

ОТЗЫВ НА АВТОРЕФЕРАТ

диссертационной работы Ольшанской Анны Сергеевны на тему «Прогностическое значение экспрессии HIF-зависимых ростовых факторов и тирозинкиназ у больных раком почки», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология

Актуальность темы настоящей диссертационной работы не вызывает сомнений и связана с поиском маркеров индивидуализации применения таргетных препаратов у больных светлоклеточным почечно-клеточным раком.

В рамках данной работы проведён подробный анализ экспрессии маркеров HIF-зависимых ростовых факторов и рецепторных тирозинкиназ в первичной опухоли, опухолевом тромбе и метастазах у пациентов проходивших лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

В работе на современном методическом уровне и большом клиническом материале (65 пациентов) произведена оценка целесообразности определения экспрессии рецепторных тирозинкиназ у больных раком почки, были прослежены результаты лечения пациентов подвергнутых нефрэктомии и показано, что в клетках опухоли, опухолевом тромбе, метастазах, а также на опухолевых инфильтрирующих (TIL) и периферических лимфоцитах экспрессируются HIF-зависимые ростовые факторы и их рецепторы.

Автором установлена достоверная корреляция гиперэкспрессии изучаемых маркеров с высокой степенью анаплазии опухоли G3-4 (FGF2, VEGFR-1, -2; PDGFR α , β) и значительной распространенностью опухолевого процесса: категорией pT3-4 (VEGFR-1 и -2), опухолевой инвазией паранефрия (VEGF, VEGFR-1, FGF2, FGFR-2), опухолевой венозной инвазией (VEGFR-1 и -2), протяженностью опухолевого тромбоза (PDGFR β), опухолевой инвазией венозной стенки (FGFR-2), категориями pN+ (PDGFR α) и M+ (PDGFR β), развитием множественных метастазов (VEGFR2), метастазированием в надпочечники (VEGF, VEGFR-2, PDGFR β и FGFR-1) и печень (FGF2, VEGFR-1 и FGFR-2) ($p < 0,05$ для всех).

Автор диссертационной работы показал, что клетки ПКР, формирующие опухолевый тромб, характеризуются меньшим уровнем экспрессии ростовых

факторов VEGFA и FGF2, а также РТК VEGFR-1, -2; PDGFR α , FGFR-1, -2 по сравнению с клетками первичной опухоли почки. Инвазия опухолевого тромба в венозную стенку ассоциирована с гиперэкспрессией VEGFR-1 и FGFR-2 в клетках внутрисосудистой опухоли. В однофакторном анализе выявлено неблагоприятное влияние на ОВ пациентов, подвергнутых нефрэктомии, тромбэктомии, гиперэкспрессии VEGFR-1 \geq 90 HS в клетках первичной опухоли, а также тенденция к снижению ОВ при гиперэкспрессии VEGFR-2 \geq 40 HS и экспрессии VEGFA $<$ 15 HS в клетках опухолевого тромба.

В целом, по актуальности, объему и уровню проведенных исследований, а также значению полученных результатов диссертационная работа Ольшанской А.С. отвечает 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.

Ассистент кафедры онкологии
Факультета дополнительного
профессионального образования

ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова»

Минздрава России, к.м.н.

Черняев Виталий Александрович

14.01.2021 г.

Подпись Черняева В.А. заверяю



Начальник отдела кадров ФГБОУ ВО

«МГМСУ им. А.И. Евдокимова»

Минздрава России, к.м.н.

Манин Игорь Михайлович

ОТЗЫВ НА АВТОРЕФЕРАТ

диссертационной работы Ольшанской Анны Сергеевны на тему «Прогностическое значение экспрессии HIF-зависимых ростовых факторов и тирозинкиназ у больных раком почки», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология

Переход к новым протоколам лечения злокачественных новообразований требует большого количества данных о гетерогенности популяции больных почечно-клеточным раком (ПКР) и соответствует задачам трансляционной медицины. На текущем этапе актуальным является применение комбинации ингибиторов иммунных контрольных точек с ингибиторами рецепторных тирозинкиназ в качестве первой линии терапии для пациентов с метастатическим ПКР. В свою очередь это ставит вопросы об спектре экспрессируемых рецепторных тирозинкиназ при ПКР, что и является темой рассматриваемой диссертационной работы и определяет ее актуальность.

