

ОТЗЫВ

официального оппонента д.м.н., ассистента кафедры онкологии и лучевой диагностики ТГМУ им Абуали ибни Сино Каримовой Ф. Н. на диссертацию соискателя ГУ Республиканский онкологический научный центр Министерства здравоохранения и социальной защиты населения Республики Таджикистан, Раджабовой Соджидамо Гадомадовны на тему «Лечение рака молочной железы с метастазами в кости: Факторы прогноза» представленную к защите в диссертационный совет БД.КОА - 025 на базе ТГМУ им Абуали ибни Сино по специальности 14.01.12 – Онкология

Актуальность темы исследования

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. Рак молочной железы является одной из основных причин смерти среди онкологических пациенток. На сегодняшний день, в связи с улучшением ранней диагностики заболевания, уровень 5-тилетней выживаемости возрос до 98% при ранних стадиях рака молочной железы (РМЖ), однако, выживаемость снижается до 83% в случае диагностики заболевания на этапе регионарного метастазирования и до 26% при наличии отдаленных метастазов (Поддубная И.В.,2016).

Основной причиной смерти больных РМЖ является метастазирование. Среди всех случаев метастазирования РМЖ наиболее часто поражаются костная ткань. Костные метастазы являются частым осложнением рака, возникающим у больных в поздних стадиях РМЖ (Cook G.L.,2016. Кондратьева А.П.,2004). По данным различных авторов, наиболее часто метастазы в кости при РМЖ обнаруживаются в: поясничных (59%) и грудных (57%) отделах позвоночника, костях таза (49%), ребрах (30%),

бедренных костях (24%), черепа (20%), шейном отделе позвоночника (17%), плечевой кости (13%), и других локализациях (3%). У 20% больных костные метастазы являются единственным проявлением заболевания (Семенов Н.Н., 2011).

В последние годы определилась ясная перспектива в паллиативной терапии пациентов с костными метастазами, особенно остеолитического характера, связанная с использованием бисфосфонатов.

Одной из наиболее важных задач терапии метастатического РМЖ является достижение максимального паллиативного эффекта и улучшение качества жизни, отсрочка насколько возможно, прогрессирования заболевания и смерти, по возможности с минимальным токсическим эффектом (Семиглазова Т.Ю., 2011).

Диссертант ставит перед собой цель усовершенствовать методы лечения диссеминированного рака молочной железы с метастазами в кости с учетом современных тенденций паллиативной терапии

В связи с этим диссертационная работа Раджабовой С.Г. является актуальной, чьи цели и задачи посвящены решению одной из насущных проблем онкологии. Определяющим моментом диссертационной работы является то, что впервые анализ выживаемости, заболеваемости населения РМЖ с метастазами в кости, изучено качество жизни данной категории больных по трем опросникам EORTC по анализу качества жизни. Изучены показатели выживаемости в зависимости от различных факторов.

Научная новизна исследования и полученных результатов

Автором впервые в Республике Таджикистан изучены показатели заболеваемости, выживаемости, и смертности больных раком молочной железы с метастазами в кости, а также, проанализированы частота и сроки возникновения метастазов в кости, после проведенного комплексного и комбинированного лечения рака молочной железы.

С целью комплексного подхода к паллиативной помощи больным РМЖ с метастазами в кости, применялись золедроновая кислота.

Проведена сравнительная оценка качества жизни и выживаемость больных РМЖ МК, получивших комплексную паллиативную помощь, включающую золедроновую кислоту.

На основе проведенного исследования разработан алгоритм комплексного подхода в паллиативной помощи для больных РМЖ МК.

Обоснованность и достоверность полученных результатов

Научные положения выносимые на защиту, выводы, практические рекомендации, сформулированные в работе корректны и обоснованы с точки зрения доказательной медицины. Достаточный объем клинического материала (95 больных раком молочной железы с метастазами в кости) и использование современных методов исследования позволили получить автору ряд логично дополняющих друг друга результатов.

