

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертационную работу Мирзоевой Дилором Сатторовны на тему: «Лечение диссеминированного рака молочной железы в Таджикистане», представленную на соискание учёной степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология в Диссертационный совет 6D.КOA-025 при Таджикском государственном медицинском университете им. Абуали ибни Сино

Актуальность темы исследования. В настоящее время одной из наиболее важных социально-экономических и медицинских проблем представляет собой рак молочной железы (РМЖ), который составляет 10% в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями и занимает лидирующее место в мире после рака легкого и желудка (Заридзе Д.Г., 2002).

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 (Мелиева Ф.Ю., 2012). Многие исследователи солидарны в решении, что лечение должно быть направлено на продление достойной жизни больных и носить паллиативный характер (Amy S.K., 2015; Dafni U. Et al., 2010).

По данным Центра медицинской статистики и информации МЗ РТ (2010 г.), в Таджикистане уровень заболеваемости раком молочной железы также имеет тенденцию к увеличению и составил 9,8 на 100 тыс. женского населения, а пик заболеваемости приходится на более молодой возраст - 42-48 лет (Умарова С.Г., 2013).

Кроме того, пристального внимания требует группа больных, имеющих метастазы и рецидивы РМЖ после проведенного безуспешного лечения. Эти больные, так же, как и пациентки с IV клинической группой РМЖ, претендуют на получение паллиативной терапии (Моисеенко В.М., 2001; Bouganim N., 2011).

Лечение местно-распространенного рака молочной железы в странах, имеющих низкие показатели экономических ресурсов, к каковым относится Республика Таджикистан, представляет особые сложности. Как известно, в странах с ограниченными ресурсами злокачественные новообразования не считаются приоритетной проблемой здравоохранения, поскольку основную угрозу в этих регионах представляют инфекционные болезни.

Диссертационная работа Мирзоевой Дилором Сатторовны посвящена актуальной научной проблеме – вопросам паллиативного лечения диссеминированного рака молочной железы. Для практического здравоохранения Таджикистана проблема рака молочной железы приобретает социальное значение, потому-что прогрессивно увеличивается число запущенных форм заболевания, более 60% больных обращаются к онкологам в III-IV стадии. Своевременная диагностика и лечение местно-распространенного рака молочной железы требуют больших человеческих, технологических, лекарственных и реабилитационных ресурсов.

Кроме того, неуклонный рост запущенности рака молочной железы, а также отмеченный рост заболеваемости среди женщин молодого возраста диктует необходимость разработки новых и совершенствования уже существующих методов комбинированного и комплексного лечения. Доступность методов лечения и условия его проведения, несомненно, отражаются на исходах заболевания.

В Таджикистане до последнего времени больные с запущенными стадиями заболевания не получали специализированной медицинской помощи и в страданиях заканчивают свой жизненный путь дома. В связи с этим важность этой медицинской, социальной и нравственной проблемы очевидна.

Научная новизна исследования и полученных результатов.

Цель исследования и задачи диссертационной работы поставлены правильно и полностью реализованы в ходе выполнения научного труда.

Научная новизна диссертационной работы заключается в том, что впервые в Республике Таджикистан на большом клиническом материале 316 больных диссеминированным раком молочной железы диссертантом дан достоверный анализ особенностей и закономерностей диссеминации рака молочной железы, определены частота и удельный вес метастазов в различные органы, и их влияние на дальнейшее клиническое течение.

Впервые дана оценка эффективности отечественных иммуномодулирующих препаратов тимоцина, тимофера и тимогара в лечении больных диссеминированным раком молочной железы, 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.

Биологическая агрессивность опухолевого процесса оценена путем изучения гормональных рецепторов, Her-2/neu и онкологических белков Ki-67. Даны научно обоснованные рекомендации по паллиативному лечению больных диссеминированным раком молочной железы. Проведен тщательный анализ значимости прогностических факторов при терапии диссеминированного рака молочной железы.

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

Степень обоснованности и достоверности каждого научного положения, основных научных результатов диссертации и заключения, сформированных в диссертации бесспорны, так как работа выполнена на высоком методологическом уровне, на большом количестве клинических наблюдений (316 больных диссеминированным раком молочной железы). Объем проведенных исследований, дизайн исследования, логичность и последовательность рассуждений позволяет не сомневаться в достоверности полученных результатов и обоснованности выносимых на защиту положений

диссертационной работы. Цель и задачи сформулированы четко, конкретно, соответствуют названию и профилю диссертации. Выводы аргументированы, конкретно сформулированы и вытекают из фактического материала. При этом автором были использованы современные высокоинформативные методы исследования.

По материалам диссертации опубликовано 32 работ, из них 12 научных статей в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией. Опубликованные работы отражают основные положения диссертации и результаты проведенных исследований. Оформлен 1 малый патент на изобретение (№ ТЖ 750 от 28.05.2015 г.).

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации.

