

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, Портного Сергей Михайловича на диссертацию Ван Шу «Выявление и лечение неэпителиальных злокачественных опухолей молочной железы», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология.

Актуальность темы исследования

Листовидные опухоли и саркомы молочных желез представляют собой довольно редко встречаемую и мало изученную онкологическую патологию. В большинстве случаев данные опухоли практически не диагностируются на ранних стадиях развития, нередко обладают агрессивным течением и плохо поддаются системному лечению.

Учитывая отсутствие патогномичных клинических и лучевых признаков, частота ошибок первичной диагностики при неэпителиальных и фиброэпителиальных опухолях превышает 70%. В большинстве случаев такие ошибки ведут к длительной отсрочке операции или назначению неадекватного объема лечения.

Ведущим методом лечения неэпителиальных опухолей молочной железы является хирургическое вмешательство. Однако четких рекомендаций, касающихся оптимального объема операции при тех или иных морфологических вариантах данных опухолей пока нет. Нередко в одних и тех же ситуациях в некоторых специализированных клиниках предлагают различный объем операции. Кроме того, неэпителиальные и фиброэпителиальные опухоли недостаточно чувствительны к лучевым воздействиям и малочувствительны к системному лечению, что ограничивает возможности их терапии при местно-распространенном или метастатическом процессе. В настоящее время ведется поиск факторов, влияющих на отдаленные результаты при данном виде патологии. Уже изучен ряд факторов риска рецидива, но их прогностическая значимость варьирует от исследования к исследованию. Все это не позволяет выработать стандартную тактику

эффективного лечения неэпителиальных опухолей.

Таким образом, работа Ван Шу, направленная на поиск эффективных методов лучевой диагностики и факторов, влияющих на риск рецидива, является актуальной, так как ее результаты позволят улучшить качество ранней диагностики и оптимизировать тактику хирургического лечения неэпителиальных и фиброэпителиальных опухолей молочной железы.

Научная новизна исследования

На основании анализа эффективности различных методов лучевой диагностики автором впервые доказано, что соноэластография и УЗИ с контрастным усилением позволяет с высокой точностью дифференцировать саркомы и листовидные опухоли от доброкачественных процессов молочной железы. Впервые на российской популяции изучены особенности экспрессии различных иммуногистохимических маркеров при неэпителиальных опухолях, а также оценено их влияние на отдаленные результаты лечения. Кроме того, оценены результаты хирургического лечения, и разработан алгоритм выбора объема операции при указанной патологии.

Значимость полученных результатов для науки и практики

Несомненной практической ценностью обладает, предложенный автором исследования алгоритм лучевой диагностики неэпителиальных опухолей молочной железы, который облегчит выявление указанной патологии на ранней стадии.

Обнаруженная в ходе исследования экспрессия целого спектра иммуногистохимических маркеров, присущих опухолям мягких тканей, может послужить толчком к дальнейшему поиску эффективной таргетной терапии при неэпителиальных опухолях молочной железы.

Немаловажным с практической точки зрения является разработанный автором алгоритм хирургического лечения, который позволит определить оптимальный объем операции индивидуально.

Обоснованность и достоверность полученных результатов и выводов

В работе Ван Шу оценены ретроспективные и проспективные данные, касающиеся анализа лечения 88 больных неэпителиальными и фиброэпителиальными опухолями в ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н.Петрова» МЗ РФ. С точки зрения показателей заболеваемости и возможности достоверно оценить результаты работы представленный материал является существенным и репрезентативным.

Диссертация написана по традиционному плану, изложена на 134 страницах машинописного текста и состоит из введения, 6 глав, выводов, практических рекомендаций, списка литературы и приложения. Работа иллюстрирована 47 рисунками и 22 таблицами. Список литературы включает 147 источников, из них 5 отечественных и 142 иностранных. По теме диссертации опубликовано 6 работ, 3 из которых в рецензируемых научных журналах, рекомендуемых ВАК Министерства образования Российской Федерации.

В обзоре литературы (Глава 1) представлены современные сведения о диагностике и лечении сарком и листовидных опухолей молочной железы. Автор приходит к выводу, что к настоящему моменту диагностика этих опухолей несовершенна, недостаточно чётко выработана лечебная тактика, слабо изучены факторы прогноза.

В главе 2 «Материалы и методы исследования» представлена общая характеристика больных, подробно описаны методы лучевой и патоморфологической диагностики с акцентом на те параметры, которые помогают дифференцировать различные варианты неэпителиальных опухолей; описаны методы лечения больных. Данный раздел позволяет оценить дизайн и план выполненной работы, а также хорошее материальное и техническое обеспечение исследования.

В третьей главе проанализирована эффективность различных методов

лучевой визуализации в диагностике сарком и филоидных опухолей. Автором установлено, что традиционные методы исследования (маммография, УЗИ) сопровождаются высокой частотой ошибочных заключений (приблизительно 70%). Использование же дополнительных методов – соноэластографии и УЗИ с контрастным усилением приводит к более чем двукратному снижению числа ложных ответов. Ван Шу показал, что комплексный анализ качественных и количественных соноэластографических показателей, а также оценка типа кинетических кривых и сосудистого рисунка опухолей позволяют дифференцировать неэпителиальные злокачественные опухоли от фиброаденом и других доброкачественных процессов, что крайне важно с точки зрения ранней диагностики и определения тактики лечения. С практической точки зрения особый интерес представляет разработанный автором алгоритм диагностики неэпителиальных и фиброэпителиальных опухолей, который легко воспроизводим в большинстве специализированных онкологических учреждениях и ряде клинических диагностических центрах.

