ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук Карнаухова Николая Сергеевича на диссертационную работу Таракановой Валерии Олеговны «Роль регуляторных белков ROR1 и BMI-1 в эффективности гормонотерапии ингибиторами ароматазы у больных люминальным раком молочной железы», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.6. Онкология, лучевая терапия и 3.3.2. Патологическая анатомия

Актуальность темы выполненной работы

Диссертационная работа В.О. Таракановой посвящена поиску дополнительных морфологических и молекулярных критериев прогноза у больных люминальным HER2-негативным раком молочной железы, получающих адъювантную гормонотерапию ингибиторами ароматазы. Клиническая значимость этой задачи обусловлена тем, что при исходно операбельной опухоли и проведении эндокринного лечения у части пациенток развивается отдаленное метастатическое прогрессирование. При этом принадлежность новообразования к люминальному подтипу сама по себе не позволяет в полной мере оценить индивидуальный риск неблагоприятного течения заболевания. Для патологоанатомической практики представляет интерес поиск показателей, которые могут быть исследованы в ткани первичной опухоли и дополнять сведения о ее гистологическом строении, рецепторном статусе и пролиферативной активности.

Выбор в качестве предмета исследования регуляторных белков ROR1 и BMI-1 обоснован их участием в сигнальной и эпигенетической регуляции свойств опухолевых клеток. Сопоставление экспрессии этих белков с показателями Cyclin D1, мутационным статусом гена PIK3CA и отдаленными результатами лечения позволяет рассматривать выявляемые изменения в связи с биологическими особенностями опухоли. Исследование данной проблемы в клинически очерченной группе пациенток в постменопаузе отвечает задачам как онкологии, так и патологической анатомии. Актуальность избранной темы сомнений не вызывает.

Достоверность и степень обоснованности научных положений и выводов

Работа выполнена в формате ретроспективного когортного исследования и основана на анализе клинических данных и операционного материала 80 пациенток с первично-операбельным люминальным HER2-негативным раком молочной железы T1–2N0–1M0, проходивших лечение в НИИ онкологии Томского НИМЦ в 2017–2020 гг. Все пациентки находились в постменопаузе и получали адъювантную гормонотерапию ингибиторами ароматазы. Исключение случаев проведения неоадъювантной системной терапии и адъювантной химиотерапии уменьшает неоднородность исследуемой когорты по характеру лекарственного лечения. Критерии включения и исключения, последовательность исследования и оцениваемая конечная точка изложены в соответствующем разделе диссертации.

Методическая часть объединяет гистологическое исследование, иммуногистохимическую оценку ROR1, BMI-1 и Cyclin D1 и определение мутаций гена PIK3CA методом полимеразной цепной реакции в реальном времени. Морфологическая характеристика включает гистологический тип опухоли, степень злокачественности по системе Nottingham и состояние регионарных лимфатических узлов. Иммуногистохимический анализ выполнен на автоматизированной платформе с оценкой доли позитивно окрашенных опухолевых клеток. Для молекулярного исследования использованы образцы первичной опухоли после предварительной оценки их репрезентативности. Такое сочетание методов соответствует поставленным задачам и позволяет сопоставить морфологические и молекулярные характеристики с клиническими исходами.

В течение пятилетнего периода наблюдения отдаленное гематогенное метастазирование зарегистрировано у 14 пациенток, что составило 17,5 % исследованной когорты; у 66 пациенток признаков данного исхода не выявлено. Для анализа использованы непараметрические методы сравнения, оценка безметастатической выживаемости методом Каплана–Майера, бинарная логистическая регрессия и ROC-анализ. Представление количественных результатов, уровней статистической значимости и доверительных интервалов позволяет оценить выраженность выявленных связей. Основные положения и

выводы опираются на результаты собственных исследований и обоснованы в пределах изученной клинической группы.

