

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА
на диссертационную работу Фесик Евгении Анатольевны «Клинико-морфологическая характеристика билатерального рака молочных желез», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям:
14.01.12 – онкология и 14.03.02 – патологическая анатомия.

Актуальность проблемы

Рак молочной железы до настоящего времени занимает лидирующие позиции по показателям заболеваемости и смертности среди женского населения в мире. Аналогичная ситуация складывается и в Российской Федерации.

Билатеральные опухоли молочных желез встречаются не так часто, как односторонние, по данным разных авторов этот показатель составляет от 1 до 20,0%. При этом анализ выживаемости у таких пациенток нередко свидетельствует о неблагоприятном течении заболевания и высоких показателях смертности. Тем не менее, опухоли, проявляющиеся двухсторонним поражением молочных желез, заслуживают особого внимания и изучения, поскольку имеют ряд особенностей в патогенезе, клиническом течении заболевания и морфологических проявлениях. Данные литературы свидетельствуют о том, что билатеральные опухоли характеризуются определенными биологическими отличиями не только по сравнению с односторонним раком молочной железы, но также и при реализации синхронного или метакронного варианта роста.

Особое значение при билатеральном РМЖ имеет определение параметров, сопряженных с такими формами прогрессии как лимфогенное и гематогенное метастазирование. Эти данные целесообразно учитывать при выборе наиболее адекватной тактики лечения и определении оптимальных сроков динамического наблюдения у данной категории больных. С научной

точки зрения такой подход позволит определить ожидаемый прогноз заболевания и индивидуализировать лечение. Все это свидетельствует об актуальности и практической значимости выполненного исследования.

Научная новизна исследования

Научная новизна исследования, проведенного Фесик Е.А. не вызывает сомнения. Автором убедительно показано, что синхронный и метасинхронный билатеральные раки молочных желез характеризуются более выраженной гетерогенностью морфологического строения по сравнению с односторонним. Отмечено, что синхронный двухсторонний рак в 92% наблюдений представлен люминальным А молекулярно-генетическим типом, в то время как при метасинхронном поражении чаще выявляются трижды негативные (50%) и люминальные В Her2/neu отрицательные опухоли (29%).

Выявлено, что при билатеральных новообразованиях диагностируется большее количество и процент пораженных метастазами лимфоузлов по сравнению с односторонними опухолями. При этом частота гематогенного метастазирования у больных с метасинхронным двухсторонним раком молочных желез оказалась в 2,5 раза выше, чем у пациенток с синхронными опухолями.

Показано, что только у больных с синхронным двухсторонним раком молочных желез, на основании параметров, характеризующих морфологическое строение опухоли, можно предполагать наличие метастатического поражения регионарных лимфатических узлов.

Представлена принципиальная возможность прогнозирования риска развития гематогенного метастазирования у больных с синхронным билатеральным раком молочных желез на основании параметров, характеризующих морфологическое строение опухоли, а у пациенток с метасинхронным двухсторонним поражением на основании параметров, связанных с лимфогенным метастазированием.

Практическая значимость полученных автором результатов

Диссертационная работа Фесик Е.А. имеет несомненную практическую значимость, поскольку позволила сформировать четкое представление о различном биологическом характере билатеральных опухолей молочных желез. Очевидно, что синхронный рак молочных желез характеризуется более благоприятным клиническим течением в связи с меньшей исходной распространенностью процесса (чаще опухоли имеют размер, соответствующий T1) и преобладанием люминального A молекулярно-генетического типа. Метахронные опухоли проявляются более агрессивным клиническим течением, поскольку в 50% наблюдений они представлены трижды негативным молекулярно-генетическим подтипом.

Разработанные математические модели позволяют с высокой степенью достоверности прогнозировать риск развития гематогенного метастазирования у больных с синхронным билатеральным раком молочных желез на основании особенностей морфологического строения опухолевых узлов, а для пациентов с метахронными новообразованиями с учетом выраженности лимфогенного метастазирования.

Основные результаты исследования

Диссертационная работа Е.А.Фесик написана в традиционном стиле, состоит из введения, трех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Работа изложена на 130 страницах машинописного текста, иллюстрирована 19 микрофотографиями и 78 таблицами.

Во «Введении» автор обосновывает актуальность проведенного исследования, формулирует цель и задачи. Научная новизна, практическая значимость и основные положения, выносимые на защиту, сформулированы корректно, четко и не вызывают вопросов.

