

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора Высоцкой Ирины Викторовны на диссертационную работу Мамедова Ульви Рафаэль оглы «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 работы

Предметом настоящего исследования выбрана группа пациенток ранним раком молочной железы. Это далеко не столь численная, как хотелось бы клиницистам, но самое главное, далеко не однозначная по прогнозу когорта больных. Казалось бы, именно в этой клинической группе более всего можно рассчитывать на высокие отдаленные результаты, но в ряде случаев развивается иной сценарий. Закономерны вопросы: с чем это связано, возможно ли предсказание возврата заболевания и какие биологические характеристики оптимально использовать при прогнозировании рецидива? Собственно ответам на эти вопросы посвящена диссертационная работа Мамедова У.Р.

В качестве маркеров прогноза ранних рецидивов выбрана панель, включающая ключевые параметры сигнальной системы IGF (лиганды IGF-I, IGF-II и их связывающие белки— IGFBP-1, IGFBP-3 в сыворотке крови). Выбор изучения системы IGF, а именно, комплекса вышеуказанных молекулярно-биологических маркеров у больных РМЖ T1-2M0M0 стадий не случаен, так как гиперэкспрессия IGF и их рецепторов обеспечивает один из ключевых признаков злокачественной опухоли — неконтролируемую пролиферацию. Лиганды системы IGF, связываясь со своими рецепторами на мембране опухолевых клеток влияют на ряд биологических процессов, таких как рост, инвазивная активность, неоангиогенез и апоптоз. Однако, по данным мировых экспериментальных и клинических исследований их роль при раке молочной железы далеко не однозначна и особенно это касается ранних форм болезни. Кроме того, одной из важнейших причин для исследования роли компонентов сигнальной системы IGF

при РМЖ является возможность использования молекулярно-направленных агентов для подавления ее активности.

Наряду с компонентами системы IGF, исследованы биологические маркеры MMP-2, IL-6 в сыворотке крови и MMP-2, uPA, PЭ, РП, Her-2, Ki-67 в опухолевой ткани, которые зарекомендовали себя как факторы, характеризующие биологическую гетерогенность опухоли, могут быть связаны с ее инвазивным и метастатическим потенциалом, имеют прогностическую значимость в предсказании возможного рецидива, и в выборе наиболее целенаправленной и эффективной лекарственной терапии. Еще один критерий, который включен в панель изучаемых маркеров, характеризующий эффективность прогаммированной клеточной гибели – sFas. Повышенная продукция sFas, наряду с мутациями в генах Fas и FasL, может явиться причиной устойчивости клеток к Fas-зависимому апоптозу.

Несмотря на значительное количество опубликованных работ, посвященных изучению клинического значения sFas при различных опухолях, в литературе почти нет данных о содержании sFas в сыворотке крови больных РМЖ начальных стадий. Поэтому дальнейшее изучение связи показателей sFas с основными клиническими параметрами РМЖ T1-2N0M0 стадий и другими биохимическими, морфологическими факторами имеет большое теоретическое и практическое значение.

Подытоживая вышесказанное необходимо отметить несомненную актуальность рассматриваемого диссертационного исследования.

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

Впервые в отечественной практике всесторонне изучена система IGF. Сформулированы научно-обоснованные гипотезы о клинической роли митогенного пути системы IGF и ряда других биологических маркеров в диагностике, прогрессировании и прогнозе заболевания.

Определены параметры, которые целесообразно использовать в диагностических целях, а также показателей, которые оптимальны в качестве предикторов риска раннего рецидивирования. При этом автором установлены определенные пороговые значения искомым показателей, на которые необходимо ориентироваться в конкретной клинической ситуации. В работе впервые показана корреляция таких тканевых маркеров, как активатор плазминогена урокиназного типа и матричные металлопротеиназы (в данном случае ММР-2) с высокой вероятностью раннего возврата заболевания.

Благодаря разработанной панели сейчас представляется реальная возможность прогнозировать ранний рецидив заболевания у больных РМЖ T1-2N0M0 стадий с использованием комплекса лабораторных маркеров, которые отражают не только агрессивный биологический потенциал опухоли, но и неблагоприятно влияют на показатели отдаленных результатов лечения, значимо снижая критерии 5-летней безрецидивной выживаемости. Это является чрезвычайно важным практическим выходом данного исследования.

Полученные в диссертационном исследовании результаты о роли компонентов сигнальной системы IGF при РМЖ являются предпосылкой к возможности использования «таргетных» ингибиторов для подавления ее активности, что позволит интенсифицировать системную терапию при изначально неблагоприятном прогнозе.

Достоверность результатов и выводов исследования

Все научные положения, выводы и практические рекомендации аргументированы, их достоверность обоснована результатами современного статического анализа. Выводы диссертации отражают основные положения, выносимые на защиту, сформулированы четко, обладают важным научным и практическим значением. Фактические материалы, приведенные в диссертации, полностью соответствуют исследовательской базе данных и первичной медицинской документации.

