

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Э.Л. Нейштадта о диссертации А.В. Владимировой «Цитоморфологическая диагностика рака молочной железы с использованием современных методов цитологического исследования (денситоморфометрия, иммуноцитохимия), представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности онкология (14.02.12)

Актуальность темы диссертации А.В.Владимировой не вызывает сомнений. Это, прежде всего, обусловлено высокой заболеваемостью карциномой молочной железы, показатели которой занимают первое место и достигают 21% всех злокачественных новообразований женского населения России. Не меньшую обеспокоенность вызывают показатели смертности от этого заболевания, которые в структуре смертности женщин от злокачественных новообразований также занимают первое место. Одновременно известно, что единственным реальным путем снижения смертности от рака молочной железы является раннее выявление заболевания, которое может обеспечить своевременное лечение и благоприятный прогноз.

В современной диагностике новообразований молочной железы используется стандартный прием, включающий три метода исследования - физикальный (осмотр, пальпация), лучевой (маммография, УЗИ) и морфологический. Морфологический метод дает наиболее достоверную и точную диагностическую информацию, характеризующую не только первичную карциному, но и состояние регионарных лимфатических узлов. Эта информация имеет решающее значение для планирования лечения и оценки прогноза заболевания. Среди разных морфологических методов диагностики рака молочной железы применяется цитоморфологическая диагностика с использованием тонкоигольной аспирационной биопсии. Этот метод имеет ряд объективных преимуществ. Он безопасен и не вызывает осложнений, может быть использован при первичном обращении к маммологу и позволяет установить диагноз в кратчайшие сроки.

Эффективность цитологической диагностики рака молочной железы достаточно высока, однако показатель чувствительности метода, по данным разных авторов, колеблется от 66 до 99%. Столь широкий диапазон показателей свидетельствует, что цитологический метод исследования имеет ряд ограничений и одновременно возможности для повышения его эффективности. К числу способов повышения эффективности цитологической диагностики рака молочной железы относятся систематические цито- гистологические сопоставления и применение дополнительных современных методов исследования (денситоморфометрии и иммуногистохимии). Именно этим проблемам и посвящена диссертационная работа А.В. Владимировой.

Научная новизна исследования и достоверность полученных данных. А.В.Владиминова предприняла исследование, основная цель которого заключалась в повышении эффективности цитологической диагностики рака молочной железы. Для этого было проведено ретроспективное изучение цитологических препаратов и сопоставление цитологических и гистологических диагнозов. Это позволило оценить основные показатели эффективности цитологического метода в дооперационной диагностике рака молочной железы. По данным автора, чувствительность цитологического исследования оказалась достаточно высока, и составила 99,1%. Однако специфичность цитологического исследования оказалась ниже и составила 93,5%.

Важным результатом диссертационного исследования является тот факт, что автор выявила те патологические процессы молочной железы, которые чаще вызывают трудности при дифференциальной диагностике и при которых чаще могут происходить диагностические ошибки. Так, ложноположительные в отношении карциномы цитологические заключения наиболее часто были выявлены при интраканаликулярной атипической гиперплазии эпителия, реже при фибroadеноме и внутритротоковой папилломе. Ложноотрицательные цитологические заключения были обнаружены при протоковой инвазивной и неинвазивной карциноме, а также при слизистом раке молочной железы.

Не менее важным итогом диссертации является проведенный автором анализ причин возникновения ошибочных цитологических заключений. К числу причин как ложноположительных, так и ложноотрицательных диагнозов А.В.Владимирова относит недостаточный опыт специалиста, производящего исследование. Однако наиболее частой причиной ошибочных диагнозов служит существование патологических процессов, которые автор диссертации относит к категории «истинных серых зон». К этой категории относятся наблюдения, в которых при ретроспективном пересмотре цитологических препаратов не удалось выявить отчетливых микроскопических признаков, позволяющих отнести данный патологический процесс, к группе доброкачественных или злокачественных образований. Известно, что эти признаки основываются на выявлении клеточного и ядерного атипизма, т.е. степени различия формы, величины, степени окраски и других морфологических проявлений. В отдельных случаях цитологические проявления доброкачественных и злокачественных процессов настолько слабо выражены, что их дифференциация существенно затруднена, а иногда невозможна. Знать о существовании такого явления очень важно, так как это определяет границы диагностических возможностей, пределы которых нельзя нарушать. В таких случаях цитологическое заключение не должно быть категоричным и должно быть сформулировано в предположительной форме.