Рекомендации для практического здравоохранения, предложенные в работе, используются в практической деятельности маммологических и химиотерапевтических отделений республиканского и областных онкологических центров Таджикистана. Полученные результаты внедрены в учебный процесс кафедр онкологии Таджикского государственного медицинского университета и ГОУ «Институт последипломного образования в сфере здравоохранения Республики Таджикистан».

Диссертант участвовала 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.).

Оценка содержания диссертации. Диссертация оформлена в традиционном стиле, состоит из введения, 7 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Работа изложена на 327 страницах компьютерного текста, иллюстрирована 37 рисунками и 108

таблицами. Указатель использованной литературы содержит 315 источников, из них 190 на русском и 125 - на иностранных языках.

Работа читается с интересом, каждая глава заканчивается конкретными выводами с присутствующей логикой.

Автореферат и опубликованные работы полностью отражают основные положения диссертации.

В разделе введение четко обоснована актуальность выбранной темы, сформулированы цель и задачи исследования. Раздел содержит сведения о положениях, выносимых на защиту, научной новизне и практической значимости результатов, а также структуре диссертации.

В главе обзор литературы проведен всесторонний критический анализ затронутых вопросов по данным современной литературы, обоснована актуальность поставленных задач в области паллиативного лечения диссеминированного рака молочной железы. В главе подвергнуты предметному анализу вопросы современных принципов диагностики и подхода к тактике лечения этой сложной категории больных. Акцентируется внимание на неудовлетворительные показатели выживаемости и качества жизни, а также на важности определения факторов прогноза с целью прогнозирования исходов заболевания. Автором, затронут вопрос об отсутствии исследований, посвященных применению иммуномодуляторов в комплексной терапии опухолей, а также отсутствуют данные сравнительного анализа эффективности различных режимов применения иммуномодуляторов при опухолях различной локализации. Недостаточно сведений о сроках назначения иммуномодулирующей терапии сопровождения на фоне курсов химиотерапии. В этой связи диссертантом предпринято исследование с применением иммуномодуляторов в сочетании с паллиативным лечением больных диссеминированного рака молочной железы.

Во второй главе приводится детальная характеристика клинического материала и использованных методов исследования. Клинический материал

основан на анализе исследования результатов паллиативного лечения 316 больных диссеминированным раком молочной железы, с детальным распределением пациенток по возрастному аспекту, клинико-анамнестическим данным, репродуктивному и гормональному статусу, региону проживания, наследственной отягощенности.

Диссертантом применены современные методы исследования, как УЗИ, маммография, компьютерная томография, определение в сыворотке крови опухолевых маркеров, морфологическая и иммуногистохимическая диагностика. Особый интерес вызывает определение в сыворотке крови уровня эндорфинов с помощью иммунноферментного анализа.

Для формулировки диагноза, определения степени распространённости опухолевых процессов автор руководствовался международной классификацией по системе TNM в их последней редакции, что считается современным. С целью оценки степени выраженности болевого синдрома использовались нумерологическая оценочная шкала, включающая оценку уровня боли по 10-балльной системе, а также визуальная шкала Вонг-Бакера. Оценка физического состояния больных по модифицированной шкале Карновского.

Подробно приведено описание статистической обработки материала. При сравнении полученных результатов автору удалось сохранить беспристрастность и объективность.

В третьей главе проведен анализ особенностей отдаленного метастазирования рака молочной железы в зависимости от некоторых факторов прогноза. Распределение пациенток в зависимости от сроков появления метастазов показало, что в 184 (58,23%) наблюдениях они возникли в интервале от 3-5 лет, с наиболее частой локализацией в костях скелета, легких и плевре. Отмечено, что метастазы возникли достоверно чаще у тех женщин, которые имели метастатически пораженные лимфоузлы, соответствующие градации N₂₋₃.

Автор изучил и детально проанализировал связь некоторых гистологических вариантов рака молочной железы с наиболее часто встречающейся локализацией метастазов, при этом достоверно установлено, что наиболее агрессивно ведет себя скirroзно-солидный рак.

Также нашел подтверждение факт того, что низкая дифференцировка опухолевых клеток, то есть высокая степень злокачественности, в отличие от умеренной и низкой степени злокачественности, способствует быстрой прогрессии в генерализации опухолевого процесса.

Результаты исследований позволили определить зависимость отдаленных результатов лечения от степени выраженности клинического эффекта и лечебного патоморфоза. Частота и сроки диссеминации опухолевого процесса коррелировали с размерами первичной опухоли, наличием регионарных метастазов, а также степенью выраженности клинического эффекта и лечебного патоморфоза опухоли.