Научная новизна исследования

Научная новизна работы состоит в получении данных о прогностическом значении ROR1 и BMI-1 при люминальном HER2-негативном раке молочной железы у пациенток в постменопаузе, получавших ингибиторы ароматазы. Показано, что развитие отдаленных метастазов связано с более высоким уровнем экспрессии обоих белков в первичной опухоли. Медиана экспрессии ROR1 у пациенток с прогрессированием составила 17,0 % против 5,5 % при отсутствии прогрессирования ($p = 0,0122$). Наиболее выраженные различия установлены для BMI-1: соответствующие значения составили 72,0 и 13,5 % ($p < 0,0001$). Сопоставление этих результатов с показателями безметастатической выживаемости дополняет характеристику прогностической значимости исследованных маркеров.

Представляют интерес выявленные ассоциации между экспрессией ROR1 и BMI-1, а также их связь с гиперэкспрессией Cyclin D1. При этом для самого Cyclin D1 статистически значимой связи с отдаленным прогрессированием не установлено. Такой результат позволяет разграничить признаки, характеризующие регуляцию клеточного цикла, и показатели, непосредственно ассоциированные с исследованным клиническим исходом. Полученные данные служат основанием для дальнейшего изучения взаимодействия сигнальных и эпигенетических механизмов при люминальном раке молочной железы.

Дополнительным результатом является характеристика мутационного статуса PIK3CA в сопоставлении с исследованными белками и течением заболевания. Мутации выявлены в 30,0 % наблюдений и ассоциированы с менее благоприятной безметастатической выживаемостью ($p = 0,036$), тогда как статистически значимой связи мутационного статуса с уровнями ROR1 и BMI-1 не обнаружено. Эти наблюдения расширяют представления о неоднородности молекулярных изменений в пределах люминального HER2-негативного рака молочной железы.

На основании многофакторного анализа предложена модель оценки вероятности отдаленного метастазирования, включающая количественный показатель экспрессии BMI-1 и молекулярный подтип опухоли. Связь BMI-1 с исходом сохранялась при учете подтипа: скорректированное отношение шансов составило 1,05 на увеличение доли позитивных клеток на один процентный пункт (95 % доверительный интервал 1,02–1,08; $p < 0,001$). В исследованной выборке площадь под ROC-кривой модели составила 0,869, чувствительность – 85,7 %, специфичность – 81,8 %. Указанные результаты обосновывают перспективность дальнейшего исследования BMI-1 как дополнительного прогностического маркера.

Теоретическая и практическая значимость работы

Теоретическое значение диссертации заключается в уточнении связей между молекулярными характеристиками первичной опухоли и последующим метастатическим прогрессированием у пациенток, получающих адъювантную эндокринотерапию. Автором показано, что количественная оценка экспрессии регуляторных белков дает информацию о различиях клинического течения заболевания внутри люминальной HER2-негативной группы. Выявленные ассоциации обосновывают дальнейшее изучение ROR1 и BMI-1 в связи с механизмами опухолевой прогрессии и эндокринной резистентности.

Практическая значимость исследования связана с возможностью дополнительной оценки прогноза по данным иммуногистохимического исследования операционного материала. Предложенная модель использует количественный уровень BMI-1 и характеристику молекулярного подтипа, что делает ее понятной для клинической интерпретации. В работе приведены формула расчета, пороговое значение и клинические примеры, иллюстрирующие применение модели.

Структура и общая характеристика диссертации и автореферата

Диссертация изложена на 164 страницах, включает введение, обзор литературы, описание материала и методов, результаты собственных исследований, их обсуждение, заключение, выводы, практические рекомендации

и справочные разделы. Работа содержит 27 таблиц и 26 рисунков. Список литературы включает 184 источника, из которых 181 опубликован в зарубежных изданиях.

Во введении обоснована актуальность темы, сформулированы цель и задачи, научная новизна и положения, выносимые на защиту. Обзор литературы последовательно рассматривает особенности люминального рака молочной железы, механизмы эндокринной резистентности и биологическую роль исследуемых регуляторных белков. Его содержание подводит к постановке задач собственного исследования. Глава, посвященная материалу и методам, раскрывает принципы формирования когорты и подходы к оценке опухолевой ткани и отдаленных результатов лечения.

