

## ОТЗЫВ

### официального оппонента

заведующего онкологическим отделением противоопухолевой лекарственной терапии (с дневным стационаром) ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента Российской Федерации, д.м.н., профессора РАН, Носова Дмитрия Александровича 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

Эволюция протоколов лечения почечно-клеточного рака непосредственно связана с изучением особенностей биологии опухоли. В настоящее время в качестве первой линии терапии рассматривается применение комбинаций ингибиторов иммунных контрольных точек с мультитаргетными ингибиторами. Оценка эффективности применяемой терапии основывается на представлениях об особенностях экспрессии биомаркеров. В тоже время следует отметить недостаток данных по этой теме, полученных с применением современных методов исследования, что и является темой рассматриваемой диссертационной работы и определяет ее актуальность.

Ведущим фактором развития рака почки является наличие мутаций гена фон Гиппеля-Линдау (VHL), инактивация которого приводит к экспрессии гипоксия-индуцированных факторов (HIF) и их мишеней, прежде всего, ростовых факторов, а именно: сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF), тромбоцитарного фактора роста (PDGF), фактора роста фибробластов (FGF) и связанных с ними киназных рецепторов. Подавление

этих мишеней цепей внутриклеточной передачи сигнала лежит в основе большинства современных мультитаргетных препаратов.

### **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» автор представляет цель и задачи исследования, приводит обоснование важности результатов исследования для разработки новых подходов в терапии метастатического рака почки. Обзор литературы основывается на анализе значительного количества современных публикаций по тематике исследования, включая молекулярный патогенез заболевания, клинические данные и имеющиеся подходы к лекарственной терапии.

Раздел «Материалы и методы исследования» представлены в каждой главе результатов исследования и включает детальное описание каждого из методов: иммуногистохимическое окрашивание, проточная цитометрия и методы статистической обработки данных.

Результаты исследования представлены в нескольких главах, в соответствии с логикой исследования. Вторая глава диссертации посвящена изучению экспрессии ростовых факторов и рецепторных тирозинкиназ в клетках первичной опухоли у больных раком почки. В результате проведенного исследования на клетках первичной опухоли 65 больных раком почки 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 $\alpha$ ,  $\beta$  ( $p < 0,05$  для всех). Категория pT значимо возрастала по мере увеличения уровней экспрессии VEGFR-1 и -2 ( $p < 0,05$  для всех). Выявлена тенденция к значимому влиянию на риск смерти от рака почки у оперированных больных уровней экспрессии VEGFR-2 ( $p = 0,089$ ) и FGFR-2 ( $p = 0,092$ ) в клетках первичной опухоли (Таблица 11). Значимой



прогностической ценности уровней экспрессии ростовых факторов и других рецепторных тирозинкиназ на опухолевых клетках не выявлено ( $p > 0,05$  для всех).

В третьей главе представлены результаты определения экспрессии ростовых факторов и рецепторных тирозинкиназ в клетках первичной опухоли и опухолевого тромба у больных раком почки. Показано, что в цитоплазме и на мембране клеток опухолевого тромба и в клетках первичной опухоли у больных раком почки экспрессировались VEGFA, FGF2, а также VEGF-1, -2; PDGFR $\alpha,\beta$ ; FGFR-1,-2. Выявлено, что клетки опухолевого тромба характеризуются тенденцией к более низкой экспрессии ростовых факторов VEGFA ( $p=0,060$ ) и FGF2 ( $p=0,046$ ), достоверно более низкой экспрессией рецепторных тирозинкиназ VEGFR-1, VEGFR-2, PDGFR $\alpha$  ( $p < 0,05$  для всех), тенденцией к более низкой экспрессии FGFR-1 ( $p=0,077$ ) и FGFR-2 ( $p=0,090$ ) по сравнению с клетками первичной опухоли почки. Было установлено, что степень анаплазии G прямо коррелировала с уровнем экспрессии VEGFR-1 ( $p=0,035$ ) и уровнем FGFR-1 в клетках опухоли ( $p=0,022$ ). Отмечена прямая значимая корреляция инвазии опухолевого тромба в венозную стенку и уровней экспрессии VEGFR-1 ( $p=0,023$ ) и FGFR-2 ( $p=0,005$ ) на внутрисосудистой опухоли.