Четвертая глава диссертационной работы посвящена сравнительному анализу эффективности проводимого паллиативного лечения в зависимости от некоторых факторов прогноза и в зависимости от гормонального статуса самой пациентки, т.е. с сохраненной менструальной функцией и в менопаузе. Для изучения непосредственных объективных результатов различных методов лечения применялась методика, предложенная комитетом экспертов ВОЗ, которая включает оценку степени регрессии метастазов и развития репаративных процессов. Отмечено, что длительность периода улучшения зависела не только от локализации метастазов, но и от количества пораженных ими органов, а также от того, сохранена ли у пациентки менструальная функция или пациентка находится в менопаузе. Как показывают полученные диссертантом результаты, выживаемость зависела от локализации метастазов. Одногодичная выживаемость отмечалась практически у всех пациенток. Наибольшая трехлетняя выживаемость отмечалась у пациенток с метастазами в легкие, плевру и лимфоузлы средостения, однако, необходимо отметить, что из числа этих пациенток

никто не прожил более 5 лет. Наибольшая 5-летняя выживаемость отмечалась у пациенток с метастазами в печень, кости скелета. Данная категория пациенток не пережила 10-летний рубеж.

Пятая глава посвящена вопросу иммунотерапии в сочетании с паллиативным лечением диссеминированного рака молочной железы. Подробно изучено влияние отечественных иммуномодуляторов на показатели иммунограмм и гемограмм больных генерализованным опухолевым процессом. Полученные данные, свидетельствует о стимулирующем влиянии препарата на Т-ветвь клеточного иммунитета, в свою очередь, позволяет замедлить развитие метастазов. Применение иммуномодулирующих препаратов позволило увеличить такие показатели, как содержание гемоглобина, эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов, сегментоядерных нейтрофилов и моноцитов. По мнению автора, под действием этих иммуностимуляторов из костного мозга в периферическую кровь происходит выброс большого количества молодых клеток, тем самым позволяет увеличить срок клинической ремиссии у больных диссеминированного рака молочной железы после различных методов паллиативного лечения.

Значительный научный и практический интерес представляют данные о влиянии иммуномодуляторов тимусного происхождения на уровень β -эндорфинов в крови больных диссеминированным раком молочной железы, отраженные **в шестой главе**. Применение иммуномодулирующего препарата тимоцин, согласно полученным результатам, позволило повысить концентрацию в крови эндогенного морфина, тем самым, снизить интенсивность болевого синдрома, сократить приемы инъекций обезболивающих наркотических и ненаркотических препаратов и оказать влияние на улучшение качества жизни пациенток.

В седьмой главе проведена оценка эффективности проводимой паллиативной терапии пациенток диссеминированным раком молочной железы, изучено качество жизни в баллах при помощи заполненных

больными опросников EORTCQLC-C30 (version 3). Показатели качества жизни рассматривали первоначально с точки зрения показателей общего здоровья (GHS/QI). Пациентки методично были разделены по состоянию гормонального статуса на находившихся в менопаузе и на тех у кого менструальная функция сохранена. Полученные данные позволяют не только проследить в динамике, как изменялся уровень качества больных с той или иной локализацией метастазов на фоне паллиативной терапии на разных этапах динамического наблюдения, но и оценить целесообразность назначения определенных препаратов в зависимости от распространенности опухолевого процесса.

В заключении диссертации подведены итоги проведенного исследования, проведен анализ концептуальных положений диссертации. Приведенные результаты убедительны, вытекают из полученных автором результатов и могут быть предложены в системе практического здравоохранения.

Основные научные результаты диссертации и рекомендации по практическому использованию результатов соответствуют поставленной цели и задачам научного исследования. Достоверность их не вызывает сомнения. Предложенные автором подход к терапии с учетом прогностических факторов является наиболее эффективным и дает возможность выбора наиболее оптимальных методологических подходов к лечению больных диссеминированным раком молочной железы

Работа хорошо иллюстрирована, легко и с интересом читается, основана на анализе большого количества клинических наблюдений с использованием современных методик исследования.

Автореферат диссертации написан в соответствии требованиям ВАК при Президенте РТ и отражает содержание диссертационной работы.

В диссертационной работе встречаются единичные опечатки, неудачные переносы, обусловленные особенностями компьютерной верстки. Принципиальных замечаний к диссертации нет.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Мирзоевой Дилором Сатторовны «Лечение диссеминированного рака молочной железы в Таджикистане» является законченным, самостоятельно выполненным научным исследованием, направленным на решение важнейшей проблемы онкологии - оптимизацию методов лечения диссеминированного рака молочной железы с целью улучшения качества жизни больных. Работа имеет научно-практическое значение, выполнена на высоком методологическом уровне, на достаточном клиническом материале. По своей актуальности, новизне и научно-практической ценности диссертация Мирзоевой Дилором Сатторовны соответствует требованиям 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 по специальности 14.01.12 –онкология, а её автор заслуживает искомой степени.

Официальный оппонент:

доктор медицинских наук,

профессор, руководитель гинекологического отдела

Таджикского научно-исследовательского

института акушерства, гинекологии и

перинатологии МЗ СЗН РТ



Курбанова М.Х.

734002, Республика Таджикистан, г. Душанбе, ул. Мирзо Турсунзаде, 31

Тел. (+992) 918682568; эл.почта: info@niiagip.tj; сайт niiagip.tj

Подпись доктора медицинских наук, профессора Курбановой М.Х. заверяю:

Учёный секретарь ТНИИ АГи П МЗ

СЗН РТ, кандидат медицинских наук

28 августа 2019 года

Муминова Ш.Т