Собственные результаты представлены последовательно: от клинико-морфологической характеристики наблюдений и анализа экспрессии маркеров до оценки безметастатической выживаемости и построения прогностической модели. Табличный и иллюстративный материал позволяет проследить основные сопоставления. В обсуждении автор соотносит полученные результаты с опубликованными данными и рассматривает их возможное биологическое объяснение. Шесть выводов отражают основные результаты исследования, а практические рекомендации связаны с предложенной оценкой риска метастазирования. Работа обладает внутренним единством и соответствует заявленной цели.

Результаты представлены на российских и международных научных мероприятиях, отражены в опубликованных работах. Автореферат отражает основные положения, результаты и выводы диссертации.

Замечания и вопросы для научной дискуссии

Принципиальных замечаний, меняющих положительную оценку диссертации, нет. При оценке возможностей практического применения результатов необходимо учитывать ретроспективный характер исследования и ограниченное число событий отдаленного прогрессирования. В связи с этим характеристики предложенной модели следует рассматривать как результаты,

полученные в исследованной когорте, а ее дальнейшую независимую валидацию – как необходимый этап развития работы.

В порядке научной дискуссии хотелось бы обсудить с автором два вопроса.

1. Как автор разграничивает прогностическое значение экспрессии ROR1 и BMI-1 и их возможную предиктивную роль в отношении эффективности ингибиторов ароматазы, учитывая, что все пациентки получали данный вид гормонотерапии, и какой дизайн дальнейшего исследования позволил бы уточнить эту предиктивную роль?

2. Какой подход к отбору участков опухоли и количественной оценке экспрессии ROR1 и BMI-1 автор считает наиболее обоснованным для дальнейшего применения этих маркеров в патологоанатомической практике с учетом возможной внутриопухолевой неоднородности окрашивания и необходимости воспроизводимости результатов между лабораториями?

Поставленные вопросы касаются интерпретации полученных данных и перспектив их дальнейшего использования и не снижают научной и практической значимости выполненного исследования.

Заключение

Диссертационная работа Таракановой Валерии Олеговны «Роль регуляторных белков ROR1 и BMI-1 в эффективности гормонотерапии ингибиторами ароматазы у больных люминальным раком молочной железы» является самостоятельной, завершенной научно-квалификационной работой, в которой решена научная задача, имеющая значение для онкологии и патологической анатомии: определена прогностическая значимость экспрессии ROR1 и BMI-1 в отношении отдаленного метастатического прогрессирования у пациенток с люминальным HER2-негативным раком молочной железы, получающих адъювантную гормонотерапию ингибиторами ароматазы, и предложен подход к дополнительной оценке риска этого исхода.

По актуальности темы, научной новизне, обоснованности основных положений и выводов, теоретической и практической значимости результатов диссертация соответствует требованиям пунктов 9–14 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской

Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 «О порядке присуждения ученых степеней» (в действующей редакции), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук.

Тараканова Валерия Олеговна заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.6. Онкология, лучевая терапия и 3.3.2. Патологическая анатомия.

Официальный оппонент:

Доктор медицинских наук
Заведующий патологоанатомическим отделением
Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы»

Карнаухов Николай Сергеевич
18.11.2026

Подпись д.м.н. Н.С. Карнаухова «заверяю».

Ученый секретарь Ученого совета
ГБУЗ МКНЦ имени А.С. Логинова ДЗМ
кандидат медицинских наук

«Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы» * МОСКВА *

Косачева Татьяна Александровна

Данные об авторе отзыва: Карнаухов Николай Сергеевич – доктор медицинских наук, заведующий патологоанатомическим отделением, врач-патологоанатом Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы "Московский Клинический Научно-практический Центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы"
111123, Российская Федерация, г. Москва, Шоссе Энтузиастов, д. 86, стр. 6. тел.: 8 (495) 304-30-39, e-mail: nick07@bk.ru