Анализ результатов проведенных методов лечения проведен с использованием статистической обработки рекомендованных МАИР, а достоверность не вызывает сомнений.

Теоретическая и практическая значимость исследования

Соискателю удалось на достаточном клиническом материале ГУ РОНЦ МЗСЗН РТ провести анализ некоторых аспектов заболеваемости раком молочной железы в нашей республике. Изучены факторы прогноза при помощи выявления корреляционных связей, оценены клинко-морфологические особенности рака молочной железы. Полученные результаты исследования позволяют наметить пути оптимизации лечения с учетом особенностей нашего региона.

Полученные результаты внедрены и широко используются в деятельности отделения химиотерапии и паллиативной помощи, маммологии и реконструктивно-пластической хирургии и радиологии.

Полученные результаты исследования могут быть рекомендованы для использования в учебном процессе кафедры онкологии Таджикского государственного медицинского университета имени Абуали ибн Сино, ГОУ «ИПО в СЗ РТ».

Оценка содержания диссертации

Диссертация изложена на 120 страницах машинописного текста и состоит из введения, общей характеристики работы, 4 глав, заключения, выводов и списка литературы. Диссертация иллюстрирована 29 рисунками, 21 таблицами. Указатель литературы включает 199 источника, из них 106 отечественных и 93 иностранных.

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 терапии диссеминированного рака молочной железы с метастазами в кости и улучшения качества жизни.

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 с метастазами в кости, 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 95 больных с верифицированным заболеванием «раком молочной железы» за период с 2004 по 2015 года, у которых в последующем отмечалось генерализация процесса в виде метастазирования в кости. Основная масса больных находилась в возрасте 20-70 лет, средний возраст больных составил 43,8 лет.

Чаще всего встречались инфильтративно - проточный рак молочной железы, который составил 49,5%.

У 60 пациентов оценены биологические свойства опухолей методом иммуногистохимического анализа - РЭ РП HER 2neo Ki 67. Положительные рецепторы эстрогена обнаружены у 43 пациенток, отрицательный рецепторный статус у 17 больных. Прогестероновые рецепторы были положительными в 34 случаях, и отрицательными - в 26 случаях. Гиперэкспрессия онкопротеина HER 2neo зарегистрирована у 8 пациенток, отсутствие гиперэкспрессии отмечалось у 46 больных, сомнительный показатель у 6 пациенток. Повышение индекса пролиферации опухолевых клеток было отмечено у 42 пациенток, и низкая пролиферация - у 18 больных.

Большинство пациенток 61(64,2%), случаев изначально имели IIIa и IIIb стадии заболевания, 23(24,2%) больных обратились в специализированное учреждение, со IIa и IIb стадией РМЖ. 52(54,8%) пациентки получили

комплексную терапию включающую (Операцию+АТГТ +АПХТ +Гормонотерапия); 36(41%) пациентки комбинированное лечение (НПХТ +операция+АПХТ), и симптоматическое лечение получили 7(7,4%) пациентки соответственно, т.к. эти пациентки при первичном обращении имели IV-ю стадию заболевания РМЖ.

Дана оценка информативности различных методов лечения до диссеминации опухолевого процесса в кости. У 66,3% исследованных больных раком молочной железы после проведения комбинированного или комплексного лечения были обнаружены одиночные или множественные метастазы в кости.

Оценка качества жизни больных РМЖ с метастазами в кости осуществлялось с использованием опросников:

EORTC QLQ-C30 (version 3.0), включающая 30 вопросов и состоящая из 5-ти функциональных шкал: 1). Физическая функция (ФФ), 2). Рольевая функция (РФ), 3). Когнитивная функция (КФ), 4). Эмоциональная функция (ЭФ) и 5). Социальная функция (СФ); шкал симптоматики – усталость (У), тошнота/рвота (Т/Р) и боль (Б); шкалы общего статуса здоровья (ОСЗ); 6-ти одиночных пунктов – бессонница (БС), потеря аппетита (ПА), запор (З), понос (П), диспноэ (Д), финансовые трудности (ФТ).

