

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

член-корреспондента РАН, профессора, доктора медицинских наук Саакян Светланы Ваговны на диссертационную работу Ованесян Владимира Эдуардовича на тему «Прогнозирование клинического течения увеальной меланомы на основе иммуногистохимических маркеров ангиогенеза», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.5. Офтальмология (медицинские науки).

Актуальность диссертационной работы

Увеальная меланома — первичная злокачественная внутриглазная опухоль, которая составляет 15% от меланом всех локализаций и почти 85% от всех внутриглазных новообразований. Это единственное злокачественное заболевание, которое до настоящего времени считается неизлечимым и приводит к гибели больного, а главная цель в лечении УМ — сохранение жизни пациента. Для достижения этой цели необходим точный прогноз как в ранние, так и в отдаленные сроки наблюдения. По мнению многих авторов, традиционными факторами риска, указывающими на неблагоприятный прогноз УМ в сроки наблюдения до 5 лет, являются: возраст больных, большие размеры опухоли, преэквадриальная и юкстапапиллярная локализация, васкуляризация опухоли, наличие в паренхиме опухоли участков некроза, кровоизлияний, инфильтрация склеры, прорастание в эмиссарию или зрительный нерв, клеточный состав (смешанноклеточная или эпителиоидноклеточная меланома). Однако мнения о прогностическом значении каждого из этих факторов, особенно в отдаленном периоде наблюдений неоднозначны, и это связано как с абсолютно индивидуальным комплексом имеющихся симптомов у больного, так и с тем, что они не всегда подтверждены статистически. Отсутствуют данные о степени значимости каждого из факторов риска в определении ближайшего и отдаленного прогноза. Известное мнемоническое правило (чем больше факторов риска, тем хуже прогноз) не позволяет выйти на точный прогноз и расчет вероятности развития метастазов и сроки их появления. Огромный пласт исследований увеальной меланомы в литературе посвящен изучению морфологической характеристике опухоли, однако в настоящее время все больше данных об определяющей роли иммуногистохимических признаков в уточнении прогноза заболевания, а работ посвященных этой теме практически нет. В этом аспекте работа Ованесяна Владимира Эдуардовича представляется чрезвычайно актуальной и практически значимой.

Научная новизна и степень достоверности результатов

Новизна диссертационной работы Ованесяна В.Э. заключается в комплексном анализе и точном статистическом просчете всех известных на сегодняшний день и признанных офтальмоонкологическим сообществом клинико-морфологических факторов риска развития метастазов УМ с оценкой их связи с ближайшим и отдаленным прогнозом, а также оценкой их возможности применения в прогнозировании исхода онкологического заболевания в разные сроки наблюдения. Наряду с этим автор выдвигает рабочую гипотезу, согласно которой существенным подспорьем прогнозирования метастазов в отдаленные сроки могут стать молекулярные маркеры ангиогенеза. В поисках доказательств, подтверждающих эту гипотезу, Ованесян В.Э. проводит многоэтапные серьезные исследования. Вначале он изучает особенности ангиогенеза УМ в корреляции с локализацией, клеточным типом опухоли и ее размерами с помощью обычных гистологических показателей – плотностью сосудов в единице плотности среза при ув.400 микроскопа. Автор устанавливает, что могут быть ложно-негативные результаты, связанные с компрессией сосудов опухолевыми клетками в УМ, что значительно снижает прогностическую ценность этого показателя. Для визуализации скрытых и компрессированных сосудов он переходит на следующий (иммуногистохимический) уровень, используя для этого маркеры эндотелиальных клеток CD34 и CD31. Сравнивает эти маркеры между собой, анализируя их информативность и надежность. И выясняет, что эти маркеры не помогают идентифицировать сосуд в случае, когда УМ строит свою сосудистую сеть по типу васкулогенной мимикрии. Для этих целей пригодны антитела к VEGF и к рецепторам VEGF - FLT и Flk. Далее он начинает активно использовать эти молекулярные маркеры ангиогенеза при разработке регрессионных моделей заболевания. Благодаря регрессионным моделям заболевания были предложены формулы для прогнозирования вероятности и точного срока развития метастазов увеальной меланомы. Это является важным вкладом в практическую деятельность специализированного отделения.

