

ОТЗЫВ

Официального оппонента д.м.н. Каримовой Фирузы Нурбадаловны на диссертационную работу к.м.н. Мирзоевой Дилором Сатторовны «Лечение диссеминированного рака молочной железы в Таджикистане», представленную к защите в диссертационный совет БД.КООА - 025 на базе ТГМУ им Абуали ибни Сино на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология.

Актуальность темы. Для практического здравоохранения Таджикистана проблема лечения рака молочной железы приобретает социальное значение. Заболеваемость раком молочной железы в Республике Таджикистан из года в год увеличивается и стабильно занимает первое ранговое место среди злокачественных новообразований у женского населения. По прогнозу, при сохранении имеющихся тенденций, в 2020г. стандартизованный показатель заболеваемости РМЖ может увеличиться до 15,3 на 100 тыс. нас (С.Г. Умарова, 2015). Многолетний опыт крупнейших мировых онкологических центров, достижения в клинической онкологии последних десятилетий, синтез противоопухолевых препаратов с принципиально новыми механизмами действия привели к несомненному прогрессу в лечении диссеминированного РМЖ. Однако, как показали последние исследования, совершенствование лекарственного лечения не сопровождается снижением смертности в популяции от этой патологии. Средняя продолжительность жизни пациенток с момента выявления метастазов по-прежнему не превышает 3-х лет, при этом более 5 лет живут 25-30%, более 10 лет — 10% больных. Медиана выживаемости больных, получавших самое современное лечение, только на 3-4 месяца больше, чем у не леченных больных (Р.В.Орлова, 2019). Таким образом, можно констатировать, что в настоящее время РМЖ на стадии клинической диссеминации остаётся неизлечимым заболеванием. Это означает, что у больной рано или поздно возникнут

клинические проявления прогрессирования опухоли, которые в конце концов станут причиной её смерти.

Кроме этого, малая результативность программ раннего выявления, несвоевременное обращение пациенток к специалисту, диагностические ошибки врачей общего профиля, увеличивают частоту появления диссеминированных форм рака молочной железы. Следует отметить, что особую актуальность, учитывая факт наличия большого количества запущенных форм злокачественных новообразований даже при первичной диагностике, приобретает проблема лечения диссеминированного рака молочной железы (В.П. Харченко, Н.И. Рожковой, 2009). Многие исследователи солидарны в решении, что лечение должно быть направлено на продление достойной жизни больных и носить паллиативный характер (Andreopoulou, E.2008, Bafford A.C. ,2009 Babiera G.V. 2006). Концепция неизлечимости диссеминированного РМЖ в настоящее время определяет выбор тактики лечения этого заболевания, основной целью которого являются максимальное продление жизни и облегчение симптомов болезни.

Соискатель ставит перед собой цель изучить факторы риска развития отдалённых метастазов после ранее проведенного лечения при раке молочной железы, а также оптимизацию и планирование методов лечения диссеминированного рака молочной железы с целью улучшения качества жизни больных.

Учитывая вышеизложенное, следует признать, что тема работы Мирзоевой Д.С., посвященная лечению диссеминированного рака молочной железы в Таджикистане, является весьма актуальной и своевременной.

Научная новизна исследования и полученных результатов.

Автором впервые в Республике Таджикистан на большом клиническом материале одного онкологического учреждения изучены особенности и

закономерности диссеминации рака молочной железы, определены частота и удельный вес метастазов в различных органах, оценена биологическая агрессивность опухолевого процесса путем изучения гормональных рецепторов и онкологических белков Her-2/neu и Ki-67. Проведено клиническое сопоставление и изучение качества жизни больных в зависимости от режимов проводимой терапии, локализации метастазов, даны научно обоснованные рекомендации по паллиативному лечению больных диссеминированным раком молочной железы.

Соискателем предпринята попытка использовать в лечении диссеминированного рака молочной железы отечественные иммуномодулирующие препараты тимоцин, тимофер и тимогар, изучена их роль в контроле болевого синдрома

Задачи, поставленные перед диссертантом, нашли свое конкретное решение с использованием целенаправленных и обоснованных методов исследования. Статистическая обработка клинического материала проведена с применением современных методологий, использованием общепризнанных программ определения достоверности полученных результатов в медицине.

Конкретное участие автора в получение результатов, изложенных в диссертации.

