

## ОТЗЫВ

Официального оппонента, главного научного сотрудника отдела клинической радиологии ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М.Гранова» Минздрава России, Заслуженного деятеля науки, доктора медицинских наук, профессора Корытовой Луизы Ибрагимовны на диссертацию Овсянникова Александра Александровича «Клинико-морфологические особенности и лечение больных раком молочной железы с метастазами в кости в зависимости от биологического подтипа опухоли», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12-онкология.

### **Актуальность исследования**

Рак молочной железы (РМЖ) является самым распространенным онкологическим диагнозом у женщин в 140 странах (76%) и самой частой причиной смерти от рака в 101 стране (55%).

Метастазы в кости — это одна из наиболее часто встречаемых локализаций поражения при распространенном РМЖ. Частота костных метастазов при раке молочной железы по различным литературным данным колеблется от 13,5% до 85 %.

Такие клинические проявления костных метастазов, как боль, компрессия спинного мозга, патологические переломы, гиперкальцемия сопровождаются ухудшением как физического так и функционального состояния больного, что значительно снижают их качество жизни.

Таким образом, диссертационное исследование Овсянникова А.А., направленное на определение групп высокого риска возникновения метастатического поражения костей и научного обоснования режимов использования бисфосфонатов, является актуальным, так как его результаты позволят улучшить результаты лечения больных раком молочной железы с метастазами в кости

### **Научная новизна**

В данном исследовании на обширном клиническом материале (11712 больных РМЖ в период наблюдения с 2000 по 2012 гг.) изучены особенности метастатического поражения костей и частота осложнений в зависимости от биологического подтипа рака молочной железы. В целях оценки динамики болевого синдрома и качества жизни в зависимости от времени начала терапии бисфосфонатами в сочетании с ХТ проведено анкетирование больных.

### **Значимость полученных результатов для науки и практики**

Несомненной практической ценностью обладает предложенный автором исследования режим использования бисфосфонатов в лечении пациентов РМЖ с метастазами в кости, который позволяет существенно снизить болевой синдром и улучшить общее состояние здоровья больного.

Обнаруженная в ходе исследования зависимость частоты и вида метастатического поражения костей (изолированного или сочетанного с метастазами в другие органы) от биологического подтипа первичной опухоли рака молочной железы может послужить толчком к дальнейшему поиску методов эффективного прогнозирования развития и течения данного заболевания, а также к поиску более эффективных методов терапии, направленных на максимальную индивидуализацию лечения.

### **Оценка содержания работы**

Диссертация написана по традиционному плану, изложена на 115 страницах машинописи, иллюстрирована 29 таблицами и 24 рисунками и состоит из введения, 4 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Список литературы включает 195 источников из них 78 отечественных и 117 иностранных.

Во *введении* четко обоснована актуальность темы, определены цель, задачи исследования, установлены научная новизна и практическая значимость диссертационной работы.

В *первой главе* диссертации проведен обзор как зарубежной, так и отечественной литературы по проблемам распространенности и клинической значимости метастатические поражения костей при раке молочной железы, осложнений ме-

тастатического поражения костей, установки критериев эффективности лечения рака молочной железы с костными метастазами. Изложены и систематизированы сведения об определении биологических подтипов РМЖ.

Во второй главе «Материалы и методы исследования» представлена общая характеристика больных, подробно описаны методы патоморфологического и гистологического исследования, методы выявления костных метастазов, а также способы исследования уровня качества жизни больных. Изложены методы статистического анализа данных, полученных в ходе исследования. Глава хорошо иллюстрирована фотографиями гистологических и иммуногистохимических препаратов, а также фотографиями диагностического оборудования.

Особый интерес представляет третья глава «Результаты собственных исследований», в которой автор изучил клинико-морфологические характеристики больных РМЖ с метастазами в костях, с распределением таких больных по молекулярно-биологическим подтипам, а также оценил время до метастазирования и общую выживаемость в зависимости от возраста и стадии заболевания.

Проведенный автором анализ показал, что в 63,1% случаев выявлялся инфильтративный протоковый рак, в 11,2% – инфильтративный дольковый рак, особые формы (слизистый, апокриновый и папиллярный) в 3,6% случаев. Изолированное поражение костей скелета наблюдалось в 32% случаев, сочетанное поражение костей и мягких тканей (включая кожу), а также сочетание с висцеральными метастазами – 68%.