Первая глава посвящена обзору литературы. Автором проведен глубокий и всесторонний анализ современных данных, касающихся изучаемой проблемы. Подробно рассмотрены эпидемиологические факторы, способствующие развитию синхронного и метакронного рака молочных желез, оценена роль генетических параметров. Представлены особенности клинического течения при билатеральном поражении, современное отношение к временному фактору возникновения второй опухоли, что и предполагает выделение синхронного и метакронного рака молочных желез. Автор также анализирует работы, в которых отражены особенности морфологического строения, экспрессионных характеристик первичной и вторичной опухолей при двустороннем поражении, их сопряженность с лимфогенным и гематогенным метастазированием, отмечая при этом, что подобных исследований в литературе представлено не много и нередко они отражают достаточно противоречивые точки зрения на проблему. Все это в целом, еще раз доказывает актуальность выполненной диссертационной работы. Перечень источников литературы содержит 247 работ, из которых 73 принадлежат отечественным авторам. В большей части это публикации последних лет. Обзор написан хорошим литературным языком и подтверждает, что автор в полной мере владеет ситуацией в отношении изучаемой проблемы.

В главе «Материалы и методы» представлен подробный анализ клинических характеристик и объема проведенного лечения у 600 пациенток, включенных в исследование. Все эти больные проходили комбинированное лечение по поводу рака молочной железы в отделении общей онкологии Томского НИИ онкологии в период с 1983 по 2011 годы. Автором выделены 44 пациентки с билатеральным раком молочных желез, из них по 22 женщины с синхронным и метакронным двусторонним поражением. Следует отметить, что и количество больных и значительные сроки наблюдения, являются достоинством данной работы, повышающим не

только качество проведенного анализа, но и значимость полученных результатов.

Морфологическому исследованию подвергался материал, удаленный во время оперативного вмешательства. Проводилась макроскопическая оценка ткани первичной опухоли, молочной железы вне новообразования (для определения возможного скрытого мультицентрического роста) и всех удаленных лимфоузлов. При наличии инвазивной карциномы неспецифического типа определялась степень злокачественности опухоли. Оценивалось соотношение паренхиматозного и стромального компонентов новообразования. В инфильтративном компоненте выделяли альвеолярные, трабекулярные, тубулярные, солидные структуры и дискретные группы опухолевых клеток. Стромальный компонент опухоли характеризовался по выраженности гиалиноза и воспалительной инфильтрации. В лимфатических узлах определяли наличие метастатического поражения, подсчитывалось количество лимфоузлов с метастазами. Сведения о частоте и сроках гематогенного метастазирования были получены при анализе амбулаторных карт. Математическая обработка полученных результатов исследования проведена с использованием современных статистических программ (Statistica 6.0 for Windows). Применялся дисперсионный анализ, критерий χ^2 , тест Краскела – Уоллиса, Манна – Уитни, для построения математических моделей использовался метод логистической регрессии. Все это определяет достоверность полученных результатов.

Третья глава посвящена представлению собственных результатов. Автором отмечено, что двухсторонние раки молочной железы имеют особенности клинических проявлений. В отличие от односторонних поражений, билатеральные опухоли чаще выявляются у женщин старше 50 лет, но при этом синхронные новообразования характеризовались небольшим до 2 см (T1) размером опухолевых узлов, а при метакронных раках он

варьировал в пределах от 2 до 5 см (T2) и чаще диагностировалась IIIВ стадия заболевания.

При изучении особенностей морфологического строения Е.А.Фесик показано, что независимо от характера поражения, значительная часть опухолей была представлена инвазивной карциномой неспецифического типа: в 100% при синхронных, в 91% – при метакронных двухсторонних новообразованиях и в 94% наблюдений при одностороннем раке молочной железы. Но при этом выявлено, что билатеральные раки отличались более разнообразным строением инфильтративного компонента, в котором чаще присутствовали наименее дифференцированные структуры – дискретно расположенные группы опухолевых клеток и чаще выявлялись опухолевые протоки.

Анализ экспрессионных характеристик билатеральных опухолей позволяет говорить о том, что синхронный рак молочной железы представлен, преимущественно, люминальным А типом опухолей (92%), в то время как для метакронных новообразований был более характерен негативный рецепторный статус и чаще диагностировались опухоли с трижды негативным рецепторным статусом (50%) и люминальный В Her2 негативный подтип (29%). Значимых различий по частоте встречаемости опухолей с позитивным HER2/neu статусом у больных с двухсторонним синхронным и метакронным раком молочных желез выявлено не было. Аналогичные результаты были получены и в отношении показателей пролиферативной активности опухоли.

Исследование особенностей лимфогенного метастазирования при билатеральных опухолях показало, что у больных с синхронными и метакронными новообразованиями среднее количество лимфоузлов с метастазами было значимо большим, чем при одностороннем поражении. Автором получены убедительные данные, свидетельствующие о том, что при синхронном двухстороннем раке молочной железы с наличием

лимфогенных метастазов, в первичной опухоли выявлялся разнообразный по морфологическому строению инфильтративный компонент, в котором насчитывалось 3 и более разных типов структур, часто присутствовали дискретные группы опухолевых клеток, а в строме опухоли отмечалась более выраженная воспалительная инфильтрация. Полученные данные легли в основу построения математической модели для прогнозирования наличия лимфогенных метастазов. Модель имеет высокую степень достоверности ($\chi^2 = 16,3$; $p = 0,002$). Чувствительность ее составила 100%, а специфичность – 83%. Для метакронного рака молочной железы подобного рода модель оказалась неинформативной.