В III главе «Результаты собственных исследований» дан анализ показателей заболеваемости и смертности РМЖ в Республике Таджикистан. Изучение возрастного аспекта в заболеваемости РМЖ за 2004 и 2017 года показало, что наиболее высокие показатели наблюдаются в возрастных группах от 35 до 64 лет, а пик заболеваемости приходится на возраст 45-54 года. Самые высокие показатели смертности от РМЖ отмечены в 2011 (7,8 на 100 тыс. женского населения) и 2016 (7,4 на 100 тыс. женского населения) годах.

В под главе 3.2. «Результаты комплексного и комбинированного лечения больных раком молочной железы, частота и сроки возникновения костных

метастазов» изучены сроки возникновения метастазов после проведенного специального лечения РМЖ, выявлено, что среднее значение последних составило 17,4 мес, и варьировало от 1 мес до 69 мес.

У пациентов получивших комплексную терапию по схеме НАПХТ+операция+АТГТ+АПХТ наиболее часто отмечалось прогрессирование заболевания, которое выражалось в появлении костных метастазов – 25,3% случаев. В 22,1% случаев метастазы в кости возникали у больных получивших терапию по схеме НАТГТ+операция+АПХТ+антиэстрогены (тамоксифен, фарестон).

По мнению многих авторов, важную роль в прогнозе исхода заболевания при РМЖ отводится размеру первичной опухоли, которое может служить прогностическим фактором, так как более половины больных (53,65%) с МК изначально имели размеры злокачественного образования более 5см. А у 40% больных с МК изначально имелось поражение кожи/стенки грудной клетки. Под главы 3.3-3.4 посвящена роли хирургической кастрации в генерализации процесса. Несмотря на то, что согласно данным литературы хирургическая кастрация приводит к увеличению вероятности костных метастазов, по данным проведенным автором исследования можно заключить, что тотальная оварэктомия, имевшая место у 24,2% больных с МК, не являлась прогностическим фактором. Также небыло обнаружено достоверно значимой разницы в показателях динамической выживаемости больных между двумя группами в зависимости от гормонального статуса.

Изучение выживаемости больных РМЖ МК получивших бисфосфонаты, в зависимости от гормонального статуса (сохраненный менструальный цикл, менопауза, после оварэктомии), в месяцах (n=46), показало 63% пациенток с сохраненной менструальной функцией (1 группа) жили 12 месяцев, к 22 месяцам живы были 20%, и лишь 1 пациентка дожила до 60 месяцев.

В группе пациенток находившихся в менопаузальном возрасте 12 месяцев жили 58%, 20 месяцев жили – 25%, и лишь 10% дожили до 78 месяцев.

В группе пациенток, подвергшихся овариэктомии в плане комплексного/комбинированного лечения, год жили 30%, до 18 месяцев не дожила ни одна пациентка. Неблагоприятным фактором прогноза в показателях дожития у данной категории больных являлись множественные метастазы в костях с метастазированием во внутренние органы.

При изучении выживаемости больных РМЖ с МК с момента обращения показатели одногодичной выживаемости в основной группе составили 65%, 3 года прожили 20% больных, пятилетний рубеж пережили 15% исследованных больных. В контрольной группе из 49 больных один год прожили 95,9%, 3 года – 4,1% пациенток, ни одна пациентка не пережила пятилетний рубеж. При изучении выживаемости больных РМЖ с метастазами в кости с момента обнаружения метастазов до последней явки выяснилось, что в основной группе до 12 месяцев прожили 80% больных, в то время как в контрольной группе за данное время умерло 95,9% пациентов. В основной группе до 36 месяцев прожили 20% больных, а в контрольной группе 4,1% пациентов. От 36 до 78 месяцев в основной группе прожили 15% пациенток, тогда как до указанного времени в контрольной группе в ж, Анализ эффективности лечения больных РМЖ с метастазами в кости, по данным данного исследования, показал, что 5-летняя кумулятивная выживаемость в группе больных, получивших бисфосфонаты, составила 15%, в группе больных, не получавших лечение бисфосфонатами, 5-летняя кумулятивная выживаемость была равна 0.

