

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора, член-корреспондента РАН, заведующего кафедрой клинической лабораторной диагностики федерального государственного бюджетного военного образовательного учреждения высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны РФ Иванова Андрея Михайловича на диссертационную работу Мамедова Ульви Рафаэль оглы на тему «Инсулиноподобные факторы роста и маркеры опухолевой прогрессии в диагностике и прогнозе раннего рецидива рака молочной железы», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология.

Актуальность проблемы. Проблема рака молочной железы в России крайне актуальна. РМЖ - наиболее распространенная и агрессивная болезнь, с не всегда прогнозируемым биологическим метастатическим потенциалом. Известно, что клиническое течение и возможности терапии РМЖ, в первую очередь определяются распространенностью процесса, биологическими характеристиками опухоли. В настоящее время одной из важных задач клинической онкологии считается идентификация роли различных белков и сигнальных путей, регулирующих злокачественный потенциал опухолевых клеток. Среди большого числа молекулярно-биологических показателей, которые могут влиять на клиническое течение злокачественных опухолей, особое место занимает система инсулиноподобных факторов роста (система-IGF). Следовательно, поиск ключевых маркеров системы инсулиноподобных факторов роста, а также разработка комплексного метода своевременной диагностики и прогноза раннего рецидива заболевания для выбора оптимальной тактики терапии рака молочной железы начальных стадий является очень актуальной проблемой. Именно эта проблема представлена в данной научной работе.

Научная новизна и практическая значимость.

В диссертационном исследовании автором впервые у больных РМЖ T1-2N0M0 стадий исследован широкий комплекс сывороточных молекулярно-биологических маркеров: системы инсулиноподобных факторов роста (IGF-I, IGF-II, IGFBP-1, IGFBP-3), MMP-2, IL-6 и sFas в сравнении с соответствующими показателями у здоровых женщин, а также uPA, MMP-2 и уровни экспрессии PЭ, PП, Her2, Ki-67 в опухоли. Впервые на основании анализа отдаленных результатов лечения (период наблюдения 10 лет) определены пороговые уровни тканевых и сывороточных маркеров, представлена возможность прогнозирования раннего рецидива заболевания у больных РМЖ T1-2N0M0 стадий с использованием комплекса лабораторных маркеров, которые отражают не только агрессивный биологический потенциал опухоли, но и неблагоприятно отражаются на показателях отдаленных результатов лечения, значимо снижая показатели 5-летней безрецидивной выживаемости. При выявлении у пациенток одновременно трех и более сывороточных маркеров с неблагоприятными их уровнями, показатели 5-летней безрецидивной выживаемости высокодостоверно снижались.

Оценка содержания диссертации. Диссертационная работа изложена на 254 страницах машинописного текста, состоит из введения, 6 глав (обзора литературы, описания материалов и методов исследования и 3 глав собственных исследований), заключения, выводов, практических рекомендаций, списка условных сокращений, применяемых в тексте, и списка цитируемой литературы. Материал содержит 78 таблиц и 42 рисунка. Список литературы представлен 390 источниками (87 - отечественными; 303 - зарубежными).

Во введении описана актуальность научного труда, изложены цель и задачи работы, обоснована научная новизна и практическая значимость исследования, представлены основные положения, выносимые на защиту.

В первой главе представлен анализ современной литературы по данной проблеме. Обзор литературы изложен хорошим литературным языком, читается легко.

Во второй главе «Материалы и методы» где описана характеристика больных, включенных в исследование в количестве 293, приведено краткое описание проведенного лечения, использованных методов лабораторной диагностики, а также статистической обработки полученных данных. Далее в диссертации следуют результаты собственных исследований. Диссертационная работа состоит из нескольких глав, каждая из которых посвящена определенной проблеме, имеет самостоятельное научное значение.

В третьей главе представлено описание системы инсулиноподобных факторов роста и их транспортных белков в сыворотке крови. Убедительно показано, что сывороточный маркер IGF-II обладал приемлемыми диагностическими характеристиками, а также отражал основные клинические характеристики у больных РМЖ. Чувствительность маркера составила 77% при специфичности в 94%. Автором доказано, что чувствительность маркера повышается при неблагоприятных клинических факторах и биологических характеристиках опухоли. Полученные в исследовании результаты показывают, что диагностический тест с использованием 4-х маркеров IGF-I, IGF-II, IGFBP-1, IGFBP-3 можно использовать в дополнение к существующим клинико-лабораторным методам выявления РМЖ. По уровням маркеров еще до начала лечения, возможно, заподозрить наличие неблагоприятных клинических и биологических факторов РМЖ. В данном разделе автором сделан ключевой крайне важный в онкологической клинике вывод о том, что сывороточные маркеры IGF-II $<2,0$ мкг/мл и IGFBP-1 $<48,0$ нг/мл показали наилучшие результаты в распознавания у женщин РМЖ T1-2N0M0 стадий.