Особое место в работе занимает анализ патоморфологических характеристик и иммунологических маркеров неэпителиальных опухолей молочной железы. Автором впервые произведена автоматизированная оценка клеточной плотности при различных мезенхимальных опухолях молочной железы. Показатели плотности оказались достоверно выше (практически на 50%) при злокачественных неэпителиальных опухолях, чем при фиброаденомах и доброкачественном варианте листовидной опухоли. Эти данные указывают на возможность использования клеточной плотности в качестве дополнительного параметра в случае сложности дифференциальной диагностики различных морфологических вариантов неэпителиальных опухолей.

Ван Шу проанализировал особенности экспрессии большого количества иммуногистохимических маркеров, которые наиболее характерны для сарком мягких тканей и используются при данной патологии в качестве диагностических маркеров и прогностических факторов. Экспрессия данных

маркеров выявлена и при мезенхимальных опухолях молочной железы. При этом ряд маркеров (десмин, ЕМА, CD117, CD10, S100 и phh3) достоверно чаще регистрировался при злокачественном варианте ФО и при саркомах, чем при других вариантах ФО. Кроме того, наличие десмина и CD117 влияло как на показатели общей, так и безрецидивной выживаемости. Основываясь на результатах данного раздела работы, а также успешном системном лечении ряда мезенхимальных злокачественных опухолей мягких тканей, автор предлагает более детально изучить эффективность цитостатической и таргетной терапии у больных неэпителиальными опухолями молочной железы с учетом экспрессии оцененных в работе иммуногистохимических маркеров.

Кроме того, в этой главе оценены уровни экспрессии маркеров митотической активности Ki67 и phh3. Установлено, что уровни экспрессии указанных маркеров при злокачественном варианте листовидных опухолей достоверно выше, чем при пограничном и доброкачественном вариантах листовидных опухолей. Учитывая низкую экспрессию маркеров при последних вариантах, а также их относительно благоприятное клиническое течение и хорошие отдаленные результаты лечения, автор исследования предложил объединить данные варианты в один – доброкачественный, что вполне логично, т.к. на показатели общей выживаемости влияет только злокачественный вариант листовидных опухолей.

В главах 4 и 5, касающейся хирургического лечения проанализированы потенциальные факторы риска рецидива при неэпителиальных и фиброэпителиальных опухолях. Автором выполнен многофакторный анализ, который показал, что на отдаленные результаты лечения достоверно влияют: ширина резекции и вариант листовидной опухоли. При саркомах на прогноз достоверно влияет только размер опухоли (однофакторный анализ). Остальные параметры оценить при саркомах было сложно из-за морфологической гетерогенности исследуемой группы. В данной главе автор доказывает, что широко применяемая в мире операция в объеме энуклеации, не приемлема при листовидных опухолях, так как частота рецидивов

возрастает вне зависимости от морфологического варианта опухоли. На основании полученных данных автором предложен алгоритм хирургического лечения листовидных опухолей, который построен с учетом возможной ошибки первичной диагностики.

В главе 6 автор дает краткую характеристику выполненной работы, анализирует отдельные фрагменты исследования и сопоставляет их с данными литературы. В главе представлен общий итог работы и результаты многофакторного анализа риска рецидива при листовидных опухолях.

Работа заканчивается шестью выводами, логично вытекающими из основных материалов диссертационного исследования, равно как и приведенные автором практические рекомендации. Алгоритмы диагностики и хирургического лечения неэпителиальных и фиброэпителиальных опухолей следует учитывать при выявлении опухолей молочной железы мезенхимального происхождения.

Достоверность полученных Ван Шу результатов не вызывает сомнений, так как в работе соблюдены все требования, предъявляемые к клиническим исследованиям, выполнена адекватная статистическая обработка данных, набран ретроспективный и проспективный материал, выбраны корректные методики исследования и использованы современные стандарты лечения больных со злокачественными новообразованиями молочной железы.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Результаты данной работы могут применяться в практической работе специализированных онкологических лечебных учреждений при диагностике и лечении больных неэпителиальными опухолями молочной железы, а также могут быть использованы в учебном процессе на кафедрах онкологии ВУЗов.

Результаты исследования внедрены и используются в учебном процессе на кафедре онкологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И. П. Павлова.

Заключение

Диссертационная работа Ван Шу «Выявление и лечение неэпителиальных злокачественных опухолей молочной железы», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение задач, влияющих как на улучшение качества ранней диагностики, так и результатов лечения больных неэпителиальными и фиброэпителиальными опухолями молочной железы.

По своей актуальности, объему проведенного исследования, научной новизне, практической значимости и представленным результатам диссертация полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 (с изменениями от 21.04.2016г., №335), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор Ван Шу, заслуживает присуждения искомой степени по специальности 14.01.12 – онкология.

Врач-онколог Федерального государственного
бюджетного учреждения «Клиническая больница»
Управления делами Президента РФ
доктор медицинских наук

С.М.Портной

Подпись врача-онколога С.М.Портного
удостоверяю

Начальник отдела кадров ФГБУ «Клиническая больница»
Управления делами Президента Российской
Федерации



Е.А. Киселева

«22» сентября 2017 г.

Адрес Федерального государственного бюджетного учреждения
«Клиническая больница» Управления делами Президента Российской
Федерации: Россия, 107150, Москва, ул. Лосиноостровская, 45
Адрес официального сайта: presidentclinic.ru
Эл. адрес: info@presidentclinic.ru
Телефон: +7 (499) 167-01-92