецидива увеличивается более чем в 3 раза по сравнению с низким уровнем экспрессии только одного из маркеров.

Заключение подводит итог выполненной работы, представляя материал в сжатой, лаконичной форме и объединяя отдельные части диссертации в единое целое с хорошо прослеживающийся логикой рассуждений.

Выводы соответствуют поставленным задачам и отражают основные результаты исследования. Они полностью вытекают из полученных результатов, и их достоверность сомнения не вызывает.

Заклучение

Диссертационная работа Башариной Анны Александровны «Эстрогеновые рецепторы как маркеры эффективности химиотерапии рака яичников» –

