

«УТВЕРЖДАЮ»

Директор ГУ «РОНЦ» МЗСЗН РТ,  
доктор медицинских наук



*[Signature]*  
Хусейнзода З.Х.

«17» июня 2019 года

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ученого совета Государственного учреждения «Республиканский онкологический научный центр» Министерства здравоохранения и социальной защиты населения Республики Таджикистан о диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук соискатели ГУ «Республиканский онкологический научный центр» МЗСЗН РТ Раджабовой Соджидамо Гадомадовны на тему: «Лечение больных раком молочной железы с метастазами в кости: клиника, диагностика, факторы прогноза» специальности 14.01.12 - Онкология

Диссертация «Лечение больных раком молочной железы с метастазами в кости: клиника, диагностика, факторы прогноза» выполнена в Государственном учреждении «Республиканский онкологический научный центр» Министерства здравоохранения и социальной защиты населения Республики Таджикистан (ГУ «РОНЦ» МЗ СЗН РТ).

В период подготовки диссертации и по настоящее время соискатель Государственного учреждения «Республиканский онкологический научный центр» Министерства здравоохранения и социальной защиты населения Республики Таджикистан Раджабова Соджидамо Гадомадовна работает в том же учреждении в отделении маммологии и реконструктивно-восстановительной хирургии.

Раджабова С.Г. в 2008 году с отличием окончила Таджикский государственный медицинский университет имени Абуали ибни Сино по специальности «Лечебное дело», и в 2008 году прошла субординатуру по специальности «онколог» на базе кафедры онкологии Таджикского государственного медицинского университета имени Абуали ибни Сино. В 2008-2010 годах прошла магистратуру на кафедре онкологии Таджикского государственного медицинского университета имени Абуали ибни Сино. В 2010 году после успешной защиты дипломной работы получила диплом «магистр онколог». В 2011 году после успешной сдачи вступительных экзаменов была зачислена в аспирантуру в ГУ «РОНЦ» МЗ и СЗН РТ.

Справка о сдаче кандидатских экзаменов выдано ГОУ «Институт последипломного образования в сфере здравоохранения Республики Таджикистан» от 02.04.2019 года (исх. № 37).

Научный руководитель - доктор медицинских наук, Юлдошев Равшан Захидович является ведущим научным сотрудником ГУ «Республиканский онкологический научный центр» МЗ и СЗН РТ, совмещает работу на кафедре онкологии и лучевой диагностики Таджикского государственного



медицинского университета имени Абуали ибни Сино в качестве исполняющего обязанности заведующего кафедрой.

По результатам рассмотрения диссертации «Лечение больных раком молочной железы с метастазами в кости: клиника, диагностика, факторы прогноза» принято следующее заключение:

**Актуальность.** По данным статистики последних лет, несмотря на совершенствование методов диагностики и лечения рака молочной железы (РМЖ) с метастазами в кости (МК), в настоящее время нельзя говорить о значительном прогрессе в снижении смертности от данного заболевания, как в России, так и в большинстве развитых стран мира (В.Ф. Семиглазов, и др., 2007; К.В. Поляков, 2006; R.E. Coleman, 2006.).

Пик заболеваемости раком молочной железы приходится на женщин в возрасте 50-60 лет, хотя процесс имеет тенденцию к омоложению, о чём свидетельствуют данные статистического анализа (Л.М. Берштейн, 2000, 2001). По данным некоторых авторов уровень заболеваемости РМЖ с каждым годом неуклонно возрастает на 1-2% (U. Dafni et al., 2010; M. Lichinitser, N. Semenov, 2007).

По данным Центра медицинской статистики и информации при Министерстве здравоохранения и социальной защиты населения Республики Таджикистан (МЗ СЗН РТ) в период 2002-2016 гг. зарегистрировано в общей сложности 5044 впервые выявленных случаев РМЖ, из них каждая четвертая-пятая пациентка имели IV стадию заболевания (19,3, 24,5%). За этот период умерло 2620 женщин. В тоже время, именно РМЖ дает 70% всех костных метастазов при онкологических заболеваниях, которые являются основной причиной смерти до 57% больных в течение 5 лет после радикального лечения (В.Ф. Семиглазов и др., 2007).

