

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА
о научно-практической значимости диссертационной работы
Бабышкиной Наталии Николаевны

«Прогностическая и предсказательная значимость молекулярно-генетических маркеров, ассоциированных с PI3K/Akt/mTOR- сигнальным путем при раке молочной железы», представленной к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология

Актуальность темы диссертационного исследования

Персонализированный подход к назначению терапии пациентам со злокачественными новообразованиями - одно из приоритетных направлений в здравоохранении, целью которого является подбор наиболее оптимальной схемы лечения для каждого конкретного больного. Персонализированная терапия рака молочной железы имеет особое значение ввиду высокой гетерогенности заболевания.

Для гормон-зависимого рака молочной железы основным компонентом лечения является эндокринная терапия, использование которой позволяет значительно увеличить показатели безрецидивной выживаемости больных. Отсутствие мишеней воздействия для проведения эндокринотерапии и таргетной терапии в гормон-независимых опухолях, определяет их чувствительность к стандартным химиотерапевтическим схемам. Однако развитие химио- и эндокринорезистентности остается в настоящее время существенной проблемой при лечении больных раком молочной железы. В связи с этим, диссертационная работа Н.Н. Бабышкиной, посвященная поиску прогностических и предсказательных маркеров чувствительности и резистентности к различным группам цитостатиков и тамоксифену, позволяющих индивидуализировать терапевтические подходы у больных раком молочной железы, современна и актуальна.

Научная концепция диссертационного исследования представлена объединением данных клинически и биологически различных типов рака молочной железы с выявлением тонких механизмов терапевтической чувствительности и резистентности с позиции оценки вклада компонентов PI3K/Akt/mTOR сигнального пути.

Научная новизна

Впервые у больных с разными биологическими подтипами рака молочной железы с использованием современным молекулярно-генетических методов изучены патогенетически значимые компоненты PI3K/Akt/mTOR сигнального пути. Получены новые знания о принципиальном отличии гормон-зависимых и гормон-независимых опухолей молочной железы по показателям генетического фона, транскрипционного и белкового профиля маркеров, ассоциированных с PI3K/Akt/mTOR путем.

Автором впервые проведено изучение связи PI3K/Akt/mTOR-ассоциированных компонентов с ответом на адъювантную эндокринную терапию тамоксифеном у больных гормон-зависимым раком молочной железы, в результате которого найдены маркеры терапевтической неэффективности (высокий уровень экспрессии активированного белка Akt и CD44⁺/IGF1R⁺ клеток, гетерогенный характер экспрессии эстрогеновых рецепторов) и выявлены их отличительные особенности для пациенток люминального А и В подтипов (мутации генов рецептора инсулинподобного фактора роста *IGFR1* и эстрогенового рецептора *ESR1*, высокий уровень экспрессии рецептора эпидермального фактора роста EGFR и стволовых опухолевых клеток CD44⁺/CD24^{-low}).

В ходе исследования автором проанализирована динамика изменений уровня экспрессии рецепторов ростовых факторов в опухоли в процессе неoadъювантной химиотерапии у больных гормон-независимым раком молочной железы. Впервые установлена значимая взаимосвязь между исходным уровнем экспрессии рецептора сосудистого эндотелиального фактора роста VEGFR2, а также между уровнем экспрессии как VEGFR2, так и EGFR, выявляемым после неoadъювантной химиотерапии и терапевтическим ответом опухоли.

Практическая значимость работы

Практическая значимость полученных автором результатов очевидна. На основе данных диссертационной работы выработаны рекомендации по использованию выявленных маркеров для прогнозирования терапевтического эффекта тамоксифена в гормон-зависимых типах опухолей молочной железы, а также для оценки непосредственной эффективности неoadъювантной химиотерапии в гормон-независимых опухолях молочной железы.

Предложенный диссертантом методологический подход для определения эффективности эндокрино- и химиотерапии может быть использован в клинической практике при разработке алгоритма назначения персонализированного лечения у больных раком молочной железы разных биологических групп.

Обоснованность и достоверность полученных результатов

Достоверность результатов диссертационной работы подтверждается значительным количеством клинических наблюдений – 625 обследованных – с использованием высокоинформативных методов исследования.

Проведен глубокий анализ и тщательная статистическая обработка в ходе идентификации маркеров терапевтической эффективности с применением совокупности адекватных методов.

Научные положения, выносимые на защиту, выводы и практически рекомендации четко сформулированы, обоснованы и вытекают из фактических данных диссертации, полностью соответствуют цели и задачам работы.

Результаты диссертационной работы прошли всестороннюю апробацию на всероссийских и международных конференциях и симпозиумах. По материалам диссертационного исследования опубликовано 20 статей, в том числе 7 статей в зарубежных журналах, индексируемых в базах научного цитирования Scopus и Web of Science. Получен патент на изобретение и два свидетельства о государственной регистрации баз данных.