Анализируя собственный материал, автор диссертации исходила из положения, согласно которому несмотря на достаточно высокую эффективность цитологического метода, его точность в дооперационной диагностике рака молочной железе нуждается в повышении. Это обусловлено тем, что диагностика при высокодифференцированных формах рака и ряде доброкачественных пролиферативных процессов трудоемка, а оценка морфологических критериев может быть весьма субъективна. В связи с этим возникает необходимость поиска дополнительных методов исследования, помогающих объективизировать критерии диагностики. Одним из таких современных методов является компьютерная денситоморфометрия – измерение различных параметров клетки с помощью компьютерного анализа микроизображений. Актуальность и научная новизна использования автором диссертации денситоморфометрии обусловлена тем, что этот метод используется недавно и с его помощью показаны некоторые критерии дифференциальной диагностики пограничных процессов, в «серую зону». Однако такие данные подтверждены не всеми исследователями, что определяло актуальность дальнейшего изучения.

Автором диссертационного исследования проделана огромная работа по объективизации цитологических данных при помощи денситоморфометрических измерений. Обследовано 47 пациенток с доброкачественными опухолями, пролиферативными процессами и карциномами молочной железы, у которых измерено 5977 клеточных ядер. Результаты, полученные автором, не подтверждают распространенного представления о последовательном увеличении морфометрических параметров ядер эпителиальных клеток в ряду простая гиперплазия – атипическая

гиперплазия – карцинома *in situ* – инвазивный рак молочной железы. Значительная вариабельность морфометрических и денситометрических показателей, как в разных группах наблюдений, так и в пределах одной группы, в ряде случаев не позволяет четко отнести патологический процесс к доброкачественной или злокачественной диагностической категории. Полученные показатели часто перекрывают друг друга, что незначительно снижает трудности классической цитологической диагностики и обуславливают достоверность и правомерность четвертого пункта выводов диссертации.

Отдельная глава диссертации посвящена возможностям цитологического и иммуноцитохимического исследования регионарных лимфатических узлов при раке молочной железы. Для оценки эффективности цитологической диагностики метастазов было выполнено сопоставление цитологических заключений с результатами гистологического исследования операционного материала. Автором диссертации показана 100% эффективность цитологического метода исследования при диагностике метастазов рака молочной железы в регионарные лимфатические узлы. Столь высокая эффективность, превышающая усредненный аналогичный показатель по данным литературы, объясняется тем обстоятельством, что в диссертационном исследовании в большинстве наблюдений тонкоигольная аспирационная биопсия выполнялась пациенткам с клинически определяемыми метастазами. Этот факт несколько не уменьшает практического значения полученных данных, так как позволяет в случае положительного цитологического заключения избежать выполнения ножевой или трепан биопсии лимфатических узлов и непосредственно приступить к подмышечной лимфаденэктомии. В этой связи важное практическое значение приобретает выявленный автором диссертации факт, утверждающий, что эффективность интраоперационной диагностики метастазов при срочном цитологическом и срочном гистологическом исследовании, практически, была однозначна. При этом автор диссертации объективно, не переоценивая результатов, с полной ответственностью относится к полученным результатам, указывая, что при отрицательном результате тонкоигольной аспирационной биопсии требуется дальнейшая оценка статуса регионарных лимфатических узлов посредством биопсии сигнального лимфатического узла.

Не менее важными представляются полученные автором диссертации данные, свидетельствующие о том, что при выполнении биопсии сигнальных лимфатических узлов параллельно с гистологическим исследованием можно выполнять цитологическое исследование мазков-отпечатков, которое в некоторых наблюдениях позволяет обнаружить малочисленные метастатические опухолевые клетки и мелкие комплексы, не выявленные при срочном гистологическом исследовании.