В данной диссертации автором проведено изучение ключевых молекул HIF-зависимых сигнальных путей, индуцирующих рост, размножение опухолевых клеток и ангиогенез при раке почки: сосудистый эндотелиальный фактор роста и его рецепторы (VEGF/VEGFR), фактор роста фибробластов и его рецепторы (FGF/FGFR), фактор роста тромбоцитарного происхождения и его рецепторы (PDGF/PDGFR). Подавление данных HIF-зависимых ростовых факторов и их РТК лежит в основе большинства режимов современной таргетной терапии ПКР.

Исследование выполнено на большом материале, полученном от 65 больных раком почки pT1a-T4N0/+M0/+, подвергнутых нефрэктомии. С применением современных методов исследования.

В результате исследования было установлено, что на поверхности и в цитоплазме клеток первичной опухоли больных раком почки pT1a-T4N0/+M0/+ обнаружена экспрессия ростовых факторов VEGFA и FGF2, а также РТК VEGFR-1, VEGFR-2, PDGFR β , PDGFR α , FGFR-1 и FGFR-2. Экспрессия всех изученных ростовых факторов и РТК прямо взаимосвязана друг с другом ($p < 0,005$ для всех).

Отмечена достоверная корреляция гиперэкспрессии изучаемых маркеров с высокой степенью анаплазии опухоли G3-4 (FGF2, VEGFR-1, -2; PDGFR α , β) и

значительной распространенностью опухолевого процесса: категорией pT3-4 (VEGFR-1 и -2), опухолевой инвазией паранефрия (VEGF, VEGFR-1, FGF2, FGFR-2), опухолевой венозной инвазией (VEGFR-1 и -2), протяженностью опухолевого тромбоза (PDGFR β), опухолевой инвазией венозной стенки (FGFR-2), категориями pN+ (PDGFR α) и M+ (PDGFR β), развитием множественных метастазов (VEGFR2), метастазированием в надпочечники (VEGF, VEGFR-2, PDGFR β и FGFR-1) и печень (FGF2, VEGFR-1 и FGFR-2) ($p < 0,05$ для всех).

В однофакторном анализе отмечено значимое неблагоприятное влияние на специфическую выживаемость гиперэкспрессии VEGFR-2 ≥ 100 HS ($p < 0,0001$) и FGFR-2 ≥ 80 HS ($p = 0,014$). В регрессионном анализе гиперэкспрессия VEGFR-2 имела тенденцию к независимому влиянию на специфическую выживаемость (HR 2,4 (95%CI: 0,9-6,5); $p = 0,081$) наряду с такими общепризнанными факторами риска, как степень анаплазии G3-4 (HR 1,7 (95% CI: 1,0-3,1); $p = 0,072$) и опухолевый венозный тромбоз (HR 6,2 (95%CI: 0,8-49,1); $p = 0,082$). Клетки ПКР, формирующие опухолевый тромб, характеризуются меньшим уровнем экспрессии ростовых факторов VEGFA и FGF2, а также РТК VEGFR-1, -2; PDGFR α , FGFR-1, -2 по сравнению с клетками первичной опухоли почки.

В целом, по актуальности, объему и уровню проведенных исследований, а также значению полученных результатов диссертационная работа Ольшанской А.С. отвечает 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.

Директор Института онкологии Хадасса Москва

Тимофеев Илья Валерьевич

Подпись Тимофеева И.В. заверяю

Солодовникова Дарья Сергеевна
администратор Филиала
Компаний «Хадасса Медикал ЛТД»

13.01.2021г.