Метастатический РМЖ — это неизлечимое состояние. Однако, лечение может продлить жизнь, улучшить качество жизни. Медиана выживаемости таких пациенток варьирует от 18 до 24 месяцев, хотя диапазон выживаемости составляет от нескольких месяцев до многих лет (Rochi H., et al., 2011).

Одним из методов лечения метастазов РМЖ в кости является эндокринная терапия. Наиболее отчетливые успехи в гормонотерапии метастазов РМЖ в кости связаны с применением антиэстрогенов, ингибиторов ароматазы, прогестинов, а также агонистов рилизинг-гормона, лютеинизирующего гормона (В.Ф. Семиглазов, 2007; О.А. Овчинникова, 2010; Н.И. Переводчикова, 2000; A. Brufsky et al., 2006; Bertolini A. et al., 2003). Вероятность лечебного эффекта от гормонотерапии зависит от рецепторного статуса опухоли (В.Ф. Семиглазов и др., 2007; М.Б. Стенина, 2005; J.N. Ingle, V.J. Suman, 2003).

Дистанционная лучевая терапия является мощным оружием в борьбе с костными метастазами, однако ее применение ограничено при множественном поражении (А.Д. Рыжков, 2008).

Несомненные перспективы в паллиативном лечении больных с метастазами в кости, особенно остеолитического характера, открывает использование бисфосфонатов (А.П. Кондратьева, И.В. Поддубная, 2004).



Введение бисфосфонатов с химиопрепаратами или гормонами в комплекс терапии метастазов РМЖ в кости позволило повысить эффективность лечения по основным критериям: уменьшение болевого синдрома, улучшение общего состояния, увеличение интервала до очередного прогрессирования, уменьшение количества новых очагов поражения, снижение эпизодов гиперкальциемии, сокращение количества переломов костей, позвонков, компрессий спинного мозга. (А.П. Кондратьева, 2000; G.N. Hortrobagietal., 1996; I.J. Diel, 2000).

Таким образом, высокий процент выявления РМЖ IV стадии и метастазирование его в кости как в нашей республике, так и в других странах побуждает нас продолжить поиск возможностей совершенствования паллиативной помощи для данной категории больных с учетом региональных особенностей, организации системы здравоохранения Республики Таджикистан, и современных тенденций в данной области.

**Связь темы диссертации с направлением НИР.** Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, соискателя ГУ «РОНЦ» МЗСЗН РТ Раджабовой Соджидамо Гадомадовны на тему: «Лечение больных раком молочной железы с метастазами в кости: клиника, диагностика, факторы прогноза» по специальности 14.01.12 – онкология выполнена в рамках «Национальной программы по профилактике, диагностике и лечению злокачественных новообразований в Республике Таджикистан на 2010-2017 гг.» и НИР ГУ «РОНЦ» МЗСЗН РТ «Возможности ранней диагностики и лечения злокачественных новообразований в Республике Таджикистан», № гос. регистрации 0109 ТД 766, 2009-2013гг.

Тема кандидатской диссертации соискателя ГУ «Республиканский онкологический научный центр» МЗСЗН РТ Раджабовой Соджидамо Гадомадовны: «Лечение больных раком молочной железы с метастазами в кости: клиника, диагностика, факторы прогноза» по специальности 14.01.12– онкология утверждена на заседании Ученого совета ГУ «РОНЦ» МЗСЗН РТ 30.05.2012 г. (протокол № 1).

**Конкретное личное участие автора в получении научных результатов.** Автором лично изучены данные архива Государственного учреждения «Республиканский онкологический научный центр» по злокачественным опухолям молочной железы с метастазами в кости, анализированы статистические отчетные форм №7 и №35, анализирован большой диапазон литературных источников по теме диссертационной работы и тщательно оценены результаты, полученные исследователями ближнего и дальнего зарубежья. Проводилась курация больных, разработан кодификатор по обследованию и диспансерному наблюдению за пациентками. Принимала активное участие в оперативных вмешательствах, проведении полихимиотерапии, в клинических и инструментальных исследованиях пациенток. Автором проведена статистическая обработка клинического материала и анализ полученных результатов.



**Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, полученных соискателем.** С целью изучения показателей заболеваемости и смертности больных раком молочной железы, выявления прогностических факторов в возникновении метастазов с учетом результатов комплексного и комбинированного лечения, а также, анализа эффективности комплексного паллиативного лечения больных раком молочной железы с метастазами в кости с применением бисфосфонатов с учетом показателей их качества жизни и выживаемости, для последующей разработки рекомендаций по оказанию паллиативной помощи данной категории больных, соискатель использовал данные 95 больных с морфологически верифицированным диагнозом «рак молочной железы», находившиеся на обследовании и лечении в Государственном учреждении «Республиканский онкологический научный центр» МЗ и СЗН РТ с 2004 по 2017 годы.

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.

Доля РМЖ в структуре общей онкологической заболеваемости в 2014 году составила 39%, высокие показатели наблюдаются в возрастных группах 35-64 лет, а пик приходится на возраст 45-54 года. Показатель заболеваемости РМЖ варьировал от 7,1 на 100 тыс. населения в 2004 году до 11,2 на 100 тыс. населения - в 2017г. Наиболее низкий показатель смертности встречался в 2006 году - 3,8%, наиболее высокий в 2011г который составило 7,8% на 100 тыс. женского населения.

Первоначально, комплексную терапию получили 57,9% больных РМЖ с МК и 34,7% - комбинированное лечение. 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). Среднее значение сроков появления метастазов после специального лечения РМЖ составило 10,1 месяцев, и варьировало от 1 до 50 месяцев.

Анализ факторов прогноза выявил наиболее значимые из них: возраст 40-49 лет, овариэктомии не влияла на частоту метастазирования и ухудшала выживаемость больных, локализация первичного очага в верхнем наружном квадранте левой молочной железы, размер первичной опухоли 5 см в наибольшем измерении, гистологический вариант «инфильтративно-протоковый рак», встречавшийся у 42/71 (59,15%) пациенток, отсутствие влияние протокола лечения на частоту метастазирования, наличие метастазов в 3-5 лимфатических узлах, повышенная пролиферативная активность клеток опухоли (Ki67).

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 живых не осталось ни одной больной. Эффективность комплексной паллиативной терапии РМЖ с МК была выше в группе больных с включением бисфосфонатов, которая выражалась в увеличении показателей общей пятилетней выживаемости на 15%. Наиболее высокие показатели выживаемости имели пациентки, достигшие менопаузального возраста на момент выявления основного заболевания (12 месяцев жили 58%, 20 месяцев – 25%, и лишь 10% дожили до 78 месяцев). Пациентки после оварэктомии в плане комплексного/комбинированного лечения, год жили 30%, до 18 месяцев не дожила ни одна.

Изучено качество жизни больных РМЖ с МК в зависимости от проводимой терапии. Использованы опросники оценки качества жизни, разработанные группой ученых Европейской организации исследования и лечения рака (EORTC Quality of Life Study Group) – EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-MY20, а также QLQ – BREST 23. Дана оценка качества жизни 49 больных из контрольной группы и 46 пациенток из основной группы.

Статистически значимое улучшение КЖ согласно опроснику QLQ-30 после паллиативного лечения с применением бисфосфонатов отмечалось по шкалам ОСЗ, Боль, Одышка, Финансовые трудности, ФФ, РФ, КФ, ЭФ, СФ; по шкалам ФЧО, БП, СМЖ согласно опроснику QLQ-BR23; по шкалам «Симптомы болезни» и «Будущая перспектива» согласно опроснику QLQ-MY20 в основной группе.

Разработанные рекомендации по применению бисфосфонатов в комплексной паллиативной терапии больных РМЖ с МК позволили значительно улучшить показатели выживаемости и качества их жизни. Также, предложено включать бисфосфонаты в комплексную терапию первичных больных РМЖ с отягощающими прогностическими факторами с целью снижения риска возникновения МК, что позволит улучшить результаты лечения и качество жизни.

**Научная новизна.** В Республике Таджикистан изучены показатели заболеваемости, выживаемости и смертности больных раком молочной железы с метастазами в кости. Определены факторы прогноза в возникновении метастазов в кости, их частота и сроки появления после проведенного комплексного и комбинированного лечения рака молочной железы.