Не лишен новизны и другой фрагмент его работы – количественный анализ факторов роста в стекловидной жидкости глаз с УМ методом проточной цитофлуориметрии, благодаря чему была оценена концентрация 8 цитокинов, участвующих в ангиогенезе, включая VEGF. Полученные результаты стали аргументом для наглядной демонстрации участия проангиогенных и провоспалительных молекул в опухолевом ангиогенезе. Выявленные диссертантом данные раскрывают перспективный альтернативный путь развития в прогнозировании.

Достоверность научных результатов обеспечил комплексный анализ проведенного исследования, использование адекватных методов статистического анализа и репрезентативность выборки.

Диссертация Ованесяна В.Э. выполнена в классическом варианте, состоит из 5 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы и приложения.

Литературный обзор посвящен эпидемиологическим аспектам заболевания, неблагоприятным факторам, приводящим к гибели больного. Тщательно описаны клинико-морфологические, цитогенетические, транскрипторные маркеры плохого витального прогноза при УМ и их прогностическое значение. Автор остановился и на вопросе о гендерной значимости и беременности на витальный прогноз, однако значимых различий среди мужчин и женщин, как и беременности на витальный прогноз по данным литературы не выявлено. Тщательно описаны морфологические и иммуногистохимические маркеры ангиогенеза. Очень интересен раздел, посвященный изменениям предикторов прогноза с течением времени. Во второй главе подробно описаны все материалы и дизайн исследования, включающий самые высокотехнологические современные методы детекции заболевания и разработка способов прогнозирования клинического течения УМ на основе ИГХ маркеров ангиогенеза. Клиническим материалом для настоящего исследования стали архивные данные о 220 пациентах с УМ, что свидетельствует о достоверности полученных результатов и подтвержден статистическим анализом результатов, который проводили с помощью пакета прикладных статистических программ SAS (Statistical Analysis System, SAS Institute Inc., США) с применением стандартных алгоритмов вариационной статистики.

Третья глава посвящена изучению закономерностей выживаемости больных УМ, оценке клинико-морфологических факторов высокого риска в качестве предикторов прогноза.

Проведенные исследования позволили просчитать и оценить силу корреляционной связи традиционных клинико-морфологических маркеров и собственных маркеров с прогнозом с целью последующего использования их в регрессионных моделях УМ и создания формулы расчета выживаемости и срока развития первого метастаза. Установлено, что фактор риска «ОФТАЛЬМОГИПЕРТЕНЗИЯ» может работать как «верификатор» отягощающего прогноз потенциала других клинических факторов.

В четвертой главе представлены результаты изучения ангиогенеза в увеальной меланоме. Проведен поиск и идентификация предикторов прогноза среди маркеров

ангиогенеза в УМ. Показано, что в увеальной меланоме экспрессируется рецептор Flt. Описаны закономерности экспрессии этого рецептора ЭК в УМ. Изучена коррелятивная связь с клиническими и морфологическими показателями УМ. Однако роль этого маркера и его потенциальная возможность применения в качестве предиктора нуждается в дальнейшем изучении.

В пятой главе автор анализировал корреляционную связь с прогнозом клинического течения УМ молекулярных (VEGF, Flk, Flt) показателей ангиогенеза, которые коррелировали с классическими «рабочими» маркерами выживаемости, общепризнанными в качестве предикторов прогноза выживаемости больных УМ. Показана роль мультиплексной проточной цитометрии, которая может стать ценным и высоко информативным инструментом для изучения молекулярных фенотипов УМ, при разработке и выборе молекулярных мишеней антиангиогенной, иммунной или иной таргетной терапии. Высокие уровни цитокинов с плюрипотентными (проангиогенными, пролиферативными и провоспалительными) свойствами свидетельствуют о том, что при УМ воспаление может играть роль промотера ангиогенеза. И этот феномен нуждается в учете стратегии лечения.