Глава 4 посвящена изучению качества жизни больных раком молочной железы с метастазами в кости в зависимости от проводимой терапии. Проведенный анализ КЖ по трем опросникам EORTC QLQ-C30, QLQ-BREST23, EORTC QLQ-MY20 позволил оценить состояние психоэмоционального, социального и физического функционирования до и после проведенного комплексного паллиативного лечения по поводу РМЖ с МК. При этом до лечения в обеих группах ОСЗ варьировал от 42,0 до 50,0 баллов,

что указывало на неудовлетворительное общее состояние больных. Также, основными жалобами больных до лечения в обеих группах являлись: усталость, бессонница и боль.

В главе «Обсуждение результатов» автор подводит итоги проведенного исследования и формирует основные положения, которые и составляют суть выводов и практических рекомендаций.

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

По теме диссертации опубликовано 8 печатных работ, в том числе 3 статьи в рецензируемых журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Президенте Республики Таджикистан.

Принципиальных замечаний по диссертационной работе нет. Вместе с тем возникает ряд вопросов, на которые необходимо услышать ответы:

1. Диктуют ли полученные автором результаты необходимость пересмотра традиционных стандартов проведения паллиативной терапии при раке молочной железы с метастазами в кости?
2. Использовали ли вы применение биофосфонатов для профилактики развития метастазов в кости?

Заключение

Диссертационная работа Раджабовой Соджидамо Гадомадовны на тему: «Лечение рака молочной железы с метастазами в кости: Факторы прогноза» является самостоятельной, законченной научно-квалифицированной работой, направленной на решение важнейшей проблемы онкологии – лечения рака молочной железы с метастазами в кости.

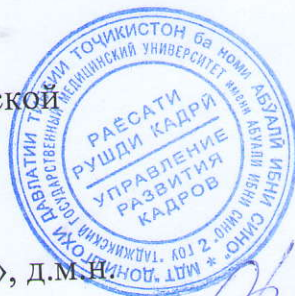
Диссертационная работа Раджабовой Соджидамо Гадомадовны на тему: «Лечение рака молочной железы с метастазами в кости: Факторы прогноза»

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук 14.01.12 – Онкология, является актуальным, законченным, квалифицированным научно-исследовательским трудом, содержащим аргументированные положения, которые соответствуют всем необходимым критериям: актуальности, научной новизне, практической значимости и самостоятельности исследования и оригинальным трудом, содержащим новое решение актуальной проблемы путем усовершенствования и систематизации методов лечения. Задачи, поставленные соискателем полностью решены.

Диссертационная работа полностью соответствует всем 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 кандидата медицинских наук, а ее автор заслуживает искомой ученой степени.

Отзыв на диссертационной работе обсужден и одобрен на заседании кафедры онкологии ГОУ «Таджикской государственной медицинской университет им. Абуали ибни Сино» (Протокол № 1, от 26.08. 2021г).

Ассистент кафедры онкологии и
лучевой диагностики ГОУ «Таджикской
государственной медицинской
университет им. Абуали ибни Сино», д.м.н.



Каримова Ф.Н.

734026, г. Душанбе, пр. Рудаки, 60

Эл. почта: firuza.k@mail.ru

имзoi/подпись	<i>Каримовой Ф.Н.</i>
ТАСДИҚ МЕНАМОЯМ/ЗАВЕРЯЮ САРДОРИ БАХШИ КАДРИИ ҒРК/ НАЧАЛЬНИК ОТДЕЛА КАДРОВ УРК	
07	03 20 21/2

Подпись доктора медицинских наук Ф.Н. Каримова удостоверяю

Учёный секретарь ГОУ «Таджикской

государственной медицинской

университет им. Абуали ибни Сино»

д.м.н. профессор:



Юнусов И.А.