В основу работы положено тщательное клиническое изучение данных о 316 больных диссеминированным раком молочной железы. Для сбора клинического материала диссертантом лично составлены анкеты для больных с диссеминированным раком молочной железы. Сбор клинического материала и составление электронных таблиц Excel проведено лично соискателем. Кроме того, диссертант принимала участие в разработке плана лечебно-диагностических мероприятий, лично проводила курацию больных, самостоятельно производила оперативные вмешательства, участвовала в консилиумах химиотерапевтов, в проведении паллиативной полихимиотерапии, бисфосфонатотерапии, иммунотерапии диссеминированного

рака молочной железы; производила санационные мастэктомии с замещением дефекта кожи торакодорсальным лоскутом в плане паллиативного лечения больных ДРМЖ с обширным поражением кожи.

Объем и структура диссертации.

При изложении материалов работы диссертантом избран стандартный план, применяемый при оформлении диссертационных работ. Текст диссертационной работы и весь иллюстрационный материал изложены на 327 страницах компьютерного текста и состоит из введения, 7 глав, выводов, практических рекомендаций, списка использованной литературы и приложений, иллюстрирована 37 рисунками и 108 таблицами. Указатель использованной литературы содержит 315 источников, из них 190 на русском и 125 -на иностранных языках.

Поставленные задачи определены с учетом намеченной цели и обеспечивают ее достижение, о чем свидетельствует объем клинического материала (316 больных), методы исследования и полученные результаты лечения пациенток.

Диссертационная работа выполнена с соблюдением всех требований ВАК РТ, легко, интересно читается, ее масштабность, информативность, полученные результаты свидетельствуют о том, что работа направлена для решения глобальных проблем в медицине, в частности маммологии, с учетом региональных особенностей Республики Таджикистан.

Степень обоснованности и достоверности основных научных положений, выводов и практических рекомендаций.

Научные положения, выносимые на защиту выводы, практические рекомендации, сформулированные в работе корректны и обоснованы с точки зрения принципов доказательной медицины.

Достаточный объем клинического материала (316 пациенток, с распространенным раком молочной железы получавших стационарное

лечение в отделении маммологии, химиотерапии и радиологическом отделениях Государственного учреждения «Республиканский онкологический научный центр» МЗСЗН РТ и использование современных методов исследования позволили автору получить ряд логично дополняющих друг друга результатов, что несомненно указывает на достоверность полученных результатов.

Научно-практическая значимость результатов исследования.

В стратегии охраны здоровья населения Республики Таджикистан на 2010-2020 гг. данная проблема включена, как одно из приоритетных направлений медицины, таким образом, выполненная диссертационная работа отвечает запросам медицинской науки и практики страны. Работа выполнена в рамках Национальной программы по профилактике, диагностике и лечению злокачественных новообразований в Таджикистане на 2010-2015 гг.

На репрезентативном материале ГУ Республиканского онкологического научного центра Министерства Здравоохранения и Социальной Защиты Населения Республики Таджикистан изучены возможности паллиативного лечения диссеминированного рака молочной железы.

Полученные в исследовании данные позволяют сформулировать стратегию паллиативного лечения пациенток с запущенными формами рака молочной железы. Автор считает, что предложенные методы контроля над иммунной системой пациентов и применение иммуностимуляторов в комплексе с паллиативной химиолучевой терапией значительно улучшают общее состояние больных диссеминированным раком молочной железы и способствует повышению качества жизни. В работе представлена эффективность методов лечения диссеминированного рака молочной железы, изучены влияние гормональных рецепторов, онкологических белков Her-2/neu и Ki-67, проведена сравнительная оценка качества жизни в

зависимости от проведенных режимов лечения и локализации метастазов. Несомненно, представленные данные позволят улучшить качество жизни больных с диссеминированной формой рака молочной железы. Для нашей республики, данная научно-исследовательская работа представляет научный интерес.

Оценка содержания диссертации.

Диссертационная работа написана в традиционном стиле, состоит из введения, 7 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка специальной литературы.

Несмотря на некоторые стилистические, грамматические погрешности и отдельные опечатки работа читается с интересом.

Во «**Введении**» автором обоснована актуальность проблемы, раскрыта цель исследования и определены его задачи. Обозначен поиск новых методологических подходов к лечению диссеминированного рака молочной железы с целью улучшения качества жизни больных.

