

«УТВЕРЖДАЮ»

Первый заместитель генерального
директора ФГБУ «НМИЦ радиологии»
Минздрава России
профессор РАН, доцент, д.м.н.



А.А. Костин

2019 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Московского научно-исследовательского онкологического института имени П.А. Герцена – филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации на диссертационную работу Мирзоевой Дилором Сатторовны «Лечение диссеминированного рака молочной железы в Таджикистане», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология

Актуальность темы. Рак молочной железы (РМЖ) продолжает оставаться одной из главных причин смертности среди женщин с онкологическими заболеваниями. Выявляемость РМЖ ежегодно в мире составляет около 1 миллиона новых случаев, при этом во многих развитых странах наблюдается тенденция к росту данного заболевания (Давыдов М.И. и соавт., 2016). С 2005 по 2010 гг. прирост абсолютного числа больных составил 13,9% (Аксель, Е.М. и соавт., 2014).

В России, по данным (Каприна А.Д. и соавт., 2017) контингент больных злокачественными новообразованиями в 2017 г. составил 3,0% от общего числа населения, среди которых лидирующие места принадлежали пациентам, страдающим злокачественными новообразованиями молочной железы (18,4%), тела матки (7,1%), предстательной железы (6,1%). По данным этих же исследователей, за 10 лет (2005-2015 гг.) распространенность злокачественных новообразований возросла на 39,8%, что обусловлено, как ростом заболеваемости и выявляемости, так и увеличением выживаемости онкологических больных.

Несмотря на усовершенствование диагностических возможностей, оснащение лечебно-профилактических учреждений высокотехнологичным оборудованием, доля запущенных случаев онкологической патологии, особенно при визуальных опухолях, в

число которых входит и РМЖ (30,0%) остается высокой (Синкина Т.В. и соавт., 2009). Кроме этого, малая результативность программ раннего выявления, не своевременное обращение пациенток к специалисту, диагностические ошибки врачей общего профиля, увеличивают частоту появления диссеминированных форм РМЖ. У половины больных РМЖ, получивших радикальное лечение, рано или поздно возникают отдалённые метастазы, а на этом этапе заболевания излечить уже практически невозможно, в связи с чем, больным проводятся различные варианты паллиативной терапии (Введенская Е.С. и соавт., 2012; Масляков В.В. и соавт., 2015).

Для практического здравоохранения Таджикистана проблема лечения РМЖ приобретает социальное значение, ввиду того, что заболеваемость РМЖ 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, увеличиваться до 15,3 на 100 тыс. (С.Г. Умарова, 2015).

Лечение диссеминированного РМЖ в странах, имеющих низкие показатели экономических ресурсов, к каковым относится Республика Таджикистан, представляет особые сложности и диктует необходимость изыскания схем терапии с учетом соотношения их эффективности и стоимости. Доступность методов лечения и условия его проведения, несомненно, отражаются на исходах заболевания. В настоящее время активно изучаются возможности использования таксанов, цитостатиков, бисфосфонатов в сочетании с лучевой терапией и/или хирургическим лечением, что может повысить эффективность лечения больных диссеминированным РМЖ.

Автором сделана попытка не только оценить результаты доступных методов диагностики и лечения, но и адаптировать их к условиям региона. Результаты лечения максимально приближены к таковым, существующим в клиниках с хорошими ресурсами.

В связи с вышеизложенным, диссертационная работа Мирзоевой Д.С., посвященная лечению диссеминированного РМЖ с учетом экономических особенностей региона, является, несомненно, актуальной, а ее выполнение – своевременным.

Связь с планами соответствующих отраслей науки и народного хозяйства. Автор принимала непосредственное участие в разработке «Национальной программы по профилактике, диагностике и лечению злокачественных новообразований в Республике Таджикистан на 2010-2015 гг.», утвержденной постановлением Правительства Республики Таджикистан за № 587 от 31.10.2009 г. и «Стандартов по предоставлению паллиативной помощи», утвержденных Министерством здравоохранения и социальной защиты населения Республики Таджикистан (приказ № 3-194 от 02.07.2015 г.). Работа выполнена

в рамках данной программы. Данная проблема включена, как одно из приоритетных направлений медицины в стратегию здоровья населения Республики Таджикистан на 2010-2020 гг. Тема диссертации Мирзоевой Д.С. была утверждена на заседании Ученого совета Государственного учреждения «Республиканский онкологический научный центр» Министерства здравоохранения и социальной защиты населения Республики Таджикистан.

