

«УТВЕРЖДАЮ»

Директор Федерального государственного
бюджетного научного учреждения «Томский
национальный исследовательский медицинский
центр Российской академии наук»
академик РАН, д.м.н, профессор



Е. Л. Чойнзонов

[Handwritten signature]
_____ 2017 года.

ОТЗЫВ

ведущей организации о научно-практической значимости диссертации Ван Шу «Выявление и лечение неэпителиальных злокачественных опухолей молочной железы», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 - онкология

Актуальность темы исследования

Злокачественные опухоли молочной железы по показателям заболеваемости и смертности по-прежнему занимают лидирующие позиции среди всех онкологических заболеваний у женщин. В настоящее время имеются существенные успехи в плане ранней диагностики и лечения рака молочной железы, что позволило снизить смертность от данной патологии во многих странах мира. Однако до сих пор сохраняются проблемы своевременной диагностики и эффективного лечения ряда неэпителиальных и фиброэпителиальных опухолей. Прежде всего это касается филоидных опухолей (ФО) и сарком молочной железы. К сожалению, эта группа заболеваний на ранних стадиях развития не имеет специфических клинических и лучевых признаков, что, как правило, приводит к поздней диагностике и неадекватному лечению с последующим прогрессированием ghjwccf. Кроме этого, не существует четкого алгоритма лечебных мероприятий для злокачественных фиброэпителиальных и неэпителиальных опухолей. В большинстве случаев при этой патологии выполняется

хирургическое лечение. Тем не менее, данные, касающиеся оптимального объема операций при различных вариантах филоидных опухолей и саркомах, достаточно противоречивы. Системное лечение малоэффективно, описаны лишь единичные случаи удовлетворительного ответа на химиотерапию. Часть больных может быть чувствительна к лучевой терапии. Однако к настоящему времени практически не изучены и не систематизированы клинические, морфологические и биологические факторы, позволяющие адекватно диагностировать эти опухоли, а также определять чувствительность и показания к проведению лучевой терапии и системного лечения у больных с неэпителиальными опухолями молочной железы.

С представленных позиций исследование Ван Шу, направленное на изучение эффективности современных методов диагностики, разработку алгоритма раннего выявления и лечения неэпителиальных и фиброэпителиальных опухолей молочной железы является весьма актуальным.

Научная новизна исследования

Автором работы впервые представлены данные об истинной эффективности соноэластографии и ультразвукового исследования с контрастным усилением в диагностике злокачественных опухолей мезенхимального происхождения. На основании этих данных определено место указанных методов в алгоритме диагностики неэпителиальных опухолей. Впервые изучена экспрессия большого спектра характерных для мезенхимальных опухолей иммуногистохимических факторов и выявлено их влияние на отдаленные результаты лечения. Кроме того, изучена эффективность хирургического лечения, что позволило автору предложить алгоритм выбора объема оптимального лечения при ФО и саркомах.

Практическая значимость исследования

Предложенный автором диагностический алгоритм позволяет с высокой точностью дифференцировать злокачественные неэпителиальные и

фиброэпителиальные опухоли от доброкачественных процессов молочной железы, что способствует снижению частоты диагностических ошибок и назначению адекватного своевременного лечения.

Изучение экспрессии ряда иммуногистохимических маркеров позволило говорить об идентичности сарком молочной железы с другими мягкоткаными саркомами и предполагать целесообразность использования у таких пациентов системных методов лечения – химио- и таргетной терапии.

Достоверность результатов исследования

Работа основана на анализе достаточного клинического материала, с учетом редкой частоты встречаемости этой патологии. В исследование включено 88 больных с филоидными опухолями и саркомами. В главе материалы и методы представлен дизайн исследования, который позволяет выделить основные этапы исследования. На первом этапе оценена эффективность различных методов лучевой диагностики. Детально изучены характеристики неэпителиальных опухолей, визуализируемых при соноэластографии и УЗИ с контрастным усилением. На основании проведенного анализа и сопоставления данных, оценены качественные и количественные параметры, характерные для доброкачественных и злокачественных фиброэпителиальных опухолей. Такой методологический подход позволил снизить частоту диагностических ошибок при филоидных опухолях с 70% (66-76%) до 30%. Для сарком ложных заключений зарегистрировано не было. При УЗИ с контрастным усилением определены типы кинетических кривых и сосудистого рисунка, характерные для вышеуказанных опухолей. В случае ФО ошибка была допущена только в 1 из 8 наблюдений. При саркомах ошибок не отмечено. Полученные сведения говорят о серьезных перспективах данного метода и необходимости его дальнейшего изучения для первичной диагностики мезенхимальных опухолей молочной железы. Представленные автором результаты позволили разработать алгоритм диагностических мероприятий для неэпителиальных и фиброэпителиальных опухолей молочной железы, который, несомненно,

имеет существенную практическую значимость, поскольку его использование позволит уменьшить количество диагностических ошибок.