Важными и значимыми представляются результаты, касающиеся гематогенного метастазирования у больных с билатеральными опухолями молочных желез. Оказалось, что наиболее часто гематогенное метастазирование диагностировалось у больных с метакронным поражением – в 32% наблюдений, а при синхронных опухолях этот показатель был значимо ниже и составил 14%.

При прогрессировании двухстороннего синхронного рака отмечалось более мономорфное строение паренхиматозного компонента опухолевого узла. В группе больных с метакронным двухсторонним поражением такой закономерности обнаружено не было.

Для больных с метакронным поражением молочных желез высокий риск гематогенного метастазирования ассоциировался с большим количеством пораженных метастазами лимфатических узлов. Полученные результаты позволили автору построить математические модели для прогнозирования вероятности гематогенного метастазирования при билатеральных раках молочных желез. Так, для пациенток с синхронным двухсторонним раком молочных желез в качестве независимых признаков в модель вошли такие параметры, как: количество разных типов структур в инфильтративном компоненте опухоли, наличие дискретных групп опухолевых клеток в

инфильтративном компоненте, выраженность воспалительной инфильтрации в строме опухолевого узла. Для пациентов с метакронными опухолями прогнозирование риска гематогенного метастазирования оказалось возможным только с учетом выраженности лимфогенного метастазирования. Чувствительность модели составила 100%, а специфичность 78%.

В заключении в сжатом виде представлены основные итоги работы. Диссертация завершается 7 выводами, которые логично вытекают из проделанной работы, полностью соответствуют поставленной цели и задачам исследования и отражают основные полученные результаты. Четко и корректно сформулированы практические рекомендации.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и заключений диссертации

Научные результаты, полученные в ходе выполненного Е.А.Фесик исследования, основаны на анализе большого клинического и морфологического материала. Автором использовался широкий спектр современных статистических методов. Выводы четко сформулированы и полностью соответствуют поставленным задачам. Практические рекомендации носят прикладной характер и доступны для широкого использования в лечебно-практических учреждениях онкологического профиля.

Основные положения и результаты диссертационной работы широко представлены в научной печати и обсуждались на международных, российских и региональных конференциях. Автором опубликовано 9 печатных работ, в том числе 4 – в ведущих рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК.

Рекомендации по использованию материалов диссертационной работы в учебных курсах

Материалы диссертационного исследования могут быть использованы в лекционных материалах для студентов на кафедрах патологической анатомии и онкологии медицинских ВУЗов.

Замечания

В тексте диссертации встречаются единичные орфографические и стилистические ошибки. Работа иллюстрирована 87 таблицами. Их количество можно было бы уменьшить за счет тех, которые не содержат значимых результатов. Однако высказанные замечания не являются принципиальными и не умаляют достоинства выполненного исследования.

Вопросы

1. При анализе метахронных раков исключали ли Вы возможное метастатическое поражение второй молочной железы. Если да, то каким способом?
2. Каким образом Вы проверяли информативность разработанных Вами математических моделей для прогнозирования наличия лимфогенного метастазирования и риска развития гематогенных метастазов?

Заключение

Диссертация Фесик Евгении Анатольевны «Клинико-морфологическая характеристика билатерального рака молочных желез» является самостоятельной законченной научно-квалификационной работой, которая имеет большое научно-практическое значение для онкологии и патологической анатомии.

По актуальности, объему и уровню проведенных исследований, а также значению полученных результатов, выполненная работа соответствует всем требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» Постановления Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 № 842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор Фесик Евгения Анатольевна заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.12 – онкология и 14.03.02 – патологическая анатомия.

Ассистент кафедры онкологии
факультета постдипломного образования
Первого Санкт-Петербургского
государственного медицинского
университета им. акад. И.П. Павлова,
Заведующий I онкологическим
(хирургическим) отделением
СПб ГБУЗ ГКОД, д.м.н.



Манихас А.Г.

Адрес 198255, Санкт-Петербург,
пр. Ветеранов, 56
тел. +7 812 756 99 00
E-mail: amanikhas@yandex.ru



*Подпись руки Манихас Алексея
Георгиевича уполномоченно.*

*Зам. зав. кафе. онко. СПб ГБУЗ
"Городской клинический
онкологический диспансер"*

Александр В.А. Лебедев

3.04.2015г.