Оценка содержания диссертации, ее завершенности

Диссертация 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 — отечественных; 303 —зарубежных).

Во введении отражена актуальность изучения выбранной темы исследования, определены цель и задачи работы, ее научная новизна и практическая значимость, а также положения, выносимые на защиту. Замечаний по разделу нет.

Глава 1 «Обзор литературы». Блестяще с точки зрения стилистики написанная глава широко и всесторонне освещает современные возможности использования искомых биологических характеристик в диагностических и прогностических целях. Автор расставляет акценты на тех вопросах, которые являются предметом активной дискуссии в мировых исследованиях, что является логической связкой с выбором предмета оригинальной диссертации. При этом, являясь в большей степени клиницистом, диссертант демонстрирует глубокие познания в области основных процессингов канцерогенеза не только при раке молочной железы.

Замечаний по главе нет. Она оставляет очень приятное впечатление.

Глава 2 «Материалы и методы». В работе анализируются данные о 293 больных РМЖ с T1N0M0 и T2N0M0 стадиями. Все пациентки проходили обследование и лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России в период с 2004 год по 2014 год.

Группу контроля составили 75 здоровых женщин в возрасте от 25 до 75 лет. Дана исчерпывающая клиническая характеристика пациенток, определены

морфологические и иммуногистохимические характеристики опухолей, подробно описан лабораторный этап.

При выборе статистических процедур, учитывались методологические требования Международного конгресса по гармонизации GGP «Статистические принципы для клинических исследований». Раздел написан исчерпывающе, замечаний по нему нет.

Главы 3-5 представляют собой собственные результаты диссертационного исследования.

Анализ каждого параметра осуществляется по стройному, унифицированному плану, что свидетельствует о высоком методологическом уровне работы.

Глава адекватно иллюстрирована рисунками и таблицами. Проводя анализ, автор подытоживает промежуточным выводом каждый выполненный этап, что чрезвычайно облегчает восприятие колоссального материала и обилия полученных закономерностей.

Для каждого из искомых параметров изучаемой панели маркеров автором четко определены диагностические и прогностические возможности, корреляции с основными клинико-морфологическими, иммуногистохимическими параметрами, а также установлены пороговые значения для диагностических и прогностических целей.

Высокая вероятность неблагоприятного сценария развития заболевания сопряжена с сывороточными уровнями равными: IGF-I >3,0 мкг/мл; IGF-II >3,0 мкг/мл; MMP-2 >60 нг/мл; IL-6 >2,4 нг/мл; sFas >2,0 нг/мл; в ткани опухоли uPA >2,8 нг/мг белка и MMP-2 >40 нг/мг белка.

В работе получена масса интересных результатов: так, несмотря на достоверное повышение уровня сывороточного IGF-I в группе больных раком молочной железы по сравнению со здоровыми донорами, диагностические характеристики маркера нельзя считать приемлемыми для первичного обследования и постановки диагноза. Напротив, значения IGF-II, выявленные в сыворотке крови больных РМЖ T1-2N0M0 стадий по порогу 2,0 мкг/мл, обладали

приемлемой для медицинской практики диагностической ценностью и, следовательно, могут быть использованы в качестве серологического маркера совместно с другими показателями в диагностике злокачественных опухолей молочной железы, особенно неблагоприятных подтипов. Более того, полученные в работе результаты иллюстрируют существенно большую связь отдаленных результатов лечения больных РМЖ T1-2N0M0 стадий с исходными уровнями сывороточного IGF- II, чем с общепринятыми в клинической практике, такими прогностическими факторами как: стадия заболевания, степень злокачественности опухоли и ее гистологический вариант, рецепторный статус (РЭ, РП) и статус Her2/neu опухоли.

Из белков системы IGF прогностическим свойством обладали исходные значения сывороточного IGFBP-3 менее 5,0 мкг/мл. Однако прогностическая способность исследованного маркера проявила себя только после 5-летнего периода наблюдения, т.е. он является индикатором долгосрочного прогноза.

Значение сывороточного MMP-2 >240 нг/мл демонстрирует высокую специфичность (91,6%) и чувствительность (90,9%) маркера в предсказании раннего рецидива.

Все вышеперечисленное позволяет автору выделить сочетания маркеров для определения прогноза рака молочной железы стадий T1-2N0M0: IGF-I и IGF-II, IGFBP-3, MMP-2 и sFas в сыворотке крови, а также содержание uPA и MMP-2 в ткани опухоли. Исходные концентрации данных параметров у больных при возникновении рецидива заболевания в первые 3 года, значимо выше, чем у пациенток, не имевших возврата болезни в эти сроки наблюдения.

Результаты собственных исследований изложены подробно и последовательно. Каждый следующий пункт логически следует из предыдущего. Безусловным плюсом работы можно назвать выбранную автором манеру изложения, в которой описание каждого результата завершается кратким резюме с изложением основных закономерностей.