Несомненным достоинством диссертации А.В.Владимировой является широта методического подхода, включающего ряд современных высокоинформативных приемов – наряду с морфометрическими в работе использованы иммуноцитохимические и иммуногистохимические методы исследования. Выявлена высокая эффективность иммуноцитохимического определения биологических маркеров при раке молочной железы. Совпадение результатов иммуноцитохимического и гистохимического результатов для ER, PR, Ki-67 и HER-2 отмечено в 90%, 81,5%, 88% и 95,3% соответственно. Эти данные имеют важное практическое значение, так как позволяют использовать иммуноцитохимическое исследование в качестве альтернативы иммуногистохимическому методу в тех ситуациях, когда получение материала для гистологического исследования сопряжено с трудностями или невозможно.

В диссертационной работе А.В.Владимировой получены новые данные, использование которых может повысить эффективность цитоморфологической диагностики рака молочной железы. В частности, при помощи объективных

денситоморфометрических методов уточнены критерии дифференциальной диагностики пролиферативных процессов и высокодифференцированных форм рака молочной железы, а также неинвазивных и инвазивных карцином этого органа. Определены возможности и пределы возможностей тонкоигольной аспирационной биопсии в диагностике метастазов рака молочной железы в регионарные лимфатические узлы. Показана возможность и целесообразность, а также определена информативность иммуногистохимических методов для определения прогностических и предиктивных маркеров при исследовании материала тонкоигольной аспирационной биопсии первичного очага, рецидивов и метастазов рака молочной железы.

Диссертация имеет традиционную структуру, хорошо оформлена, содержит прекрасно выполненные наглядные иллюстрации. Она изложена на 107 страницах и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов и списка использованной литературы, который содержит 153 отечественных и зарубежных источника.

Материал, подвергнутый изучению, вполне достаточен для решения поставленных задач (всего изучены результаты цитологической диагностики опухолей молочной железы у 3415 пациентов). Задачи исследования сформулированы четко и конкретно. Методы исследования, примененные в диссертации, адекватны поставленным задачам и достаточно современны. Полученные результаты достоверны и объективны, изложены четко, полно и хорошо проанализированы. Выводы диссертации логически вытекают из анализа собственных данных, хорошо обоснованы и точно сформулированы. Диссертация хорошо иллюстрирована 23 микрофотографиями и 16 таблицами. Автореферат полностью отражает основные положения диссертации. Результаты, полученные автором, опубликованы в 10 печатных работах, из которых 3 работы – в журналах, рекомендованных ВАК, и обсуждены на четырех конференциях. Материалы диссертации, в которой приводятся конкретные рекомендации по повышению эффективности цитологической диагностики рака молочной железы, могут быть использованы в практической деятельности онкологических учреждений.

Автор диссертации выполнила трудоемкое и методически оригинальное научное исследование, в результате которого получены новые данные, имеющие несомненное теоретическое и практическое значение. Высоко оцениваю диссертационную работу А.В.Владимировой и не имею каких-либо принципиальных замечаний.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа А.В.Владимировой «Цитоморфологическая диагностика рака молочной железы с использованием современных методов цитологического исследования (денситоморфометрия, иммуноцитохимия), представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является завершенной научной квалификационной работой, в которой содержится новое решение актуальной медицинской задачи, посвященной повышению эффективности цитологической диагностики рака молочной железы путем проведения цитогистологических сопоставлений и применения дополнительных современных методов исследования. По актуальности темы, высокому методическому уровню, значимости полученных результатов и сделанным выводам диссертация удовлетворяет требованиям п. 9 «Положения ВАК МО России о порядке присуждения ученых степеней», утвержденным Постановлением Правительства РФ № 842 от 24 сентября 2013 года, предъявляемым к

диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология, а её автор квалифицированный врач цитолог и научный работник, достойна присуждения ей ученой степени кандидата медицинских наук

Официальный оппонент:
Доктор медицинских наук,
профессор, врач патологоанатом
Санкт-Петербургского Государственного
Бюджетного учреждения здравоохранения
«Городское патологоанатомическое бюро»

 Э.Л. Нейштадт

Адрес СПб ГБУЗ «Городское патологоанатомическое бюро»:
194354, Санкт-Петербург, Учебный переулок дом 5.
Телефон 510-94-99; e-mail: pab@zdrav.spb.ru

*Подпись врага патологоанатома
СПб ГБУЗ «ГПАБ» Э.Л. Нейштадта*



веряю

*Инициалы ОК: В-Виллимова, Н.Г.
16.11.16г*

В-Виллимова, Н.Г.