

ОТЗЫВ

официального оппонента

заместителя генерального директора по науке ФГБУ "НМИЦ радиологии" Минздрава России, доктора медицинских наук, профессора, Алексева Бориса Яковлевича на диссертационную работу Ольшанской Анны Сергеевны на тему «Прогностическое значение экспрессии HIF-зависимых ростовых факторов и тирозинкиназ у больных раком почки», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – Онкология.

Актуальность темы

Несмотря на значительные успехи в терапии онкологических заболеваний рак почки характеризуется высокой смертностью при диссеминированном характере течения заболевания. Одной из основных причин этого является недостаточная проработанность критериев применения таргетных противоопухолевых препаратов при раке почки. Именно поэтому поиск новых биомаркеров для оценки эффективности применения противоопухолевой терапии является актуальной задачей в онкологии.

Одним из основных сигнальных путей, который лежит в развитии рака почки, является путь, связанный с сосудистым эндотелиальным фактором роста (VEGF), тромбоцитарным фактором роста (PDGF), фактором роста фибробластов (FGF) и связанными с ними рецепторов. Применение мультитаргетных препаратов направленных на подавление данных сигнальных путей вызывают ремиссию заболевания, но низкая частота полных ответов ставит вопрос о выделении групп пациентов, которые могут получить преимущество от данной терапии. Это требует перехода к персонализированной терапии при раке почки.

Персонализированная терапия злокачественных новообразований, направленная на индивидуализацию лечебного подхода, основывается на тщательном изучении молекулярного профиля опухоли, что и является предметом изучения данной диссертации.

Содержание и завершенность работы

Диссертационная работа написана в традиционном стиле и изложена на 135 страницах, содержит 27 таблиц и 12 рисунков. Список литературы состоит из 134 источников, из которых 2 отечественных и 132 зарубежных.

В разделе «Введение» автором четко сформулирована цель и задачи исследования, подчеркивается важность данного исследования для разработки новых подходов в лечении рака почки. Обзор литературы включает в себя современные данные по классификации опухолей рака почки, анализу сигнальных путей включенных в патогенез рака почки, а также современных подходов для его лечения. Обзор литературы охватывает большой спектр современных источников информации и формирует критическое представление обсуждаемой темы.

Материалы и методы исследования описаны в каждой главе, посвященной результатам исследования. Среди использованных для решения поставленных задач можно выделить иммуногистохимическое окрашивание и проточную цитометрию для определения экспрессии молекулярных маркеров на опухолевых клетках и лимфоцитах. Для получения достоверных результатов исследования и аналитической части работы автор применял методы статистической обработки данных с применением программного обеспечения SPSS Statistics 19.

Результаты исследования, как уже упоминалось выше, логически разделены на несколько глав. Вторая глава диссертации посвящена изучению экспрессии ростовых факторов и рецепторных тирозинкиназ в клетках первичной опухоли у больных раком почки. В результате проведенного исследования в цитоплазме и на мембране клеток первичной опухоли 65 больных раком почки обнаружена экспрессия ростовых факторов, а также соответствующих рецепторных тирозинкиназ (РТК). Выявлена сильная взаимосвязь уровней экспрессии ростовых факторов VEGFA и FGF2. Проведен анализ возможной взаимосвязи характеристик опухолевого процесса с уровнями экспрессии ростовых факторов и РТК на клетках первичной опухоли. Отмечена достоверная корреляция гиперэкспрессии изучаемых маркеров с неблагоприятными признаками опухоли и значительной распространенностью опухолевого процесса. Степень анаплазии опухоли прямо коррелировала с уровнями экспрессии FGF2, а также VEGFR-1, -2; PDGFR α , β ($p < 0,05$ для всех). Категория pT значимо возрастала по мере увеличения уровней

экспрессии VEGFR-1 и -2 ($p < 0,05$ для всех). Гиперэкспрессия PDGFR α коррелировала с появлением регионарных, PDGFR β – отдаленных метастазов ($p < 0,05$ для всех). Отмечена прямая взаимосвязь количества метастазов и уровня экспрессии VEGFR-2 ($p = 0,009$).

В третьей главе представлены результаты определения экспрессии ростовых факторов и рецепторных тирозинкиназ в клетках первичной опухоли и опухолевого тромба у больных раком почки. Автором установлено, что в цитоплазме и на мембране клеток опухолевого тромба так же, как и в клетках первичной опухоли у 25 больных раком почки представлены VEGF-A, FGF-2, а также VEGFR-1, -2; FGFR-1, -2; PDGFR- α , - β . Отмечено, что клетки опухолевого тромба характеризуются тенденцией к более низкой экспрессии ростовых факторов VEGF-A ($p = 0,060$) и FGF-2 ($p = 0,046$), достоверно более низкой экспрессией рецепторов VEGFR-1, VEGFR-2, PDGFR- α ($p < 0,05$ для всех), а также тенденцией к более низкой экспрессии FGFR-1 ($p = 0,077$) и FGFR-2 ($p = 0,090$) по сравнению с клетками первичной опухоли почки.