Глава I посвящена обзору специальной литературы. В обзоре литературы представлен детальный анализ литературных источников, посвященных рассмотрению важнейших аспектов состояния паллиативной помощи больным диссеминированным раком молочной железы, изучению качества жизни данной категории больных, особенностей метастазирования, характеристике методов паллиативной терапии, гормонотерапии, химиотерапии, лучевой терапии и возможности иммунотерапии диссеминированных форм рака молочной железы. Автор проявила умение целенаправленно систематизировать и аргументировать данные литературы, необходимые для решения поставленных задач своего исследования. Литературный обзор написан грамотно, читается легко. Замечаний по этому разделу нет.

Глава II посвящена характеристике клинического материала и изложению методов исследования, применяемых в работе, подробно описаны все методы обследования, проведенного лечения, дана характеристика анализируемого материала

Автором проведен анализ исследования результатов паллиативного лечения 316 больных диссеминированным РМЖ, находящихся на стационарном лечении РОНЦ МЗ РТ в период 2004-2014 гг. Основная масса больных находилась в возрасте 40-49 лет, средний возраст больных составил $47,74 \pm 9,48$ лет.

Большую часть больных составили пациентки с IIIa и IIIb стадиями – 110(34,81%) и 101(31,96%), соответственно; со IIb стадией было 60(18,99%) женщин; с IIIc стадией – 24(7,59%); с IV стадией – 13(4,11%); со IIa – 8(2,53%).

Все больные имели морфологически подтвержденный диагноз: цитологически - 316 (100%) больных и гистологически – 314 (99,37%), получивших в разное время радикальное и паллиативное лечение.

Статистическую обработку клинического материала проводили по программе Microsoft Office Excel согласно процедуре. Достоверность полученных данных определялась с помощью t-критерия Стьюдента. Расчет рангового коэффициента корреляции Спирмена проводили также по программе Microsoft Office Excel согласно процедуре.

Показатели качества жизни оценивали по опроснику EORTCQLQ-C30. Расчет средних баллов проводили в программе Microsoft Office Excel согласно разработанному шаблону. Статистическая обработка клинического материала проведена с применением современных методологий, с использованием общепризнанных программ определения достоверности полученных результатов в медицине.

В III главе «Особенности отдаленного метастазирования рака молочной железы в зависимости от некоторых факторов прогноза» приведены характеристики типов метастазирования при диссеминированном

раке молочной железы. По срокам появления, локализации и количеству отдаленных метастазов после проведенного радикального лечения пациентки распределились следующим образом: до 1 года метастазы проявились у 22 (6,96%) пациенток, от 1-3 лет – у 69 (21,83%); от 3-5 лет – у 184 (58,23%) больных и у 41 (12,97%) женщины- в периоде от 5 до 10 лет. Сроки появления метастазов тесно связаны со стадией заболевания: чем выше стадия, тем раньше наступает генерализация процесса: если у пациенток со IIa стадией клиническая ремиссия в среднем составляла $63,1 \pm 5,5$ месяцев, у больных со IIb – $43,3 \pm 16,2$ месяцев, с IIIa – $42,3 \pm 9,2$ месяцев, с IIIb – $34,7 \pm 13,1$ месяцев, а уже при стадии IIIc срок клинической ремиссии сократился в среднем до $21,5 \pm 11,9$ месяцев.

Наибольшее количество 163 (31,9%) отдалённых метастазов локализовалось в костях скелета, легкие и плевра поражались в 118 (23,09%) случаях, в 105 (20,55%) случаях имелись метастазы в печень, поражение лимфатических узлов было отмечено в 68 (13,3%) случаях, остальные органы и ткани поражались гораздо меньше.

Автором выявлено, что опухоль прогрессирует от низкой к высокой степени злокачественности, а пропорция опухолей высокой степени злокачественности увеличивается с нарастанием размера опухоли, также подтвердили факт, о том, что низкая дифференцировка опухолевых клеток, то есть высокая степень злокачественности (G3), в отличие от умеренной и низкой степени злокачественности (G1 и G2), может привести к ускоренному распространению опухолевого процесса и развитию отдалённых метастазов.

Анализируя частоту, появления отдаленных метастазов в зависимости от стадии РМЖ автор выявила следующую закономерность: наибольшее количество больных, у которых произошла диссеминация процесса, приходилось на изначально более распространенные процессы. Проведенные диссертантом исследования свидетельствуют о высокой эффективности неoadьювантной химиотерапии, как в монорежиме, так и в комбинации с

лучевой терапией в комплексном лечении местно-распространенного и диссеминированного рака молочной железы.