С целью комплексного подхода к паллиативной помощи больным раком молочной железы с метастазами в кости, применялась золедроновая кислота.

Проведена сравнительная оценка качества жизни и выживаемость больных раком молочной железы с метастазами в кости, получивших комплексную паллиативную помощь, включающую золедроновую кислоту.



Разработаны рекомендации по применению золедроновой кислоты в комплексной терапии больных раком молочной железы с учетом факторов прогноза, и в паллиативном лечении для больных раком молочной железы с метастазами в кости.

**Практическая значимость.** Настоящая работа представляет практический интерес, так как ее результаты позволили установить показатели заболеваемости и смертности больных от рака молочной железы в Республике Таджикистан.

Внедрение полученных результатов и разработанных рекомендаций в практическую деятельность онкологических учреждений позволит улучшить результаты лечения больных раком молочной железы с учетом факторов прогноза и снизить случаи генерализации процесса в виде метастазирования в кости, а также повысить качество жизни и выживаемость паллиативных больных раком молочной железы с реализовавшимися метастазами в кости.

Результаты проведенных исследований внедрены в практическую деятельность отделений химиотерапии и паллиативной помощи, маммологии и реконструктивно-пластической хирургии, лучевой терапии Государственного учреждения «Республиканский онкологический научный центр».

Материалы работы используются в чтении лекций и практических занятиях студентам и курсантам на кафедре онкологии и лучевой диагностики Таджикского государственного медицинского университета имени Абуали ибни Сино и кафедре онкологии Института последипломного образования в сфере здравоохранения Республики Таджикистан.

**Полнота изложения материала в публикациях.** Научные результаты, полученные автором и включенные в диссертацию, полностью отражены в 8 опубликованных работах:

#### **Статьи в рецензируемых журналах:**

1. Раджабова, С.Г. Анализ показателей качества жизни больных диссеминированным раком молочной железы, получавших различные режимы гормонотерапии в зависимости от возраста / С.Г. Раджабова, Д.С. Мирзоева, Д.З. Зикрияходжаев, Ф.Г. Солиев // Журн. Вестник Авиценны. - №2. - 2012. - С. 88-90.
2. Раджабова, С.Г. Влияние иммуномодулятора «Тимоцин» на уровень  $\beta$ -эндорфина у больных диссеминированным раком молочной железы / С.Г. Раджабова, Д.С. Мирзоева, З.Х. Хусейнов, Г.М. Бобиев. // Журн. Известия Академии наук Таджикистана. - №3. - 2015. - С. 90-93.
3. Раджабова, С.Г. Современный подход к лечению диссеминированного рака молочной железы с метастазами в кости с применением Бисфосфонатов / С.Г. Раджабова. // Журн. Вестник последипломного образования в сфере здравоохранения. - №2. - 2018. - С. 74-78.

#### **Статьи и тезисы в сборниках конференции:**

4. Раджабова, С.Г. Паллиативное лечение больных диссеминированным раком молочной железы с метастазами в кости / С.Г. Раджабова // материалы годичной научно-практ.конф молодых ученых и студентов.



- ТГМУ имени Абуали ибни Сино с международным участием  
Актуальные вопросы и проблемы медицинской науки. / 2013. – С. 141.
5. Раджабова, С.Г. Значение иммунотерапии в паллиативном лечении больных диссеминированным раком молочной железы / Д.С. Мирзоева, С.Г. Раджабова // Сборник трудов научно-практ. конф. ко дню Независимости РТ. – 2017. - С. 66-68.
  6. Раджабова, С.Г. Паллиативное лечение больных раком молочной железы с метастазами в кости / С.Г. Раджабова, Х.К. Боева, А.Б. Нуъмонова, Н.К. Гайратова // материалы научно-практ. конф., посвященной 80-летию проф. Б.П. Ахмедова. – 2013. – С. 189-194.
  7. Раджабова, С.Г. Химиолучевые методы лечения в паллиативной помощи больных раком молочной железы / Д.З. Зикирияходжаев, Д.С. Мирзоева, С.Г. Раджабова, С.Г. Умарова, Ш.Р. Сатторов, И.В. Анохина // сборник VII съезд онкологов и радиологов стран СНГ. - 2012. – С. 273-274.
  8. Раджабова, С.Г. Анализ показателей качества жизни ДРМЖ / Д.С. Мирзоева, С.Г. Раджабова, Ф.Г. Солиев // Евразийский онкологический журнал. – 2014. – №3. – С. 293-294.

