

ОТЗЫВ

ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора Черенкова Вячеслава Григорьевича 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

Злокачественные опухоли молочной железы является одной из ведущих проблем в онкологии. Это достаточно гетерогенная группа заболеваний, наибольшую часть из которых занимает рак молочной железы. Благодаря современным программам скрининга и внедрению эффективной системной терапии удалось снизить показатели смертности от данной патологии. Сравнительно небольшую, но значимую с клинической точки зрения долю, занимают неэпителиальные и фиброэпителиальные опухоли молочной железы. К сожалению, диагностические и лечебные возможности при данной патологии пока ограничены.

В первую очередь это связано с отсутствием на ранних стадиях развития этих опухолей характерных клинических и лучевых признаков. В некоторых случаях поначалу бессимптомное течение сменяется достаточно быстрым ростом, что также препятствует ранней диагностике заболевания. При использовании традиционного диагностического алгоритма, включающего маммографию, УЗИ и трепан-биопсию частота ошибок может достигать 70%. При этом гиподиагностика ведет к необоснованному динамическому наблюдению, а гипердиагностика к назначению в ряде случаев неадекватного лечения.

Лечение неэпителиальных и фиброэпителиальных опухолей молочной железы преимущественно хирургическое. Какой объем операции применять в эпоху органосохраняющего лечения при данной патологии пока является предметом дискуссии. Это связано с гетерогенностью этих опухолей и отсутствием четких факторов, влияющих на отдаленные результаты лечения. Кроме того, препятствием к расширению показаний к сохранной хирургии в определенной степени является отсутствие действительно эффективных методов адъювантного лечения. Лучевая терапия эффективна лишь у сравнительно небольшой части больных и не влияет на отдаленную выживаемость. Системное лечение мало изучено при данной патологии, а его эффект наблюдается лишь в отдельных случаях. Пока не определены группы больных, которым показано адъювантное лечение.

Нерешенные вопросы, касающиеся ранней диагностики и эффективного лечения неэпителиальных и фиброэпителиальных опухолей молочной железы и определяют актуальность темы диссертационного исследования Ван Шу, направленного на поиск эффективных методов лучевой диагностики и оптимального лечения указанной группы заболеваний.

Научная новизна исследования

Автором исследования на основании оценки как стандартных, так и новых методов лучевой визуализации впервые представлены данные о высокой эффективности соноэластографии и УЗИ с контрастным усилением в диагностике злокачественных неэпителиальных опухолей молочной железы. Впервые изучены особенности экспрессии иммуногистохимических (ИГХ) маркеров, более характерных для сарком мягких тканей. Кроме того, оценено их влияние на прогноз при фиброэпителиальных опухолях молочной железы. С учетом различных факторов риска, а также экспрессии вышеуказанных ИГХ маркеров проанализированы результаты хирургического лечения.

Практическая значимость результатов исследования

Разработанный автором алгоритм лучевой диагностики позволяет с высокой точностью дифференцировать неэпителиальные и фиброэпителиальные опухоли от доброкачественных новообразований молочной железы. Это позволит избежать длительного наблюдения за больными с ложноотрицательными заключениями.

Выявленная экспрессия прогностически значимых иммуногистохимических маркеров может говорить о необходимости более детального изучения эффективности различных вариантов системного лечения при злокачественных опухолях молочной железы мезенхимальной природы.

Достоверность результатов и выводов диссертационного исследования

В работе представлен тщательный анализ результатов диагностики и лечения ретроспективной и проспективной групп больных. В исследование включено 88 пациенток с неэпителиальными и фиброэпителиальными опухолями молочной железы. Учитывая данные мировой статистики, вышеуказанная цифра является весьма весомой и позволяет получить достоверные результаты.