Новизна исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации. На большом ретроспективном и проспективном клиническом материале 316 больных диссеминированным РМЖ диссертантом впервые в Республике Таджикистан дан достоверный анализ особенностей и закономерностей диссеминации РМЖ, определены частота и удельный вес метастазов в различные органы, и их влияние на дальнейшее клиническое течение.

Впервые дана оценка эффективности отечественных иммуномодулирующих препаратов в лечении больных диссеминированным РМЖ, изучена их роль в контроле болевого синдрома.

Новым этапом исследования является клиническое сопоставление и изучение качества жизни больных в зависимости от режимов проводимой терапии, локализации метастазов.

Даны научно обоснованные рекомендации по паллиативному лечению больных диссеминированным РМЖ. Проанализированы оптимально адаптированные методологические подходы к терапии с учетом экономических возможностей здравоохранения республики и населения. Проведен тщательный анализ значимости прогностических факторов при терапии диссеминированного РМЖ.

Докторанту удалось на достаточном клиническом материале специализированного онкологического учреждения провести комплексный, систематизированный анализ закономерности диссеминации РМЖ в различные органы и ткани. Полученные результаты о закономерностях диссеминации РМЖ позволяют 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 РМЖ.

Контроль гормонального статуса и онкобелка (HER 2-нео, пролиферативного пула по экспрессии 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.

Особая практическая значимость диссертационной работы заключается в том, что полученные результаты могут быть широко внедрены в практику паллиативной помощи, с учетом морфологических, иммунологических, гормональных критериев, прогностических факторов, что позволит обеспечить выживаемость и удовлетворительное качество жизни.

Значимость для науки и практики полученных результатов. Автором изучен и проанализирован большой объем литературных источников и опыт работы исследователей ближнего и дальнего зарубежья по теме диссертационной работы. Собран клинический материал, разработан кодификатор для больных ДРМЖ, который заполнялся согласно данным амбулаторных карт и историй болезни. Автор лично проводила курацию включенных в исследование больных, самостоятельно производила оперативные вмешательства, участвовала в консилиумах химиотерапевтов, в проведении паллиативной полихимиотерапии, бисфосфонатотерапии, иммунотерапии ДРМЖ. Санационные мастэктомии с замещением дефекта кожи торакодорсальным лоскутом в плане паллиативного лечения больных ДРМЖ производились автором лично. Разработан шаблон для расчета КЖ больных ДРМЖ с применением программы MicrosoftExcel. Проведена статистическая обработка полученных данных.

Для достоверного анализа факторов, способствующих диссеминации опухолевого процесса, прогнозирования исходов заболевания в зависимости от влияния этих факторов, увеличение показателей выживаемости, а также повышение показателей качества жизни больных, докторантом использован клинический материал 316 пациенток, получавших стационарное и амбулаторное лечение в различных отделениях Государственного учреждения «Республиканский онкологический научный центр» МЗ СЗН РТ.

РМЖ свойственна не только высокая частота поражения метастазами, но и обширность распространения их во многие органы и ткани. В исследовании диссертант наглядно показывает вариабельность диссеминирования РМЖ – это головной мозг, лёгкие, плевра, лимфоузлы средостения, контралатеральная молочная железа, печень, яичники, мягкие ткани, кости скелета и т.д.

Больные РМЖ с диссеминацией в один орган составили 36,7%, 58,5% - больные раком молочной железы с диссеминацией в два органа, в три органа имело место у 4,7% пациенток.

Проведен скрупулезный анализ всех прогностически значимых факторов основного заболевания при первичном обращении. У всех пациенток изучены возраст, жалобы, локализация опухоли, ее размер, морфологическое строение, иммуногистохимический статус опухоли, проведенное ранее лечение, результаты всех дополнительных методов исследования, затем проведен тщательный анализ факторов, способствовавших диссеминации опухолевого процесса. Жалобы при повторном обращении, сроки продолжительности клинической ремиссии до диссеминации, паллиативные методы терапии, определялась качество жизни до и после проведенных терапий.

Задачи, поставленные перед диссертантом, нашли свои конкретные решения 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.

Автором установлено, что частота диссеминации РМЖ всё же коррелирует с размерами первичной опухоли, но акцент приходился на регионарное метастазирование. Отдалённые метастазы возникали достоверно чаще у тех женщин, которые имели метастатически пораженные лимфоузлы, соответствующие градации N2-3. Богатство лимфатическими сосудами и разнообразие путей возможного оттока лимфы явилось одним из факторов, способствующих весьма частому метастатическому распространению РМЖ. Немаловажными факторами прогноза диссеминации РМЖ являются степень злокачественности опухоли и степень лечебного патоморфоза. Автором обнаружена отрицательная корреляция между стадией заболевания и степенью злокачественности для G1 и G2, коэффициенты корреляции в этом случае составили, соответственно, $r_s = -0,66$ и $r_s = -0,6$. Но между стадией заболевания и степенью злокачественности G3 была выявлена положительная корреляция с коэффициентом корреляции $r_s = 0,49$.