Для оценки частоты метастазирования в кости в зависимости от биологического подтипа первичной опухоли 675 больных с определенным биологическим подтипом опухоли автором были распределены в 2 группы: группа с метастазами только в кости и группа сочетанного поражения костей и висцеральных органов и/или мягких тканей. Проведенный анализ выявил значимые различия в распределении по биологическим подтипам больных с изолированным и сочетанным метастазированием в кости ( $\chi^2=15,84$ ;  $p=0,0032$ ). Эти различия обусловлены, в основном, различиями в доле люминального А подтипа при разном характере поражения

Заслуживает особого внимания проведенная автором оценка времени до метастазирования и общей выживаемости при метастатическом поражении костей в зависимости от возраста больного, биологического подтипа рака молочной железы и стадии заболевания. При оценке времени до метастазирования было установлено, что возраст существенно не влияет на время появления метастазов в кости у больных раком молочной железы, при этом полученные данные отражают значимое различие в распределении больных с метастатическим поражением костей в группах с временем до метастазирования от 1 до 3 лет и от 3 до 5 лет по биологическим подтипам ( $\chi^2 = 81,52$ ;  $p < 0,001$ ). Обращает на себя внимание 1,5–2-кратное превышение люминального А и люминального В-HER2«-» биологических подтипов при метастазировании от 3 до 5 лет при сравнении с таковыми при метастазировании на более ранних сроках (при  $p < 0,001$ ). Так же, проведенный анализ выявил высоко значимую сопряженность между временем до метастазирования и стадией заболевания ( $p < 0,001$ ). Так, IV стадия заболевания встречается в среднем в 11,2% случаев, при этом в группе с временем до прогрессирования от одного года до 3 лет таких больных 15,7%, а в группе с временем до прогрессирования более 3 лет – в 6,5 раза меньше (2,4%,  $p < 0,001$ ). Так же установлено, что стадия заболевания на момент постановки диагноза рака молочной железы значимо влияла на функцию выживаемости, так у больных I и IIa стадий у которых в дальнейшем было прогрессирование в кости, выживаемость была достоверно выше, чем при первоначальной III и IV стадиях ( $p < 0,05$ ).

Немаловажным аспектом работы является проведенная автором оценка качества жизни и болевого синдрома при одномоментном назначении химиотерапии и бисфосфонатов и при их последовательном назначении, для чего в зависимости от полученной терапии, больные были распределены на 2 соответствующие группы. Результаты этой оценки так же отражены в третьей главе.

Для оценки качества жизни больных автором использовался Опросник качества жизни, разработанный группой оценки качества жизни (Study Group on

Quality of Life) при Европейской организации лечения и исследования рака - EORTC QLQ-C30 (Quality of Life Questionary Core-30). Для оценки динамики хронического болевого синдрома автором использовалась цифровая рейтинговая шкала (ЦРШ), которая предназначена для определения интенсивности боли.

Проведенная оценка убедительно демонстрирует, что ранняя терапия бисфосфонатами является профилактикой возникновения осложнений, способствует уменьшению болевого синдрома, повышению функциональной независимости пациентов.

В четвертой главе автор дает краткую характеристику выполненной работы, анализирует отдельные фрагменты исследования и сопоставляет их с данными из литературы.

Работа заканчивается шестью выводами, которые логично вытекают из поставленных задач и результатов исследования, равно как и приведенные автором практические рекомендации.

Достоверность полученных Овсянниковым А.А. результатов не вызывает сомнений, так как в работе соблюдены все требования, предъявляемые к клиническим исследованиям, выполнена адекватная статистическая обработка данных.

В целом работа читается легко, выполнена на высоком методическом уровне и направлена на реальную помощь при планировании и проведении лечения больных раком молочной железы с метастазами в кости исходя из клинкоморфологических особенностей и биологического подтипа первичной опухоли. Автореферат соответствует всем положениям диссертации. Основные результаты опубликованы в научных журналах, рекомендованных ВАК.

Встречающиеся отдельные стилистические погрешности не могут в целом изменить положительную оценку диссертации.

На дискуссию выносятся следующие вопросы: 1) идентичность рассматриваемых групп (какие критерии использовались);

2) какова роль лучевой терапии в лечении больных раком молочной железы с метастазами в кости с учетом биологического подтипа опухоли.

## Заключение

Диссертационная работа Овсянникова Александра Александровича «Клинико-морфологические особенности и лечение больных раком молочной железы с метастазами в кости в зависимости от биологического подтипа опухоли», выполненная под научным руководством д.м.н., проф. Э.Э. Топузовым, представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение задач, имеющих существенное значение для теоретической и клинической онкологии.

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 РФ №842 от 24 сентября 2013 г. (с изменениями, внесенными постановлением Правительства РФ от 21.04.2016 г. №335 «О внесении изменений в Положение о присвоении ученых степеней»), предъявляемых к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор Овсянников Александр Александрович, заслуживает присуждения искомой степени по специальности 14.01.12-онкология.

Заслуженный деятель наук РФ, д.м.н., профессор



Л.И. Коротова

Подпись З.д.н, д.м.н., проф. Коротовой Л.И. «ЗАВЕРЯЮ»

Ученый секретарь ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. акад. А.М. Гранова» Министерства здравоохранения Российской Федерации доктор медицинских наук (ул. Ленинградская, д. 70, п. Песочный, 197758, Санкт-Петербург, Россия, тел. (812)5968462, info@rrcrst.ru)

О.А. Бланк

« 29 » \_\_\_\_\_ мая