Следующий раздел III главы посвящен анализу результатов иммуногистохимического исследования и было показано у половины (50,68%) исследованных пациенток с ДРМЖ значение Ki-67 достигало 30% и выше (среднее значение составляло $31,25 \pm 4,41\%$), что доказывало наличие агрессивного новообразования и неблагоприятного исхода.

В IV главе «Эффективность проводимого паллиативного лечения в зависимости от некоторых факторов прогноза» автор анализирует эффективность терапии в зависимости от гормонального статуса больных, от локализации и количества метастазов, а так же в зависимости от морфологической структуры опухоли.

В лечении пациенток с костными метастазами автор использовал схемы CPtx (карбоплатин AUC6 или цисплатин $100-150 \text{ мг/м}^2$ + паклитаксел 175 мг/м^2 в/в в день 1 каждые 3 недели), FAC (фторурацил 500 мг/м^2 + доксорубин 50 мг/м^2 + циклофосфамид 500 мг/м^2 , в/в в день 1 каждые 3 недели) AC (доксорубин 60 мг/м^2 + циклофосфамид 600 мг/м^2 , в/в в день 1 каждые 3 недели) с подключением бисфосфонатов (зомета – 4 мг или бонкур – 4 мг, 1 раз в четыре недели), а также по показаниям им проводились лучевая и гормонотерапия. В среднем из 26 пациенток с сохранённой менструальной функцией улучшение отмечалось у 16 (61,5%), длительность этого периода составляла $26,4 \pm 2,9$ месяца. Аналогичные результаты были получены у 21 больной раком молочной железы с одиночными метастазами в печень в менопаузе. Гораздо худшие результаты лечения отмечались у пациенток с одиночными метастазами в легких.

Было показано, что длительность периода улучшения зависела не только от локализации метастазов, но и от количества пораженных ими органов, а также от иммуногистохимического статуса опухоли и гормонального статуса пациентки.

Прослежена зависимость отдаленных результатов лечения от степени выраженности клинического эффекта, лечебного патоморфоза, размеров первичной опухоли и наличия регионарных метастазов. Частота и сроки диссеминации опухолевого процесса также коррелировали с гормональным статусом пациенток, длительность ремиссии после проведенного лечения была выше на $6,6 \pm 0,5$ месяцев у пациенток с сохранённой менструальной функцией по сравнению с таковой у женщин, находящихся в менопаузе. Показано, что по мере возрастания степени злокачественности новообразования сокращается длительность периода улучшения, что непосредственно влияло на качество жизни, но не оказывало значительного влияния на выживаемость.

В V главе диссертации «Иммунотерапия в сочетании с паллиативным лечением диссеминированного рака молочной железы» изучены возможности и эффективность применения отечественного иммуномодулирующего препарата тимоцин в лечении диссеминированного рака молочной железы, проведен анализ эффективности тимоцина в комплексном паллиативном лечении больных, а также изучено влияние иммуномодулирующих препаратов тимоцин, тимофер и тимогар на различные аспекты кроветворения.

Автором показано, что применение иммуномодулирующих препаратов в комплексном паллиативном лечении ДРМЖ способствует нормализации показателей крови. Тимоцин является эффективным стимулятором Т-клеточного иммунитета в процессе лечения ДРМЖ и может применяться в качестве иммуномодулятора у больных в сочетании с проведением паллиативных курсов химиолучевой терапии, а также после проведения паллиативных хирургических вмешательств. Применение тимоцина и тимогара позволяет в наибольшей степени нормализовать изученные показатели крови в процессе паллиативной терапии.

В главе VI «Влияние иммуномодулятора тимоцина на болевой синдром у больных с диссеминированным раком молочной железы» проводится анализ влияния тимоцина на фоне паллиативной химиотерапии и лучевой терапии на снижение степени болевого синдрома. Исследование основано на исследовании уровня эндорфинов в крови. Была обнаружена обратная корреляционная зависимость между содержанием β -эндорфина и уровнем болевого синдрома - чем выше содержание эндорфинов в крови, тем ниже уровень болевого синдрома.

Применение тимоцина (157 мк/мл по 1 мл 1 раз в сутки в течение 10 дней) в сочетании с паллиативной терапией, особенно у пациенток с выраженным болевым синдромом, позволило повысить концентрацию бета-эндорфинов в сыворотке крови и, тем самым, снизить или нивелировать болевой синдром.

