

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по научной работе ФГБОУ ВО
«Первый Санкт-Петербургский государственный
медицинский университет им. акад. И.П. Павлова»

Министерства здравоохранения
Российской Федерации,

д-р.м.н., профессор, академик РАН

Ю.С. Полушин

2018 г.



ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

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) одно из самых распространенных злокачественных новообразований среди женщин в мире. Известно, что РМЖ с морфологической и молекулярно-генетической точки зрения является гетерогенным заболеванием. На современном этапе на основе оценок молекулярно-биологических свойств выделяют четыре основных подтипа РМЖ опухоли. Эти подтипы различаются по клиническому течению, чувствительности к системным видам лечения и прогнозу, что диктует необходимость индивидуального подхода к планированию лечения.

К сожалению, у части больных даже при изначально I стадии заболевания в те или иные сроки после лечения выявляются отдаленные метастазы. Одной из наиболее частых локализаций метастазов являются кости. Частота их поражения по данным различных авторов колеблется от 13,5% до 85 %.

Для костных метастазов характерны такие клинические проявления, как боль вследствие компрессии спинного мозга и патологических переломов. Метастатическое поражение костей сопровождается ухудшением физического, функционального и эмоционального состояния больного, что приводит к снижению качества жизни и, в конечном итоге, инвалидности.

В результате становится актуальной работа Овсянникова А.А., направленная на определение групп высокого риска возникновения метастатического поражения костей и научного обоснования режимов использования бисфосфонатов.

Научная новизна

Определена группа высокого риска возникновения метастатического поражения костей в зависимости от клинико-морфологических свойств РМЖ и научно обоснованы режимы использования бисфосфонатов.

Научно-практическая значимость

Диссертация Овсянникова А.А. имеет высокую научную и практическую значимость: обнаруженная в ходе исследования зависимость частоты и вида метастатического поражения костей (изолированного или сочетанного с метастазами в другие органы) от биологического подтипа первичной опухоли рака молочной железы открывает возможность более точного прогнозирования развития и течения данного заболевания. Так же несомненной практической ценностью обладает 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. Все это дает основание для применения более эффективных методов терапии, позволяющих максимально индивидуализировать лечение.

Достоверность исследования

Диссертационная работа Овсянникова А.А. основана на анализе достаточного для достижения статистически значимых оценок проспективного материала, включающего данные о 11712 больных раком молочной железы, из которых у 1591 было метастатическое поражение костей. Дизайн исследования понятен, логичен и позволяет произвести правильную оценку влияния биологических подтипов на характер и сроки метастазирования, а также достоверно оценить эффективность и качество жизни больных, подвергшихся лечению по поводу метастатического поражения костей. Необходимо отметить хорошее материальное и детально проработанное методическое обеспечение исследования. Все лечебные и диагностические процедуры, включая иммуногистохимический анализ и оценка качества жизни выполнены на современном высокотехнологическом уровне.

На первом этапе работы оценена частота метастазирования и сроки выявления метастазов в кости в зависимости от биологического подтипа и возраста больных. Автором установлено, что изолированное поражение костей достоверно чаще встречается при Люминальном А подтипе, а также при всех ЭР/ПР-позитивных формах РМЖ. При сочетанном же метастатическом поражении отмечается достоверное снижение числа больных с Люминальным А подтипом и нарастание числа больных с трижды-негативным и HER2-сверхэкспрессирующим подтипами

РМЖ. При оценке времени до метастазирования выявлено достоверное преобладание Люминального А и Люминального В HER2 -негативных подтипов в группе метастазирования от 3 до 5 лет. В то время как в группе метастазирования от 1 до 3 лет отмечена максимальная частота трижды-негативных и HER2-сверхэкспрессирующих подтипов РМЖ. Эти результаты имеют несомненное практическое значение, так как позволяют оптимизировать спектр диагностических процедур в рамках динамического наблюдения, а также прогнозировать течение заболевания.

На втором этапе работы выполнена сравнительная оценка качества жизни больных, подвергшихся либо сочетанной, либо последовательной терапии цитостатиками и бисфосфонатами. Автором использован ряд шкал, позволяющих оценить динамику общего состояния больных и болевого синдрома. В результате исследования получены убедительные данные о преимуществе сочетанного применения химиотерапии и терапии бисфосфонатами. По-видимому, указанный режим будет наиболее эффективным в рамках лечения больных РМЖ с метастазами в кости.

В заключении необходимо отметить, что достоверность полученных автором данных не вызывает сомнений, так как они базируются на анализе современной литературы, собственных результатах, полученных при правильно выбранных методиках исследования (включающих в том числе оценку биологического статуса опухолей на основании исследования иммуногистохимических маркеров) и корректной статистической обработке материала.

Структура и содержание работы

Диссертация изложена на 115 страницах машинописи, иллюстрирована 29 таблицами и 24 рисунками. Работа построена по традиционному плану, 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.

Во *введении* автором раскрыта актуальность исследования. Цель и задачи сформулированы корректно и полностью соответствуют теме работы.

В *первой главе* диссертации проведен обзор и критический анализ как зарубежной, так и отечественной литературы по проблемам распространенности и клинической значимости метастатические поражения костей при раке молочной железы. Так же изложены и систематизированы сведения об определении подтипов, отражающих патогенетическое разнообразие рака молочной железы.