**Основные материалы диссертации доложены и обсуждены на:** научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы охраны репродуктивного здоровья населения» (Душанбе, 2013), научно-практической конференции, посвященной 80-летию профессора Б.П. Ахмедова «Современные подходы к диагностике и лечению злокачественных новообразований» (Ходжент, 2013), VIII Съезде онкологов и радиологов СНГ и Евразии (Казань, 2014), научно-практической конференции молодых ученых и студентов ТГМУ имени Абуали ибни Сино с международным участием «Внедрение достижений медицинской науки в клиническую практику» Душанбе, 2015), III Конгрессе онкологов Узбекистана (Ташкент, 2015), X Съезде онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии (Сочи, 2018), научно-практической конференции с международным участием «Современные подходы в диагностике и лечении в онкологической службе Республики Таджикистан» (Куляб, 2019).

Апробация диссертационной работы состоялась на заседании Учёного совета ГУ «Республиканский онкологический научный центр» МЗ и СЗН РТ (протокол №3 от 17.06.2019 г.).

**Соответствие содержания диссертации специальности, по которой рекомендуется к защите.** Представленная Раджабовой С.Г. диссертация, содержащая анализ заболеваемости и смертности, выявленные факторы прогноза метастазирования РМЖ в кости, результаты комплексного паллиативного лечения, показателей выживаемости и качества жизни, разработанные рекомендации лечения РМЖ с МК, соответствует специальности 14.01.12 – Онкология.

Диссертация выполнена в ГУ «Республиканский онкологический научный центр» Министерства здравоохранения и социальной защиты населения Республики Таджикистан (г. Душанбе).



Члены заседания Учёного совета Государственного учреждения «Республиканский онкологический научный центр» МЗ и СЗН РТ единогласно поддержали пожелание официального рецензента Каримовой Ф.Н. представить название диссертации в следующей редакции «Лечение рака молочной железы с метастазами в кости: факторы прогноза».

### РЕШЕНИЕ:

1. Согласно рекомендации неофициального рецензента и членов Ученого совета читать название диссертации Раджабовой С.Г. «Лечение больных раком молочной железы с метастазами в кости: клиника, диагностика, факторы прогноза» в следующей редакции «Лечение рака молочной железы с метастазами в кости: факторы прогноза» по специальности 14.01.12 - онкология.
2. Считать диссертационную работу Раджабовой С.Г. на тему: «Лечение рака молочной железы с метастазами в кости: факторы прогноза» законченной научной работой, полностью соответствующей требованиям «Положения...» ВАК Министерства образования и науки РТ, предъявляемым к кандидатским диссертациям.
3. Рекомендовать диссертационную работу Раджабовой С.Г. на тему: «Лечение рака молочной железы с метастазами в кости: факторы прогноза» к публичной защите по специальности 14.01.12 – онкология.

Заключение принято на заседании Ученого совета Государственного учреждения «Республиканский онкологический научный центр» Министерства здравоохранения и социальной защиты населения Республики Таджикистан.

Присутствовало на заседании 23 человек.

Результаты голосования: «за» - 23 человек, «против» - 0 человек, «воздержалось» - 0 человек, протокол № 3 от «17» июня 2019 года.

Заместитель председатель Учёного совета ГУ  
«Республиканский онкологический  
научный центр» МЗ и СЗН РТ,  
кандидат медицинских наук

**З.З. Баротов**

Секретарь Учёного совета ГУ  
«Республиканский онкологический  
научный центр» МЗ и СЗН РТ,  
кандидат медицинских наук

**З.Б. Ахмедова**

17 июня 2019 года

подписи к.м.н. З.З. Баротова и к.м.н. З.Б. Ахмедовой ЗАВЕРЯЮ

Начальник ОК ГУ «РОНЦ» МЗ и СЗН РТ  
Ибодова С.К.

