

«УТВЕРЖДАЮ»

Директор

ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России

академик РАН, профессор

Солодкий В.А.

« 9 » XII 2020 г.

ОТЗЫВ

Федерального государственного бюджетного учреждения «Российский научный центр рентгенорадиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации в качестве ведущей организации на диссертационную работу 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 научного исследования

Рак почки является одним из распространенных заболеваний и несмотря на прорыв, достигнутый в области таргетной противоопухолевой терапии, диссеминация опухолевого процесса наблюдается у 30% пациентов на момент установки диагноза, еще у 50% больных после радикального хирургического лечения развиваются метастазы (больные раком почки стадия pT1a-T4No/+Mo/+).

Установлено, что повышенная экспрессия сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) и тромбоцитарного фактора роста (PDGF) связана со стадией злокачественности или инвазивности опухоли. Использование таргетных препаратов при лечении рака почти приводит к ремиссии заболевания, однако в большинстве случаев эта ремиссия часто бывает кратковременной и опухоль становится устойчивой к лекарственным средствам.

Следовательно, цель исследования – изучение экспрессии и прогностической роли HIF-зависимых ростовых факторов и рецепторных

тирозинкиназ для улучшения прогноза больных раком почки путем индивидуализации лечебного подхода.

Решению данной проблемы и посвящена диссертация Ольшанской А.С. «Прогностическое значение экспрессии НФ-зависимых ростовых факторов и тирозинкиназ у больных раком почки», в которой рассматриваются вопросы, связанные с повышением эффективности и безопасности таргетной терапии, определением факторов прогноза общей и беспрогрессивной выживаемости. Несомненно, что диссертационная работа Ольшанской А.С., представляемая на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, имеет большое научно-практическое значение и является актуальной, своевременной и востребованной для повседневной клинической работы в медицинских учреждениях онкологического профиля России.

Связь с планом соответствующих отраслей

Диссертационная работа А.С. Ольшанской выполнена в соответствии с основными направлениями программы научных исследований ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России и посвящена решению актуальной проблемы клинической онкологии — доказать целесообразность определения экспрессии рецепторов VEGFR, FGFR, PDGFR у больных раком почки и определить факторы риска у больных раком почки. Тема диссертации утверждена на заседании Ученого Совета НИИ КО РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН (протокол №3 от 24 апреля 2017 г.) и выполнялась в соответствии с планом научно-исследовательских работ НИИ КО им. акад. РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Новизна исследования полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Научная новизна работы, выполненной Ольшанской А.С., заключается в том, что на большом клиническом материале (65 пациентов) впервые в

Российской Федерации произведена оценка целесообразности определения экспрессии рецепторных тирозинкиназ у больных раком почки.

Автором впервые продемонстрировано и доказано, что в клетках опухоли, опухолевого тромба, метастазов, а также на опухоль-инфильтрирующих и периферических лимфоцитах больных раком почки pT1a-T4N0/+M0/+ экспрессируются HIF-зависимые ростовые факторы и рецепторные тирозинкиназы VEGF/VEGFR, FGF/FGFR и PDGFR. Доказано, что экспрессия всех изученных ростовых факторов и рецепторных тирозинкиназ прямо взаимосвязана друг с другом ($p < 0,05$). Впервые выявлена достоверная корреляция уровней экспрессии HIF-зависимых ростовых факторов и рецепторных тирозинкиназ в клетках опухоли любой локализации и на опухоль-инфильтрирующих лимфоцитах с высокой степенью анаплазии опухоли и значительной распространенностью опухолевого процесса. Продемонстрировано, что на выживаемость всех пациентов с ПКР влияют гиперэкспрессия VEGFR-2 и FGFR-2 в клетках первичной опухоли ($p < 0,05$), а у оперированных больных раком почки с опухолевым венозным тромбозом – коэкспрессия VEGFR-1 в клетках опухоли почки, VEGFR-2 и VEGFA в клетках опухолевого тромба ($p = 0,004$). Впервые выявлено снижение экспрессии рецепторных тирозинкиназ на лимфоцитах периферической крови при ПКР. Доказано, что низкая экспрессия рецепторных тирозинкиназ на периферических лимфоцитах у больных раком почки до лечения коррелировала с высокой категорией T и наличием опухолевого венозного тромбоза. Продемонстрировано, что у больных раком почки через 180 суток после нефрэктомии отмечается достоверное нарастание экспрессии рецепторных тирозинкиназ на лимфоцитах периферической крови по сравнению с исходными значениями ($p < 0,05$ для всех).

Обоснованность и достоверность полученных результатов и сформулированных выводов

Работа выполнена на высоком научно-методическом уровне с использованием современных исследовательских методик, адекватных

поставленным задачам и в целом построена с учетом принципов доказательной медицины.

Значительный клинический материал (65 пациентов), достаточный для анализа показателей выживаемости, детальный анализ исходов лечения, наряду с применением современных компьютерных и статистических методов обработки полученных результатов, свидетельствуют об их несомненной достоверности.

Выводы диссертационной работы четко сформулированы, аргументированы, обоснованы и соответствуют поставленной цели и задачам исследования.

Значимость полученных результатов для науки и практики

Диссертационное исследование имеет важное научно-практическое значение, поскольку на его основании можно сформулировать современную стратегию лечения рака почки. Высокая теоретическая значимость работы основана на получении результатов комплексной оценки экспрессии HIF-зависимых ростовых факторов и рецепторных тирозинкиназ в клетках опухоли, опухолевого тромба, метастазов, а также на опухоли-инфильтрирующих и периферических лимфоцитах у больных раком почки pT1a-T4N0/+M0/+.

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.

Практическое приложение могут найти результаты дальнейших исследований динамики экспрессии рецепторных тирозинкиназ на периферических лимфоцитах. Полученные нами данные открывают перспективу разработки маркера, который мог бы использоваться для диагностики и наблюдения за больными ПКР.

Рекомендации по использованию результатов работы

Полученные автором результаты следует активно внедрять в повседневную работу лечебно-профилактических и научно-исследовательских учреждений здравоохранения РФ, оказывающих специализированную помощь пациентам диссеминированным раком почки.

Целесообразно использование результатов исследования в программах последипломного образования онкологов и в рамках лекционных курсов, а также на их основе издания методических рекомендаций для практического здравоохранения.

Заключение

При анализе и обсуждении диссертационной работы Ольшанской А.С. принципиальных замечаний не выявлено.

Таким образом, диссертационная работа Ольшанской А.С. «Прогностическое значение экспрессии HIF-зависимых ростовых факторов и тирозинкиназ у больных раком почки» является самостоятельным законченным научно-квалификационным трудом.

Работа выполнена на большом клиническом материале (65 пациентов), на современном высоком методологическом и клиническом уровнях, имеет существенное научное значение, а полученные результаты содержат ряд важных положений для практического здравоохранения.

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.

Диссертационная работа Ольшанской А.С. «Прогностическое значение экспрессии HIF-зависимых ростовых факторов и тирозинкиназ у больных раком почки» обсуждена на научно-практической конференции ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России «7».XII 2020 г., протокол № 12.

Заместитель директора
по научно-лечебной работе
ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России,
д.м.н., профессор



Павлов Андрей Юрьевич

Подпись профессора Павлова А.Ю. «Удостоверяю»:

Ученый секретарь
ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России
д.м.н., профессор



Цаллагова Земфира Сергеевна

Адрес: 117997, г. Москва, Профсоюзная, д.86.

Телефон: +7(495)333-41-80

E-mail: mailbox@rncrr.rssi.ru

www.rncrr.ru