В главе VII «Качество жизни больных с диссеминированным раком молочной железы» изучены показатели качества жизни больных диссеминированным раком молочной железы в зависимости от вида проведенного лечения. Для пациентов с ДРМЖ большое значение имеет благополучие в эмоциональной и физической сфере жизни. Именно эти показатели приводят к статистически значимому повышению общего показателя уровня КЖ при проводимой терапии, причем, лучший средний балл отмечен у пациенток в возрасте 50-59 лет.

Применение паллиативной терапии с использованием комбинации таксанов и антибиотиков антрациклинового ряда (ТАС, АРtх), или препаратами платины (СРtх), а также бисфосфонатов приводит к улучшению КЖ у больных ДРМЖ по шкале Карновского до 70-80%. Это обусловлено их высокой эффективностью, различными механизмами воздействия на опухолевую клетку, отсутствием резистентности.

Автореферат содержит краткое изложение основных положений диссертации и полностью соответствует предъявляемым требованиям ВАК РТ.

В работе Мирзоевой Д.С. нет разделов, вызывающих принципиальные замечания.

Научные результаты, полученные автором и включенные в диссертацию полностью отражены в 32 опубликованных работах, 12 из которых – в рецензируемых изданиях, рекомендуемых ВАК РФ, 1 малом патенте на изобретение и 1 рационализаторском предложении.

Принципиальных замечаний по диссертационной работе нет, однако имеет место отдельные стилистические ошибки, повторы, что несколько не умаляет достоинства работы.

Практическая значимость диссертации и использование полученных данных. Докторанту удалось на достаточно большом клиническом материале ГУ РОНЦ МЗСЗН РТ провести анализ закономерностей диссеминации рака молочной железы, что позволяет целенаправленно контролировать течение болезни. Проведение терапии с учетом прогностических факторов является наиболее эффективной и дает возможность выбора наиболее оптимальных методологических подходов к лечению больных диссеминированным раком молочной железы.

Контроль над гормональным статусом опухоли, онкобелками Her-2/neu и Ki-67 обеспечивает высокую достоверность диагностики генерализованных опухолей молочной железы, тем самым улучшает результаты паллиативного лечения.

Назначение иммуномодулирующих препаратов отечественного производства дало возможность проведения курсов химиолучевой терапии без особых осложнений, обеспечив эффективное снятие болевого синдрома у большинства больных.

Широкое внедрение в практику паллиативной помощи, с учетом морфологических, иммунологических, гормональных критериев, прогностических факторов способно обеспечить удовлетворительное качество жизни пациенток и дать обнадеживающие результаты.

В диссертационной работе имеются конкретные рекомендации практическому здравоохранению.

Несмотря на полученные весомые результаты исследования, рекомендую обратить внимание на следующие недостатки:

1. В задачах отдельное место уделяется определению значения эндорфинов, однако в актуальности исследования и литературном обзоре этот вопрос не освещается.
2. Диктуют ли полученные автором результаты необходимость пересмотра традиционных стандартов проведения паллиативной терапии при диссеминированном раке молочной железы?

Заключение

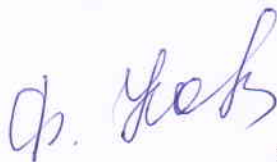
Актуальность, научная новизна, объем и глубина проведенных исследований, современное методическое обеспечение работы, достоверность полученных фактических данных, практическая значимость результатов, полнота изложения материалов диссертации в опубликованных работах, их научная трактовка позволяют заключить, что диссертационная работа Мирзоевой Дилором Сатторовны **«Лечение диссеминированного рака молочной железы в Таджикистане»** является законченным, самостоятельно выполненным научным исследованием, направленным на решение важнейшей проблемы онкологии - паллиативного лечения диссеминированного рака молочной железы, а также улучшения качества жизни больных.

Диссертационная работа Мирзоевой Д.С.. полностью соответствует критериям раздела 10, Пункта 163 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» ВАК при президенте РТ от 26 ноября 2016 года № 505

постановления правительства Республики Таджикистан, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук, а ее автор достойна присуждения степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология.

Официальный оппонент:

доктор медицинских наук,
ассистент кафедры онкологии
и лучевой диагностики
ТГМУ им Абуали ибни Сино



Каримова Ф.Н.

Республика Таджикистан, г. Душанбе, проспект Рудаки 139,
734003, ГОУ «Таджикский государственный медицинский
Университет им. Абуали ибни Сино»
Тел. (+992) 446003619; эл. почта: somona@tajmedun.tj

Подпись Ф.Н Каримовой заверяю:

/ Начальник ОК ТГМУ



Абдуллоев С.М.