Из замечаний, более соответствующих собственному видению оформления исследования:

1. Варианты лечения пациенток изложены, предельно кратко (подглава располагается на 67-68 страницах). Наверное, следовало бы более детально описать методологию комбинированной терапии включенных в исследование пациенток.

2. Анализ результатов в группе слизистых раков базируется на оценке 8 клинических случаев, что несколько диссонирует, на первый взгляд, со всеми остальными по численности. С другой стороны своеобразие этого гистотипа с точки зрения новых биологических характеристик интересны, а, возможно, и перспективны для дальнейшего исследования.

В главе «Заключение» резюмируются основные тезисы, выдвинутые по ходу обсуждения результатов. Автор помещает собственное исследование в контекст мирового опыта, в частности, ссылаясь на последние публикации в ведущих мировых журналах.

Выводы полностью соответствуют поставленным задачам и полностью отражают полученные результаты диссертационного исследования. Полученные результаты, как отмечалось выше, важны и актуальны как в научном плане, так и для практического здравоохранения.

Сделанные замечания не имеют существенного значения и не влияют на авторские заключения. Что касается дизайна исследования, внутренней логики текста, полученных результатов и сделанных выводов, то работа не вызывает нареканий.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Полученные автором результаты целесообразно использовать в практическом здравоохранении, в деятельности как научно-исследовательских, так и лечебно-профилактических учреждений, а также в программах последипломного обучения в рамках специальности «Онкология».

Полнота изложения результатов диссертационного исследования в опубликованных работах

Разработанные рекомендации апробированы и внедрены в клиническую практику онкологического отделения хирургических методов лечения №5 (онкомамологии) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на Международной конференции «Молекулярная медицина и биобезопасность» (Москва, Россия, 2009 г.), на XVII Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство» (Москва, Россия, 2010 г.), на конференции «Национальные дни лабораторной медицины России — 2010» (Москва, Россия, 2010 г.), на XVIII Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство» (Москва, Россия, 2011 г.), на конгрессе «Национальные дни лабораторной медицины России» (Москва, Россия, 2011 г.), на XIX Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство» (Москва, Россия, 2012 г.), на XX Всероссийской научно-практической конференции «Достижения и перспективы развития лабораторной службы России» (Москва, Россия, 2015 г.), на XIX Форуме «Российский конгресс лабораторной медицины» (Москва, Россия, 2015 г.), на 21th International Charles Heidelberger Symposium (Moscow, Russia, 2016).

По материалам диссертации опубликовано 30 научных работ, в том числе 15 в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России.

Автореферат и опубликованные работы полностью отражают основные положения диссертационной работы.

В плане дискуссии хотелось бы обсудить несколько вопросов:

1) Не пытались ли Вы провести анализ в зависимости от наиболее вероятных сроков возникновения и характера рецидива (местный, отдаленный)?

2) Стадия T1. Не проводили ли Вы отдельный анализ изучаемых параметров внутри этой стадии в зависимости от критерия T?

3) Что за подтип РЭ+РП-Her-2- ?

Заключение

Диссертационная работа Мамедова Ульви Рафаэль оглы «Инсулиноподобные

факторы роста и маркеры опухолевой прогрессии в диагностике и прогнозе раннего рецидива рака молочной железы» является законченным, самостоятельным научно-квалификационным исследованием, выполненным на большом клиническом материале с использованием современных методов анализа и статистической обработки результатов. В ходе исследования сформулированы научные положения, совокупность которых можно квалифицировать, как научное достижение для фундаментальной и клинической онкологии.

Диссертационная работа Мамедова У.Р.о. полностью соответствует требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года №842 (в редакции постановлений Правительства РФ от 21 апреля 2016 г. № 335, от 02 августа 2016 г. № 748, от 29 мая 2017 г. № 650, от 28 августа 2017 г. № 1024 и от 01 октября 2018 г. № 1168), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а её автор заслуживает присуждения искомой ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология.

Официальный оппонент

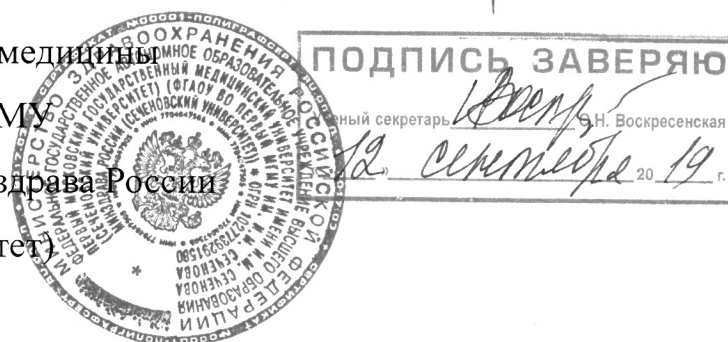
(14.01.12-онкология)

Доктор медицинских наук,
профессор кафедры онкологии

института клинической медицины
ФГАОУ ВО Первый МГМУ
им. И.М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет)



И.В.Высоцкая



ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)
Почтовый адрес 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2 +7 (495) 622-98-28