Необходимо отметить хорошее техническое и материальное обеспечение исследования, что позволило выполнить повторное морфологическое исследование в ретроспективной группе и произвести иммуногистохимическое исследование в обеих группах больных. Кроме того, для сравнительной оценки эффективности различных методов лучевой диагностики всем больным в проспективной группе выполнена

маммография, ультразвуковое исследование, соноэластография и УЗИ с контрастным усилением.

Автором установлено, что использование стандартного алгоритма диагностики, включающего маммографию и УЗИ приводит к ложным заключениям примерно в 70% случаев. Включение в данный алгоритм соноэластографии позволяет снизить число ложных заключений до 30%, а добавление УЗИ с контрастным усилением позволяет избежать ошибочных заключений у большинства больных с подозрением на опухоль фиброэпителиальной и неэпителиальной природы. Автором работы детально изучены качественные и количественные соноэластографические характеристики при каждом виде опухоли. Кроме того, определены типы кинетических кривых и особенности сосудистого рисунка при злокачественных и доброкачественных мезенхимальных опухолях молочной железы. Особый интерес представляет, предложенный автором новый алгоритм диагностики, который поможет выделить как группы больных, нуждающихся в немедленном оперативном вмешательстве, так и группы, которым возможно динамическое наблюдение. Указанный алгоритм прост и может применяться в лечебно-диагностических учреждениях, оснащенных указанной в «материалах и методах» аппаратурой.

Немалое внимание автором работы уделено изучению патоморфологических и иммуногистохимических характеристик неэпителиальных опухолей. В частности, изучена клеточная плотность при доброкачественных и злокачественных мезенхимальных опухолях. Максимально высокие цифры клеточной плотности зарегистрированы при злокачественном варианте филоидной опухоли (ФО) и метапластическом раке. Достоверно ниже данный показатель оказался при доброкачественном варианте ФО и фибroadеномах. Эти данные, несомненно, будут иметь прикладное значение, так как позволяют использовать параметр клеточной плотности в качестве дополнительной опции при проблеме дифференцировки различных вариантов мезенхимальных опухолей.

В этом же разделе работы оценены уровни экспрессии иммуногистохимических маркеров при различных вариантах ФО и саркомах. Ранее данные маркеры в основном использовались с целью диагностики и определения прогноза при саркомах мягких тканей. Автор в своем исследовании использовал те же самые маркеры. В результате выявлены особенности экспрессии данных параметров при различных вариантах мезенхимальных опухолей. Установлено, что при злокачественном варианте ФО и саркомах превалирует (по сравнению с доброкачественным вариантом ФО) несколько маркеров: десмин, ЕМА, CD117, CD10, S100 и pph3. Кроме того, десмин и CD117 оказывают достоверное влияние на отдаленные результаты лечения. Эти результаты указывают на возможность использовать данные маркеры в качестве прогностических, а также говорят о

необходимости более детального изучения эффективности таргетного лечения при мезенхимальных опухолях молочной железы, которое уже широко используется при терапии сарком мягких тканей.

Продолжением данного этапа работы явилась оценка маркеров митотической активности Ki67 и pHH3, т.е. тех маркеров, которые в какой-то степени определяют злокачественный потенциал опухоли. При сопоставлении уровней экспрессии данных маркеров при различных вариантах ФО, они оказались достоверно выше при злокачественном варианте ФО. В то время как уровни экспрессии при пограничном и доброкачественном вариантах были практически идентичными. Учитывая низкий уровень экспрессии указанных маркеров, а также хорошие показатели общей выживаемости при пограничном и доброкачественном вариантах ФО автор предлагает объединить оба варианта в один – доброкачественный. С практической точки зрения в перспективе это может упростить выбор тактики лечения изучаемой группы больных.