Во *второй главе* «Материалы и методы исследования» представлена общая характеристика больных, включенных в исследование, подробно описаны методы патоморфологического и гистологического исследования, методы выявления костных метастазов, а так же способы

исследования уровня качества жизни больных. Изложены методы статистического анализа данных, полученных в ходе исследования. Глава хорошо иллюстрирована фотографиями гистологических и иммуногистохимических препаратов, а так же фотографиями диагностического оборудования.

В *третьей главе* «Результаты собственных исследований» отражены результаты оценки клинико-морфологических характеристик больных РМЖ с метастазами в костях, оценки распределения таких больных по молекулярно-биологическим подтипам, а так же результаты оценки времени до метастазирования и общей выживаемости в зависимости от возраста, биологического подтипа рака молочной железы и первичной стадии заболевания.

В оценку клинико-морфологических характеристик больных РМЖ с метастазами в костях автор включил оценку распределения по первичным стадиям, распределения по гистологическому типу первичной опухоли, а так же оценку локализации метастатического опухолевого поражения.

Выявлено, что в 63,1% случаев диагностируется инфильтративный протоковый рак, в 11,2% – инфильтративный дольковый рак, особые формы (слизистый, апокриновый и папиллярный) в 3,6% случаев, смешанный рак -2,5% случаев, рак Педжета в 1,2% случаев, в 18,4% случаев тип рака не был уточнен. Изолированное поражение костей скелета наблюдается в 32% случаев, сочетанное поражение костей и мягких тканей (включая кожу), а также сочетание с висцеральными метастазами – 68%. Существуют значимые различия в распределении по биологическим подтипам больных с изолированным и сочетанным метастазированием в кости ($\chi^2=15,84$; $p=0,0032$). Так же установлено, что возраст существенно не влияет на время появления метастазов в кости у больных раком молочной железы, при этом полученные данные отражают 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 ($\chi^2 = 81,52$; $p < 0,001$).

Кроме того, третья глава содержит информацию о результатах оценки качества жизни и болевого синдрома при одномоментном назначении химиотерапии и бисфосфонатов и при их последовательном назначении.

Для оценки качества жизни больных 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). Для оценки динамики хронического болевого синдрома автором использовалась цифровая рейтинговая шкала (ЦРШ), которая предназначена для определения интенсивности боли.

Главный вывод данного фрагмента работы, который несомненно найдет практическое применение заключается в том, что ранняя терапия бисфосфонатами в сочетании с цитостатической терапией является профилактикой возникновения осложнений и улучшает качество жизни больных РМЖ с метастазами в кости.

В *четвертой главе* дана краткая характеристика работы, приведен анализ отдельных фрагментов исследования и сопоставление их с данными из литературы.

Выводы диссертации объективны, достоверны и полностью соотносятся с задачами исследования.

Основные результаты, опубликованные в научных журналах, рекомендованных ВАК, и автореферат достаточно полно отражают содержание диссертации.

Внедрение результатов исследования

Результаты диссертационного исследования используются в практической деятельности консультативной поликлиники и онкологического отделения №10 БУЗ ВО «Воронежский областной клинический онкологический диспансер», онкологического отделения в стационарном подразделении №1 на ст. Воронеж-1 НУЗ «Дорожная клиническая больница на ст. Воронеж-1 ОАО «РЖД», онкологического отделения ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава РФ. Результаты исследования используются в учебных программах на кафедре госпитальной хирургии им В.А. Опеля ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава РФ.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Результаты представленного исследования могут быть использованы в практической деятельности в онкологических отделениях многопрофильных стационаров, поликлиниках, диспансерах при планировании лечения больных РМЖ с метастазами в кости.

Вопрос и замечания. На основании каких критериев больные были распределены на группы одновременного и последовательного назначения химиотерапии и бисфосфонатов?

В ходе изучения работы отмечено, что диссертация написана грамотным языком, хорошо иллюстрирована. Однако некоторые рисунки (диаграммы) сложны для восприятия, так как автором использованы едва различимы оттенки одного цвета. Кроме того, в диаграмму на рис. 6 (автореферат) «Распределение больных с разным временем до метастазирования в зависимости от стадии заболевания» не было необходимости включать IV стадию РМЖ, так как это (несмотря на уточняющую ссылку) противоречит подписи к рисунку. Данные замечания и вопрос не влияют на качество работы и не умоляют положительного мнения о диссертационном исследовании, а являются лишь поводом для дискуссии и дальнейшего научного совершенствования соискателя.

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 законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение задач, имеющих существенное значение для теоретической и клинической онкологии в плане улучшения результатов лечения больных раком молочной железы с метастазами в кости.

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 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 искомой степени по специальности 14.01.12-онкология.

Отзыв обсужден и одобрен на заседании кафедры онкологии ФГБОУ ВО Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова Минздрава России 14 мая 2018 года (Протокол №9).

Профессор кафедры онкологии
ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский
государственный медицинский университет
им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России,
доктор медицинских наук, профессор



(Handwritten signature)

В.Н. Клименко

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Россия, 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8
Телефон: 8(812)338-78-95, E-mail: info@1spbgnu.ru, Сайт: www.1spbgnu.ru/ru/

Подпись руки заверяю: *(Handwritten signature)*
Спец. по кадрам *(Handwritten signature)*