Таким образом, автор ещё раз подтвердил факт, о том, что низкая дифференцированность опухолевых клеток, то есть высокая степень злокачественности G3, в отличие от умеренной и низкой степени злокачественности G1 и G2, способствует быстрой прогрессии в генерализации опухолевого процесса и тем самым появлению отдалённых метастазов

Наиболее часто отдаленные метастазы наблюдались при I и II степени лечебного патоморфоза, что отмечалось у 198 (90,1%) пациенток. Срок метастазирования составлял от года до 5 лет. При III степени метастазирование имело место у 22 (10,01%) больных, в сроке более 5 лет.

При слабо выраженном лечебном патоморфозе – I степени средний срок метастазирования составил $23,1 \pm 9,34$, при умеренном лечебном патоморфозе - II средний срок составил $34,6 \pm 11,32$, при выраженном лечебном патоморфозе III $52,5 \pm 9,8$ месяцев.

В целом, отмечено, что диссеминация опухолевого процесса раньше и чаще достоверно встречалась при низкой степени лекарственного патоморфоза, а снижение уровня метастазирования происходило по мере повышения степени патоморфоза.

Исследования показали, что у подавляющего большинства пациенток при РМЖ после проведенного первичного комплексного лечения, отдаленное метастазирование имело место при стабилизации опухолевого процесса – у 144 (64,9%) из 222 больных. При получении частичной (лечебного эффекта) регрессии отдаленные метастазы были зафиксированы у 63 (28,4%) пациентов. У 13 (5,9%) больных с полной регрессией первичной опухоли от курсов предоперационного лечения имела место в более поздние сроки диссеминация процесса 2 (1,9%) пациентки не отреагировали на неoadьювантные курсы химиотерапии, опухолевый процесс у этих больных прогрессировал.

В исследованиях автор указывает, что количество позитивных опухолей молочной железы по рецепторам эстрогена [RE] и прогестерона [RP] находится в пределах 49,8-82,3%.

Была отмечена умеренная положительная корреляция между наличием рецепторов эстрогена [RE] и прогестерона [RP]: значение рангового коэффициента Спирмена составляло 0,575.

Что касается экспрессии онкогена Her-2/neu, то его гиперэкспрессия в ткани рака молочной железы обнаруживается у 25-30% больных, и поэтому определение уровня экспрессии этого онкогена считается одним из перспективных прогностических факторов

Автор в исследованиях приводит, что положительными по онкогену Her-2/neu были 50 больных из 221 (22,63%), что согласуется с данными научной литературы. Среднее значение экспрессии этого онкогена, вычисленное по количеству позитивных результатов (++ или +++), составило $0,82 \pm 0,24$. Была обнаружена умеренная корреляция между стадией заболевания по классификации TNM и экспрессией онкогена Her-2/neu: коэффициент корреляции Спирмена был равен 0,4, что подтверждает мнение о том, что экспрессия онкогена Her-2/neu является неблагоприятным прогностическим признаком. Автором были проанализированы результаты иммуногистохимического определения пролиферативного пула опухоли по экспрессии Ki-67. Была обнаружена выраженная положительная корреляция между степенью злокачественности опухоли и Ki-67. Значение рангового коэффициента корреляции Спирмена было равно 0,73.

Доказано комбинация таксанов с антибиотиками антрациклинового ряда или препаратами платины при МРМЖ определялась их самой высокой эффективностью, различными механизмами воздействия на опухолевую клетку, отсутствием резистентности.

Комбинация Доцетаксел + Доксорубицин или Паклитаксел + Доксорубицин имеет частоту лечебного эффекта до 70% по шкале Карновского (исчезают метастазы в печени, легких, болевой синдром в грудной клетке, симптомы удушья, больные начинают легко дышать, прекращаются головные боли, тошнота, рвота, проясняется сознание, и т.д.). Эффективность комбинации Паклитаксел + препараты платины с добавлением биофосфонатов в сочетании с лучевой терапией достигает 80% по шкале Карновского - при метастазах в кости (исчезает болевой синдром, больные способны самостоятельно сидеть, передвигаться, обслуживать себя).