Большой раздел работы посвящен анализу данных патоморфологического и иммуногистохимического исследований. В частности, автором изучена клеточная плотность при различных опухолях мезенхимального происхождения. Были выявлены достоверные отличия в показателях при доброкачественных и злокачественных процессах: минимальная плотность наблюдалась при фиброаденомах (1801), а максимальные значения при злокачественном варианте ФО (более 4000). Эти результаты свидетельствуют о возможности использования уровня клеточной плотности в качестве дополнительного информативного параметра при дифференциальной диагностике доброкачественных и злокачественных неэпителиальных опухолей.

Интересные данные получены автором при оценке экспрессии ряда иммуногистохимических маркеров, которые используются при диагностике сарком мягких тканей. Обнаружено достоверное преобладание таких маркеров как десмин, EMA, CD117, CD10, S100 и rhh3 в мезенхимальном компоненте опухоли при злокачественном варианте ФО, которые наблюдаются также и при других саркомах мягких тканей. Кроме этого, отмечена сопряженность уровня десмина и CD117 с отдаленными результатами лечения, показана ее высокая информативность. Полученные результаты позволяют говорить о целесообразности в дальнейшем изучения эффективности стандартных для сарком мягких тканей системных видов лечения при местно-распространенных и диссеминированных формах ФО.

При изучении особенностей митотической активности Ki67 и rhh3 было показано, что наиболее высокие их значения достоверно чаще наблюдались при злокачественном варианте ФО по сравнению с доброкачественным и пограничным. Это позволило в последующем рассматривать два варианта ФО – доброкачественный и злокачественный. При анализе эффективности хирургического лечения ФО дополнительно

учитывались клинические и иммуногистохимические характеристики изучаемых опухолей. Отмечено, что на отдаленные результаты лечения значимо влияли только два фактора: вариант ФО и объем операции (ширина резекции). Автором убедительно показано, что целесообразно отказаться от такого объема оперативного вмешательства, как энуклеация опухоли, поскольку она сопровождается высокой (более 50%) частотой местных рецидивов при любом варианте ФО. Результаты данного раздела работы Ван Шу легли в основу разработанного алгоритма хирургического лечения ФО.

Достоверность полученных автором данных не вызывает сомнений, так как они базируются на анализе современной литературы, собственных результатах, полученных на репрезентативной выборке больных современными методами исследования и корректной статистической обработке материала. На рисунках и в таблицах представлены основные результаты исследования.

Выводы диссертации объективны, достоверны и полностью соответствуют главным итогам выполненного исследования. Опубликованные научные работы, три из которых представлены в рекомендованных ВАК журналах, и автореферат достаточно полно отражают содержание работы.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Результаты представленного исследования могут быть реализованы в практической работе специализированных онкологических лечебных учреждений при диагностике и планировании хирургического лечения больных с неэпителиальными и фиброэпителиальными опухолями молочной железы, а также могут быть использованы в учебном процессе на кафедрах онкологии ВУЗов.

Замечания

По мере прочтения диссертационной работы появились некоторые вопросы и замечания. Так, автор при изложении материала нередко говорит

о диагностической точности проанализированных методов лучевой диагностики. Однако в тексте самой диссертации не представлены значения, которые действительно характеризуют диагностическую информативность и точность этих методик на основании соотношения ложно-положительных, ложно-отрицательных и истинных ответов. В ряде таблиц и рисунков не указаны значения, отражающие достоверность представленных данных, что в определенной мере затрудняет восприятие материала, особенно в тех таблицах, где приводятся значения большого количества изученных параметров, в частности морфологические показатели. В 3 выводе автор изложил свои мысли относительно целесообразности дальнейшего изучения эффективности системных методов лечения у больных с ФО. На мой взгляд, эти рассуждения было бы более уместно представить в разделе, посвященном обсуждению полученных результатов. Не совсем понятно размещение в приложении диссертации 2-х алгоритмов лечения, представленных под одним названием – «Хирургическое лечение ФО». Очевидно, что полученные в ходе выполнения автором данные, обосновывают использование одного из них. В тексте встречаются стилистические и грамматические ошибки.

Тем не менее, высказанные замечания не являются принципиальными, не умаляют достоинства выполненной работы и не влияют на ее положительную оценку.

Заключение

Таким образом, 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, имеющих существенное значение в плане улучшения качества ранней диагностики 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.

Диссертация Ван Шу «Выявление и лечение неэпителиальных злокачественных опухолей молочной железы» обсуждена на заседании отделения общей онкологии Научно-исследовательского института онкологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук» (протокол № 3 от « 12 » сентября 2017 года).

Заведующая отделением общей онкологии
Научно-исследовательского института
онкологии Томского НИМЦ
д.м.н., профессор

Е.М.Слонимская

Подпись заверяю
Ученый секретарь НИИ онкологии
Томского НИМЦ



Н.Д.Киселева

Федеральное государственное бюджетное научное
Учреждение «Томский национальный исследовательский
медицинский центр Российской академии наук»
Адрес: Россия, 634009, г.Томск, пер. Кооперативный, 5
Тел.: +7(3822)51-10-39, факс: (3822)28-26-76
E-mail: onco@tnimc.ru
Сайт: <http://www.onco.tnimc.ru>