Структура и общая характеристика диссертации

Диссертационное исследование построено классическим образом и состоит из следующих глав: «Введение», «Обзор литературы», «Материалы и методы», «Результаты и их обсуждение», заключения, выводов, практических рекомендаций и списка цитируемой литературы, включающего 405 источников. Работа изложена на 263 листах машинописного текста, иллюстрирована 40 рисунками, и 51 таблицей.

Первая глава работы посвящена достаточно подробному обзору литературы по тематике диссертационной работы. Последовательно описаны существующие биологические маркеры рака молочной железы, известные на сегодняшний день механизмы чувствительности и резистентности злокачественных новообразований молочной железы к эндокринной терапии и химиотерапевтическому лечению. Отдельная глава посвящена PI3K/Akt/mTOR сигнальному каскаду – объекту настоящего исследования, который подробно изучен диссертантом. Проанализировав полученные в ходе изучения литературы данные, автор обозначил проблему поиска маркеров эффективности терапии для разных биологических групп рака молочной железы и определил возможные пути ее решения.

Во второй главе описаны дизайн исследования, критерии включения и исключения пациентов в изучаемые группы. Большое внимание уделено их клинико-морфологическим характеристикам, в том числе, возрастным особенностям, распространенности опухолевого процесса, терапевтическим подходам. Подробно охарактеризованы используемые методы исследования, причем, стоит отметить их широкий спектр, что позволило автору решить все поставленные задачи.

В третьей главе подробно изложены полученные в ходе исследования результаты. Согласно использованной методологии автором проведен поэтапный анализ генетических, транскрипционных и белковых маркеров PI3K/Akt/mTOR каскада у больных люминальным А, люминальным В и трижды негативным раком молочной железы. Далее, в группе люминальных опухолей изучена эффективность эндокринной терапии тамоксифеном в

зависимости от данных маркеров. Идентифицированы информативные, молекулярные и клинические параметры, такие как генетические варианты эстрогенового рецептора *ESR1*, характер распределения эстрогеновых рецепторов в опухоли, состояние регионарных лимфоузлов, рецепторы эпидермального фактора роста EGFR, которые могут использоваться в качестве прогностических критериев.

В группе пациентов с трижды негативным раком молочной железы автором проанализировано изменение уровня маркеров PI3K/Akt/mTOR для оценки их взаимосвязи с эффективностью предоперационной химиотерапии. Установлено, что снижение уровня экспрессии рецепторов эпидермального фактора роста EGFR и рецепторов сосудистого эндотелиального фактора роста VEGFR2 при проведении неoadъювантной химиотерапии информативно в отношении достижения полных морфологических регрессий опухоли и объективного клинического ответа. Кроме того, показано, что их генетические варианты также обладают предсказательной значимостью в отношении эффективности предоперационной химиотерапии.

В исследуемых группах пациентов с помощью анализа безметастатической выживаемости автором выявлена взаимосвязь между молекулярными маркерами чувствительности и резистентности к адъювантной эндокринной терапии тамоксифеном и маркерами предсказания эффективности неoadъювантной химиотерапии с исходом заболевания.

В процессе описания всех полученных результатов исследования, автор обсуждает их, сопоставляя с имеющимися литературными данными.

В разделе заключение проводится краткое описание всех проведенных исследований и результатов, их систематизация, с акцентом на предполагаемые механизмы терапевтической чувствительности и резистентности с учетом полученных значимых данных.

Выводы, сделанные автором логичны, обоснованы и достоверны, соответствуют результатам проведенного исследования, отвечают на поставленные задачи. Разработанные рекомендации представляются существенными для онкологической практики.

Принципиальных замечаний по работе нет, имеющиеся отдельные недостатки носят стилистический характер и не влияют на общую оценку работы, ее научную и практическую ценность.

Заключение

Диссертационная работа Н.Н. Бабышкиной «Прогностическая и предсказательная значимость молекулярно-генетических маркеров, ассоциированных с PI3K/Akt/mTOR-сигнальным путем при раке молочной железы», представленная на соискание ученой степени

доктора медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология является законченной научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная научная задача, имеющая существенное значение для онкологии – совершенствование подходов к определению терапевтической чувствительности и резистентности разных биологических групп рака молочной железы.

По своей актуальности, новизне, практической значимости, достоверности полученных результатов и выводов диссертационная работа полностью соответствует требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней» ВАК РФ, утвержденных Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года № 842 с изменениями и дополнениями от 21 апреля 2016 года № 335, предъявляемым к докторским диссертациям, а ее автор, Бабышкина Наталия Николаевна, заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.12-онкология.

Официальный оппонент:

Заведующий кафедрой онкологии
Федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего образования
«Новосибирский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ



В.Е. Войцицкий

Подпись д.м.н., профессора, заслуженного врача РФ В.Е. Войцкого заверяю
ученый секретарь

Федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего образования
«Новосибирский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
д.м.н., профессора



М.Ф. Осипенко

12.09.2019

Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования
«Новосибирский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
630091, Российская Федерация, Новосибирская область, г. Новосибирск,
Красный проспект, 52
Тел. +7 (383) 222-3204
email: rectorngmu@yandex.ru