В своей работе автор использовал иммуномодуляторы отечественного производства, до лечения у больных отмечалось снижение Т-клеточного иммунитета, выражающееся в понижении содержания Т-лимфоцитов и Т-хелперов, пониженное содержание нормальных киллерных клеток, а также понижение пролиферации Т-лимфоцитов. После применения тимоцина эти показатели нормализовались, что свидетельствует о стимулирующем влиянии тимоцина на Т-ветвь клеточного иммунитета. Автор ещё раз подтвердил данные литературы о том, что нормализация показателей Т-клеточного иммунитета позволит замедлить развитие метастазов.

Таким образом, тимоцин является эффективным стимулятором Т-клеточного иммунитета при лечении ДРМЖ и может применяться в качестве иммуномодулятора после проведения паллиативных курсов химиолучевой терапии, а также после паллиативных хирургических вмешательств.

Весьма интересным явилось исследование, где автор определяет концентрацию β -эндорфина в крови у больных диссеминированным РМЖ до и после применения иммуномодулятора тимоцин в комплексе паллиативной терапии, влияние его на болевой синдром. До начала лечения с применением тимоцина средний балл болевого синдрома по шкале Вонг-Бакера составил $6,25 \pm 0,43$, по нумерологической шкале – $6,35 \pm 0,44$. Необходимо отметить, что практически во всех случаях оценка пациентками болевого синдрома по обеим шкалам совпадала.

После лечения средний балл болевого синдрома составил по шкале Вонг-Бакера $3,2 \pm 0,62$, по нумерологической шкале – $3,3 \pm 0,63$.

При статистической обработке данных вышеуказанных шкал была обнаружена обратная корреляционная зависимость между содержанием β -эндорфина и уровнем болевого синдрома. Чем выше содержание эндорфинов в крови, тем ниже уровень

интенсивности болевого синдрома. Значение непараметрического рангового коэффициента Спирмена составило -0,83.

Автор своим исследованием доказал, что применение иммуномодулирующего препарата тимоцин больным ДРМЖ с выраженным болевым синдромом позволило повысить концентрацию в крови эндогенного морфина, тем самым, снизить и контролировать боль и оказать влияние на улучшение качества жизни пациенток.

Рекомендации по использованию результатов и выводов. Практические рекомендации, предложенные в работе можно использовать при разработке обследования и лечения пациенток с диссеминированными формами РМЖ с учетом сегодняшних реалий кризиса, глобального перераспределения ресурсов.

Рекомендации по использованию материалов диссертации в учебных курсах. Материалы диссертации Мирзоевой Д.С. использованы в учебных курсах при подготовке врачей онкологов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Мирзоевой Дилором Сатторовны «Лечение диссеминированного рака молочной железы в Таджикистане» является самостоятельным, законченным научным трудом, в котором, на основании выполненных автором исследований, разработаны теоретические положения и практические рекомендации, совокупность которых можно квалифицировать как научное достижение в клинической онкологии. Методологический подход, уровень и объем проведенных исследований достаточны. По материалам диссертации опубликовано 32 научных работ, 12 из которых опубликованы в рецензируемых изданиях из перечня ВАК РФ и ВАК при президенте Таджикистана, рекомендованного для публикации материалов диссертационных работ. Имеется 1 малый патент на изобретение (№ТJ 750 от 28.05.2015 г.) и 1 рационализаторское предложение (№3137R439 от 06.02.2017 г., выданный ГУ РОНЦ МЗ и СЗН РТ). Научные работы, опубликованные по теме диссертации, автореферат полностью отражают основные положения диссертационной работы. Представленная диссертационная работа Мирзоевой Д.С. по новизне и объему исследований, теоретическому и практическому значению диссертация соответствует требованиям раздела 10 пункта 163 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» ВАК при Президенте РТ от 26 ноября 2016 года №505 постановления Правительства Таджикистана, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.12 -онкология.

Материалы диссертационного исследования Мирзоевой Дилором Сатторовны, автореферат и опубликованные работы рассмотрены, обсуждены и одобрены на совместном заседании отделения реконструктивно-пластической хирургии молочной железы и кожи, отдела лекарственного лечения опухолей Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена-филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России 02.08.2019 г., протокол №9 «___» _____ 2019 г.

Председатель ученого
Совета Московского научно-исследовательского
Онкологического института им. П.А. Герцена-
филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России

д.м.н., профессор

 А.А. Костин

Эксперт. Исполняющий обязанности руководителя
Отделения онкологии и
реконструктивно-пластической хирургии
молочной железы и кожи,

МНИОИ им. П.А. Герцена-
филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии»
Минздрава России,

д.м.н.

 Э.К.Сарибекян

Подписи А.А. Костина и Э.К.Сарибекян

«ЗАВЕРЯЮ»

Ученый секретарь МНИОИ им. П.А. Герцена-
филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии»
Минздрава России,

  Е.П. Жарова