

**ОТЗЫВ
ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА**

**профессора кафедры онкологии, радиологии и паллиативной медицины
КГМА - филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, д.м.н., доцента
А.Х. Исмагилова**

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) в 140 странах (76 %) является самым распространенным онкологическим диагнозом у женщин и самой частой причиной смерти от рака в 101 стране (55 %). По данным различных источников наиболее часто встречаемая локализация поражения при распространенном раке молочной железы - это метастазы в кости, которые влекут за собой нарушение скелетной анатомии и функциональности.

Известно, что костные метастазы сопровождаются такими клиническими проявлениями, как боль, компрессия спинного мозга, патологические переломы, гиперкальцемия и являются поводом для ухудшения как физического и функционального состояния больного, так и эмоционального, т.е. существенно снижают функциональную независимость пациентов и, как следствие, их качество жизни.

Таким образом, диссертационное исследование Овсянникова А.А., посвященное выявлению статистически значимых клинико-морфологических факторов, повышающих риск возникновения метастатического поражения костей у больных раком молочной железы, а также научному обоснованию режимов использования бисфосфонатов в сочетании с различными режимами химиотерапии, является весьма актуальным.

Научная новизна

Автором работы на достаточном для статистической обработки клиническом материале (11712 больных РМЖ в период наблюдения с 2000 по 2012 гг.) изучены особенности метастатического поражения костей и частота осложнений в зависимости от различных клинико-морфологических факторов. Проведено анкетирование больных в целях оценки динамики болевого синдрома и качества жизни в зависимости от времени начала терапии бисфосфонатами. Полученные данные также получили адекватную статистическую оценку.

Научно-практическая значимость

Диссертация Овсянникова А.А. имеет высокую научную и практическую значимость. В результате проведенного исследования выявлена зависимость частоты и вида

метастатического поражения костей (изолированного или сочетанного с метастазами в другие органы) от биологического подтипа первичной опухоли рака молочной железы. Установленная зависимость позволит применять более эффективные методы терапии, которые направлены на максимальную индивидуализацию лечения больных.

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, также обладает несомненной практической ценностью.

Достоверность исследования

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, полученных путем анализа первичной медицинской документации.

Оценка содержания работы

Диссертация написана хорошим литературным языком, 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.

Введение традиционно включает краткое обоснование актуальности темы исследования, научную новизну и практическую значимость диссертационной работы. Цель исследования сформулирована четко и согласуется с поставленными задачами. Автор выносит на защиту четыре положения, касающиеся, в том числе, прогностического значения при метастатическом поражении костей биологического подтипа рака молочной железы, целесообразности раннего одновременного применения химиотерапии и бисфосфонатов у больных раком молочной железы с метастазами в кости.

Обзор как зарубежной, так и отечественной литературы проведен в *первой главе* диссертации. Он посвящен проблемам распространенности и клинической значимости метастатического поражения костей при раке молочной железы, осложнений метастатического поражения костей, установки критериев эффективности лечения рака молочной железы с костными метастазами. Сведения об определении подтипов, отражающих патогенетическое разнообразие рака молочной железы и сведения о современном представлении лечения рака молочной железы с метастазами в кости, изложенные и систематизированные в данной главе, создают своеобразный фундамент для понимания дизайна исследования.

Вторая глава «Материалы и методы исследования» содержит общую характеристику больных, описание методов патоморфологического и гистологического исследования, методов выявления костных метастазов, а также способов исследования уровня качества жизни больных. Кроме того, глава содержит описание методов статистического анализа данных, которые автор применял в ходе исследования. Фотографии гистологических и иммуногистохимических препаратов, а так же фотографии диагностического оборудования хорошо иллюстрируют материально-технический уровень проведенного исследования.

Третья глава «Результаты собственных исследований», в которой автор проанализировал и оценил клинико-морфологические характеристики больных РМЖ с метастазами в костях, распределение таких больных по молекулярно-биологическим подтипам, а также время до метастазирования и общую выживаемость в зависимости от возраста, биологического подтипа рака молочной железы и стадии заболевания представляет особый интерес.

В целях выявления клинико-морфологических характеристик больных РМЖ с метастазами в костях автор оценил распределение по стадиям, распределение по гистологическому типу первичной опухоли, а так же по локализации метастатического опухолевого поражения.

Проведенный автором анализ показал, что наиболее часто (в 63,1 % случаев) выявлялся инфильтративный протоковый рак, реже (в 11,2 % случаев) – 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 %.

Установлены значимые различия в распределении по биологическим подтипам больных с изолированным и сочетанным метастазированием в кости ($\chi^2 = 15,84$; $p = 0,0032$). Данный вывод был сделан по итогам оценки частоты метастазирования в кости в зависимости от биологического подтипа первичной опухоли 675 больных, распределенных автором в 2 группы: группа с метастазами только в кости и группа сочетанного поражения костей и висцеральных органов и/или мягких тканей.

Заслуживают особого внимания результаты, полученные автором при оценке времени до метастазирования и общей выживаемости при метастатическом поражении костей в зависимости от возраста больного, биологического подтипа рака молочной железы и стадии заболевания. Так, установлено, что возраст существенно не влияет на время появления метастазов в кости у больных раком молочной железы, при этом выявлено 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 $p < 0,001$). Кроме того, выявлена высокая статистическая зависимость 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 %, $p < 0,001$). Также установлено, что стадия заболевания на момент постановки диагноза рака молочной железы значимо влияла на функцию выживаемости: 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 ($p < 0,05$).

Для проведения оценки качества жизни и болевого синдрома у больных при одномоментном назначении химиотерапии и бисфосфонатов и при их последовательном назначении, результаты которой также отражены в *третьей главе*, 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 Questionnaire Core-30) и цифровая рейтинговая шкала (ЦРШ), которая предназначена для определения интенсивности боли.

Результаты оценки демонстрируют, что ранняя терапия бисфосфонатами является профилактикой возникновения осложнений, способствует уменьшению болевого синдрома, повышению функциональной независимости пациентов.

В *четвертой главе* Овсянников А.А. сопоставляет собственные результаты с данными других авторов, что имеет важное значение для объективности оценки полученных результатов, определения их значимости для клинической практики и выделения перспективных направлений для дальнейших исследований.

Выводы диссертации и практические рекомендации соответствуют поставленным задачам, отражают основные результаты исследования и могут быть использованы учреждениями здравоохранения.

В *автореферате* отражены все разделы и положения диссертации. Основные результаты опубликованы в научных журналах, рекомендованных ВАК.

Работа выполнена на высоком методическом уровне и направлена на реальную помощь при планировании и проведении лечения больных раком молочной железы с метастазами в кости.

Принципиальных замечаний к диссертационной работе нет.

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», 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 присуждении 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 ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 - онкология.

Профессор кафедры онкологии, радиологии и паллиативной медицины

КГМА - филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, д.м.н.,

14.01.17 – хирургия, 14.01.12 – онкология, доцент

Исмагилов Артур Халитович

Подпись профессора кафедры онкологии, радиологии и паллиативной медицины

КГМА - филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, д.м.н., доцента

Исмагилова А. Х. заверяю:

Ученый секретарь Ученого Совета

КГМА - филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО

Минздрава России, к.м.н., доцент

28.05.2018



Ацель Евгения Александровна

Казанская государственная медицинская академия - филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации (КГМА - филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО)

Юридический адрес: 420012, г. Казань, ул. Муштари, д. 11

Фактический адрес: 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 36

Тел/факс: (843) 233-34-88, 233-34-87, 233-34-75, e-mail: ksma.rf@tatar.ru