Выводы диссертации обоснованы клинически и статистически. Они соответствуют цели и поставленным задачам, четко и лаконично сформулированы, закономерно вытекают из основных защищаемых положений, а проведенные исследования позволили просчитать и оценить силу корреляционной связи традиционных клинико-морфологических маркеров и собственных маркеров с прогнозом с целью последующего использования их в регрессионных моделях УМ и создания формулы расчета выживаемости и прогноза срока развития первого метастаза. Установлено, что фактор риска «ОФТАЛЬМОГИПЕРТЕНЗИЯ» может работать как «верификатор» отягощающего прогноз потенциала других клинических факторов.

Диссертация выполнена в соответствии с требованиями ВАК, на высоком научном и методологическом уровне. Работа иллюстрирована 85 таблицами и 60 рисунками. Материалы диссертации полностью отражены в автореферате, опубликованы в 7 печатных работах, из них 6 – в ведущих рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК РФ.

Ценность для науки и практики полученных автором результатов

Научная новизна диссертации заключается в разработке и внедрении способа прогнозирования метастазов увеальной меланомы на основе комплекса

персонифицированных клинических показателей (локализации, офтальмогипертензии) и молекулярных маркеров ангиогенеза и разработке формулы для расчета вероятности и срока развития метастазов.

Наряду с этим, Ованесян В.Э. предложил использовать в порядке альтернативы иммуногистохимическому способу исследования ангиогенеза мультиплексную флуоресцентную цитометрию для количественного определения факторов роста в стекловидной жидкости больных УМ и апробировал данную технологию.

Оценка содержания диссертации и автореферата, подтверждение основных результатов работы в научной печати

Диссертация изложена на 154 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, материала и методов исследований, 3-х глав, отражающих результаты исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Работа иллюстрирована 60 рисунками и 85 таблицами.

Апробация диссертации проведена на кафедре офтальмологии Академии постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА России (24.05.2023г.). Результаты исследований доложены на научно-практической конференции с международным участием «Современные технологии лечения витреоретинальной патологии» в г Казани (2023г), на международной конференции «Лига молодых офтальмологов» в г. Уфе (2023); на конференции «Апрельские диспуты» в г Москве (2023г).

По теме диссертации опубликовано 7 печатных работ, из них 6 статей опубликовано в журналах, рекомендованных ВАК РФ.

Содержание автореферата полностью соответствует основным положениям диссертации.

Принципиальных замечаний к диссертационной работе нет.

Есть вопросы:

1. Какие наиболее значимые маркеры или комплекс маркеров, по-Вашему мнению, имеют решающую роль в определении витального прогноза в отдаленные сроки?
2. Какие из молекулярных иммуногистохимических предикторов ангиогенеза являются наиболее существенными и достоверными для прогноза вероятного срока появления первого метастаза?

ЗАКЛЮЧЕНИЕ:

Диссертация Ованесян Владимира Эдуардовича на тему «Прогнозирование клинического течения увеальной меланомы на основе иммуногистохимических маркеров ангиогенеза», является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение задачи, имеющей значение для офтальмологии – прогнозирование вероятности и расчет срока развития метастазов увеальной меланомы в отдаленные сроки наблюдения. По своей актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости диссертационное исследование полностью соответствует требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям (п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденное постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842, в редакции постановления Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 г. № 335 с изменениями от 1 октября 2018г. №1168), а ее автор заслуживает искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.5. Офтальмология.

Начальник отдела офтальмоонкологии и радиологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней имени Гельмгольца» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор

«28» марта 2024г.

Саакян С.В.

«Заверяю»

Ученый секретарь ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней имени Гельмгольца» Министерства здравоохранения Российской Федерации,

Кандидат медицинских наук



Орлова Е.Н.

Адрес: г Москва, ул. Садовая-Черногрозская, д 19/14,

адрес электронной почты: kanc@igb.ru

Web-сайт : <http://www.igb.ru>

+7 (495) 625-87-73 +7 (495) 607-53-51