Четвертая глава посвящена сывороточным и тканевым маркерам (ММП2, uPA, ИЛ6, sFas) у больных РМЖ начальных стадий. Автором представленный материал, безусловно, имеет высокую научную ценность. Следует особо

отметить потенциальную диагностическую и прогностическую ценность маркера uPA.

В пятой главе дана оценка показателей безрецидивной выживаемости больных раком молочной железы начальных стадий с учетом клинко-морфологических факторов и уровня биохимических маркеров. Автором проведен многофакторный анализ (Proportional hazard (Cox) regression) где рассмотрены клинические, морфологические и биологические факторы, в котором показано, что биологический подтип опухоли ($p=0,005$) и степень ее злокачественности ($p=0,03$) можно считать независимыми факторами прогноза при оценке возможного рецидива опухолевого процесса у больных РМЖ T1N0M0 и T2N0M0 стадий. Полученные данные указывают на тот факт, что прогнозирование развития рецидива опухолевого процесса у больных РМЖ T1-2N0M0 стадий возможно после хирургического удаления первичной опухоли и исследования биологических характеристик новообразования. Материал диссертации имеет научную ценность, не только из-за большой выборки пациенток (293 больных), но также и благодаря длительному 10-летнему периоду наблюдения за ними. Результаты собственных исследований включают оценку связи уровней сывороточных и тканевых маркеров с развитием рецидива. Автор стратифицирует группы в зависимости от сроков наступления рецидива (ранний или поздний), и оценивает прогностическую ценность изученных им маркеров. Определены неблагоприятные уровни маркеров, которые могут указывать на неблагоприятный подтип РМЖ, и, следовательно, на неблагоприятный прогноз. Указанные сведения можно использовать при определении оптимальной тактики лечения.

В заключительной шестой главе автор обсуждает результаты, выделяет главные положения работы, определяет ряд маркеров, которые имеют практическую перспективу в качестве диагностических и прогностических. Даны практические рекомендации по использованию полученных научных данных об изученных маркерах. Изложены выводы, которые логически вытекают из представленной работы. Общая оценка диссертационной работы,

носит положительный характер. В целом, данная диссертационная работа является собой серьезный научный труд, который находится на стыке фундаментальной и клинической онкологии, и вместе с тем имеет четкое прикладное применение. Автореферат и опубликованные работы полностью отражают содержание диссертации.

В работе встречаются не всегда корректные обороты, некоторые грамматические неточности, однако это не умаляет достоинств диссертационного исследования.

Публикации по теме диссертационной работы и ее апробация

Диссертационная работа Мамедова У.Р. по количеству и качеству публикаций, а также по полноте представления в них полученного диссертантом экспериментального и клинического материала, полностью соответствует требованиям ВАК. Так по материалам диссертации опубликовано 30 работ, в том числе 15 статей в рецензируемых журналах, входящих в перечень и рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Минобрнауки РФ. Результаты работы докладывались и обсуждались на представительных научных форумах, что указывает на высокий уровень их апробации.

В порядке дискуссии имеется один вопрос:

1. Какие методы многомерного математического анализа, по мнению автора, перспективны для использования в диагностике и прогнозе течения рака молочной железы?

Заключение

Диссертационная работа Мамедова Ульви Рафаэль оглы на тему «Инсулиноподобные факторы роста и маркеры опухолевой прогрессии в диагностике и прогнозе раннего рецидива рака молочной железы», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология, является самостоятельным законченным

научным трудом, в котором сформулированы и обоснованы положения, квалифицируемые, как важный вклад в решение проблемы диагностики и определения прогноза начальных стадий рака молочной железы. Актуальность проблемы, большой объём исследований, их современный и методологический уровень, новизна и научно-практическая значимость диссертационной работы Мамедова Ульви Рафаэль оглы полностью соответствуют требованиям ВАК п. 9 и п. 10 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 № 842, (в редакции постановлений Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 года №335 и от 2 августа 2016 года № 748), предъявляемым к диссертации на соискание ученой степени доктора наук, а сам автор заслуживает искомой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология.

Официальный оппонент:

Заведующий кафедрой клинической биохимии
и лабораторной диагностики ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия
имени С.М. Кирова» Минобороны РФ,
член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор



А.М. Иванов

6 сентября 2019 г.

Адрес: Россия, 194044, г. Санкт-Петербург,

ул. Академика Лебедева, 6.

Телефон: 8 (921)-951-64-39,

адрес электронной почты: iamvma@mail.ru

ПОДЛИННОСТЬ ПО
ЗАВЕРЯЮ



ЗАМЕСТИТЕЛЬ НАЧАЛЬНИКА
ОТДЕЛА КАДРОВ ВМЕДА
ПОДПОЛКОВНИК МЕДИЦИНСКОЙ СЛУЖБЫ
А. ЦЫМБАЛЕНКО