В четвертой главе представлены результаты определения экспрессии ростовых факторов и рецепторных тирозинкиназ в клетках первичной опухоли и метастазах в надпочечник у больных раком почки. В цитоплазме и на мембране клеток метастазов рака почки в надпочечник у 21 больного экспрессировались ростовые факторы VEGFA и FGF2, а также РТК VEGFR1-3; PDGFR α , β ; FGFR1,2. Уровень экспрессии ростовых факторов VEGFA и FGF2 и РТК VEGFR1 был значимо ниже в клетках метастатических очагов, чем в клетках первичной опухоли ($p < 0,05$ для всех). Проведен корреляционный анализ возможной взаимосвязи уровней экспрессии ростовых факторов и РТК в клетках опухоли и метастаза в надпочечник с характеристиками опухолевого процесса. Отмечено, что низкая степень дифференцировки и значительная распространенность рака почки ассоциированы с гиперэкспрессией ряда изученных маркеров.

В пятой главе диссертации представлены данные по определению экспрессии ростовых факторов и рецепторов тирозинкиназ на опухолеинфильтрирующих лимфоцитах и лимфоцитах периферической крови больных раком почки. Было проведено исследование экспрессия рецепторов VEGFR -1 и -2, PDGFR α и - β , FGFR-2 на TILCD45+, CD3+ и CD8+. Все типы клеток

экспрессировали вышеперечисленные РТК, при этом значимых различий экспрессии РТК на ТИЛ разных субпопуляций не выявлено. Выявлено, что на мембране лимфоцитов периферической крови CD45+, а также субпопуляций лимфоцитов CD3+ и CD8+ у больных ПКР, не получавших лечения, экспрессируются VEGFR1, VEGFR2, PDGFR α и β , FGFR2. Различий уровней экспрессии РТК между субпопуляциями лимфоцитов у пациентов с ПКР не выявлено ($p < 0,05$ для всех). Лимфоциты периферической крови CD45+ здоровых добровольцев также экспрессировали VEGFR1, VEGFR2, PDGFR α и β , FGFR2. Отмечена достоверно более высокая экспрессия РТК, включая VEGFR1 и VEGFR2, PDGFR α и β , FGFR2 на CD45+ лимфоцитах периферической крови здоровых добровольцев по сравнению с больными ПКР, которым не удалена первичная опухоль.

В обсуждении результатов, представленных в каждой главе с результатами исследований, автором проведено подробное сравнение собственных результатов с данными международных исследований по данной тематике. Аргументирован каждый этап выполнения диссертационной работы, выбор молекулярных маркеров и методов исследования клинических параметров и статистического анализа. В заключение к каждой главе автором обобщены результаты исследования и представлены основные результаты каждой части исследования.

В Выводах диссертации следующих из полученных результатов автором сформулированы основные научные положения работы, соответствующие выполненным цели и задачам исследования.

Автореферат диссертации отражает основные положения и результаты диссертации. Полученные результаты диссертации отражены в 11 научных статьях, опубликованных в ведущих российских и иностранных изданиях, рекомендованных ВАК при Минобрнауки.

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

и новизна

Представленная диссертационная работа выполнена на высоком теоретическом и методическом уровне с применением современных молекулярно-биологических методов. Выбор биологических маркеров для исследования обусловлен подробным анализом отечественных и зарубежных научных работ. Достоверность результатов и прогностическое значение молекулярных маркеров и клинических параметров достигнуты за счёт корректно поставленной цели исследования, выбранной выборки больных и коллекции биологического материала исследования, применения современных молекулярно-биологических методик для проведения диагностики и использования современных статистических подходов для выполнения аналитической части.

Объем исследований является достаточным для формирования и обоснования представленных выводов работы.

Практическая значимость исследования заключается в выделении пограничных уровней экспрессии VEGFA, VEGFR-1, VEGFR-2 и FGFR-2 в клетках ПКР, что может быть использовано в клинической практике для определения прогноза заболевания.

Новизной отличаются результаты исследования динамики экспрессии РТК на периферических лимфоцитах. Полученные нами данные открывают перспективу разработки маркера, который мог бы использоваться для диагностики и наблюдения за больными ПКР.

Замечания

В тексте диссертации встречаются незначительные повторы текста при изложении результатов исследования. В разделах «материалы и методы» встречаются пропуски производителя использованных реактивов и материалов. Эти замечания несколько не умаляют достоинства представленной диссертационной работы.

Заключение

Диссертационная работа Ольшанской А.С. «Прогностическое значение экспрессии HIF-зависимых ростовых факторов и тирозинкиназ у больных раком почки» является самостоятельным законченным научно-квалификационным трудом, в котором решена актуальная задача онкологии по исследованию молекулярно-биологических маркеров при раке почки.

По своей актуальности, теоретической и практической значимости диссертация соответствует требованиям ВАК п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года № 842 (в редакции постановления Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 года № 335 и от 02 августа 2016 года №748), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а её автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 - онкология.

Официальный оппонент,
заместитель генерального директора
по науке ФГБУ "НМИЦ радиологии" Минздрава России,
доктор медицинских наук, профессор



Алексеев Борис Яковлевич
15.12.2020

Подпись доктора медицинских наук Алексеева Б.Я. «заверяю»

Учёный секретарь

МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии»

Минздрава России



Жарова Елена Петровна

Адрес: 125284, г. Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3.

Тел: +7(495) 945-23-09.

E-mail: byalekseev@nmirc.ru