Автором тщательно проанализированы результаты хирургического лечения больных неэпителиальными и фиброэпителиальными опухолями. При оценке различных факторов риска рецидива достоверную прогностическую значимость имели только два фактора – ширина резекции и вариант ФО. Наиболее неблагоприятное клиническое течение с точки зрения частоты местных рецидивов и общей выживаемости зарегистрировано при злокачественном варианте ФО и саркомах. При анализе ширины резекции отмечается достоверное нарастание частоты местных рецидивов при выполнении энуклеации, т.е. при позитивных краях резекции. Причем, по данным автора работы, риск рецидива при таком виде лечения высок при любом варианте ФО. Ван Шу делает совершенно справедливое заключение о необходимости при выборе объема операции в т.ч. ориентироваться и на морфологический вариант опухоли. На основании результатов данного фрагмента работы автором разработан алгоритм выбора оптимального объема операции при изучаемой патологии.

В заключении автор обобщает результаты исследования, сопоставляет их с данными литературы и представляет нишу для практического применения полученных результатов.

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 репрезентативный материал, выбраны корректные методики исследования и использованы самые современные стандарты лечения больных со злокачественными опухолями молочной железы.

Выводы диссертации объективны, достоверны и полностью соответствуют главным итогам проведенного исследования. Практические рекомендации и алгоритмы диагностики и лечения в целом вытекают из результатов исследования, отражают содержание выполненной работы и их следует учитывать при лечении больных, которым планируется органосохраняющая операция. В автореферате представлены основные положения диссертации. Результаты работы опубликованы в научной печати, рецензируемой ВАК. Список литературы включает 147 источников (5 работ отечественных и 142 - зарубежных авторов). Работа иллюстрирована 22 таблицами и 47 рисунками.

В целом работа легко читается, выполнена на высоком методическом уровне и нацелена на реальную помощь в планировании объема лечения больных, страдающих злокачественными неэпителиальными и фиброэпителиальными опухолями молочной железы.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Результаты данного исследования должны быть использованы в практической работе специализированных онкологических учреждений при планировании органосохраняющего хирургического лечения больных неэпителиальными опухолями молочной железы, а также могут быть внедрены в учебный процесс на кафедрах онкологии медицинских ВУЗов.

Замечания

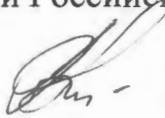
Компрессионная эластография - метод качественной оценки упругих свойств тканей, плотность новообразования путем нажатия на них специальным датчиком УЗИ. По результатам диагностики формируется цветовая картограмма эластичности. Этот метод, начиная с 2006 г применяется в отношении многих опухолей (лимфоузлов, щитовидной и молочной желез), в том числе в России. Исследование позволяет выявлять и дифференцировать на ранней стадии злокачественные и доброкачественные образования, различающиеся в несколько раз своей жесткостью, хотя для неэпителиальных опухолей этот метод не описан. К сожалению, в литературном обзоре и в литературе об этом не упоминается. Этот метод вошел в методические рекомендации «золотой стандарт» диагностики и лечения рака молочной железы (2016). Хотелось, чтобы соискатель дал разъяснение по этому вопросу.

Некоторые орфографические ошибки, опечатки, а также встречающиеся отдельные стилистические погрешности не могут, в целом, изменить положительную оценку диссертации.

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, направленных на улучшение качества диагностики и результатов лечения больных неэпителиальными и фиброэпителиальными злокачественными 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.

Профессор кафедры госпитальной хирургии
по курсу онкологии Института медицинского
образования ФГБОУ ВПО «Новгородский
государственный университет имени
Ярослава Мудрого» Министерства
образования и науки Российской Федерации,
д.м.н., профессор  В.Г. Черенков

Подпись В.Г. Черенков
Заверяю
Зам. начальника
Отдела кадров НовГУ
«__» _____ 20__



Адрес Государственное областное бюджетное учреждение здравоохранения
«Областной клинический онкологический диспансер»: Россия, 173016,
Великий Новгород, улица Ломоносова, дом 27.

Адрес официального сайта: <http://www.novonko.ru/index.php>

Эл. Адрес: nokod@mail.ru

Телефон: 8(8162) 62 -70-62