В четвертой главе представлены результаты исследования экспрессии ростовых факторов и рецепторных тирозинкиназ в клетках первичной опухоли и метастазах в надпочечник. Согласно полученным данным, в цитоплазме и на мембране клеток метастазов рака почки в надпочечниках у 21 больного экспрессировались ростовые факторы VEGFA и FGF2, а также РТК VEGFR1-3; PDGFR $\alpha,\beta$ ; 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 надпочечнике с характеристиками опухолевого процесса. Отмечено, что

низкая степень дифференцировки и значительная распространенность рака почки ассоциированы с гиперэкспрессией ряда изучавшихся 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. Все типы клеток экспрессировали VEGFR -1 и -2, PDGFR $\alpha$  и - $\beta$ , FGFR-2 на CD45+, CD3+ и CD8+ лимфоцитах, при этом значимых различий экспрессии РТК на ТИЛ разных субпопуляций не выявлено. Лимфоциты периферической крови CD45+ здоровых добровольцев также экспрессировали VEGFR1, VEGFR2, PDGFR $\alpha$  и  $\beta$ , FGFR2. Отмечена достоверно более высокая экспрессия РТК, включая VEGFR1 и VEGFR2, PDGFR $\alpha$  и  $\beta$ , FGFR2 на CD45+ лимфоцитах периферической крови здоровых добровольцев по сравнению с больными ПКР, которым не удалена первичная опухоль.

В обсуждении полученных результатов, завершающих каждую из глав с результатами исследований приводится сравнение полученных результатов с опубликованными результатами исследований. В заключении к каждой главе автор приводит обобщение значимых результатов.

В разделе «Выводы», сформулированы основные научные положения работы, соответствующие поставленным 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 методологическом уровне с применением современных молекулярно-биологических методов. Выбор биологических маркеров для



исследования аргументирован тщательным подбором и анализом отечественных и зарубежных научных работ по данной тематике. Достоверность полученных результатов достигнута за счёт корректно поставленной цели исследования, отобранной выборки больных и патоморфологического материала, на котором было проведено исследование и использованием адекватных методов статистической обработки данных. Объем исследований является достаточным для формирования и обоснования представленных выводов работы.

Практическая значимость исследования заключается в определении уровня экспрессии и распространенности исследованных биомаркеров VEGFA, VEGFR-1, VEGFR-2 и FGFR-2, что может быть использовано в клинической практике в качестве дополнительного независимого прогностического фактора.

Новизной представленной работы является совокупность полученных результатов, включая исследование динамики экспрессии РТК на периферических лимфоцитах.

#### **Замечания**

Следует отметить некоторое количество незначительных помарок, присутствующих в тексте, но не влияющих на общую оценку диссертационной работы.

#### **Заключение**

Диссертационная работа Ольшанской А.С. «Прогностическое значение экспрессии HIF-зависимых ростовых факторов и тирозинкиназ у больных раком почки» является самостоятельной законченной научно-квалифицированной работой, в которой 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:

заведующий онкологическим отделением противоопухолевой лекарственной терапии (с дневным стационаром) ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента Российской Федерации, доктор медицинских наук, профессор РАН

(14.01.12 – Онкология)



Носов Дмитрий Александрович

— 15.12.2016г.

Заместитель главного врача по медицинской части (по экспертизе и управлению качеством медицинской помощи) ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента Российской Федерации, к.м.н.



Цыганков Евгений Викторович

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента Российской Федерации

121359, г. Москва, ул. Маршала Тимошенко, д.15

8(495)530-03-95

glavcchp@cchp.ru