

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, заведующего отделением онкологии и реконструктивно-пластической хирургии молочной железы и кожи Московского научно-исследовательского онкологического института имени П.А. Герцена – филиала Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России Зикирходжаева Азиза Дильшодовича 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. Последние десятилетия отмечены значительным прогрессом в разработке диагностических и прогностически значимых маркеров при различных злокачественных новообразованиях. В первую очередь это связано с изучением патогенетических и молекулярных механизмов опухолевой прогрессии, инвазии и метастазирования. Однако вплоть до настоящего времени выявляемость опухолей на начальных стадиях остается низкой, а определение оптимальной тактики лечения различных злокачественных опухолей, в том числе рака молочной железы, на I-II стадиях, требует тщательной оценки рисков рецидива и развития возможных осложнений проведенного лечения. Все это объясняет повышение интереса к поиску новых диагностически значимых маркеров, которые можно использовать для раннего выявления рака молочной железы, а также прогностически значимых маркеров, которые могут позволить выбрать или скорректировать тактику лечения. Одними из наиболее перспективных биохимических маркеров, которые относительно легко могут быть определены в рутинных условиях клинической биохимической лаборатории, можно считать маркеры системы инсулиноподобных факторов

роста. 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 фундаментальной и клинической онкологии решается в представленной научной работе.

Научная новизна и практическая значимость работы состоит в том, что автором впервые на обширном клиническом материале исследован комплекс сывороточных маркеров системы инсулиноподобных факторов роста (IGF-I, IGF-II, IGFBP-1, IGFBP-3), а также матриксная металлопротеаза 2 типа (ММП-2) и ИЛ-6, а также маркеров в опухолевой ткани uPA, ММП-2 у женщин с раком молочной железы I-II стадиями, в сравнении с соответствующими показателями у здоровых женщин. Впервые на основании анализа отдаленных результатов лечения (период наблюдения 10 лет) определены пороговые уровни тканевых и сывороточных маркеров, которые характеризуют способность опухоли к прогрессии и являются независимыми факторами, определяющими время и частоту обнаружения раннего рецидива: сывороточные маркеры IGF-I, IGF-II, ММП-2, ИЛ-6, а также тканевые маркеры uPA, ММП-2. Указанные маркеры могут быть использованы для независимого прогнозирования рецидива и корректировки плана лечения пациенток со стадиями I-II рака молочной железы.

Оценка содержания диссертации. 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 — 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.

Первая глава изложена на 34 страницах и представляет собой анализ современной литературы по данной проблеме. Обзор литературы изложен хорошо.

В главе «Материалы и методы» описана характеристика больных, включенных в исследование, приведено краткое описание проведенного лечения, использованных методов лабораторной диагностики, а также статистической обработки полученных данных. Далее в диссертации следуют результаты собственных исследований. Работа состоит из нескольких глав, каждая из которых посвящена определенной проблеме, имеет самостоятельное научное значение и может стать темой отдельной кандидатской диссертации.

Третья глава посвящена изучению системы инсулиноподобных факторов роста и их транспортных белков как сывороточных маркеров. В частности, автором убедительно показана возможность использования IGF-II в качестве диагностического у больных РМЖ стадий I-IIA. Чувствительность маркера составила 77% при специфичности в 94%. Автором доказано, что чувствительность маркера повышается при неблагоприятных клинических факторах и биологических характеристиках опухоли. Определенное практическое применение также может иметь показанное автором изменение уровня IGFBP-3 у пациенток с начальными стадиями РМЖ.

В четвертой главе автор описывает изменение разных тканевых и сывороточных маркеров (uPA, ММП2, ИЛ6, sFas) у больных РМЖ начальных стадий. Представленный материал, безусловно, имеет высокую научную ценность. Следует особо отметить потенциальную диагностическую и прогностическую ценность маркера uPA, показанную автором.

Пятая глава посвящена оценке показателей безрецидивной выживаемости больных раком молочной железы начальных стадий с учетом клинико-

морфологических факторов и уровня биохимических маркеров. Материал, изложенный в главе, имеет сверхвысокую научную ценность, не только из-за большой выборки пациенток (293 больных), но также и благодаря длительному 10-летнему периоду наблюдения за ними. Включает 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. Автором 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, делает акцент на 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.

Далее изложены выводы, которые логически вытекают из представленной работы. Общая оценка диссертационной работы, носит положительный характер. В целом, данная диссертационная работа является серьезным научным трудом, который находится на стыке фундаментальной и клинической онкологии, и вместе с тем имеет четкое прикладное применение. Автореферат и опубликованные работы полностью отражают содержание диссертации.

Принципиальных замечаний по диссертационной работе нет.

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.

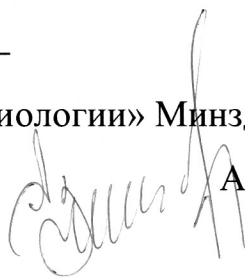
Руководитель отделения онкологии и
реконструктивно-пластической хирургии
молочной железы и кожи

МНИОИ им. П.А. Герцена –

Филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России

д.м.н.

Азиз Дильшодович Зикирходжаев



12 сентября 2019

Адрес: 125284, г. Москва,

2-ой Боткинский пр., д.3

Email:mnioi@mail.ru

Подпись д.м.н. А.Д. Зикирходжаева «заверяю»

Ученый секретарь МНИОИ им. П.А. Герцена-

Филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России

Елена Петровна Жарова

