

ОТЗЫВ

официального оппонента кандидата медицинских наук

Савлаева Казбека Фидаровича на диссертационную работу Нисиченко Ольги Александровны «Определение стратегии лечения локализованных и диссеминированных сарком Юинга у детей и подростков с первичным поражением костей таза», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 - Онкология.

Актуальность темы исследования

Несмотря на достижения современной онкологии, лечение саркомы Юинга костей таза у детей и подростков до сих пор остается актуальной и малоизученной проблемой ввиду редкой встречаемости и биологических особенностей опухоли. Частота таких новообразований у детей и подростков не превышает 20% всех злокачественных поражений костей таза. Это прогностически неблагоприятные опухоли с крайне агрессивным течением, ранним гематогенным метастазированием и частыми рецидивами. Первично операбельные саркомы Юинга костей таза встречаются редко. В настоящее время существует много нерешенных проблем, связанных с лечением местнораспространенных и диссеминированных сарком Юинга тазовой локализации. Они касаются не только интенсивности индукционной терапии, вида консолидации и необходимости высокодозной химиотерапии, но и разработки критериев отбора пациентов, которым стоит проводить оперативные вмешательства.

Содержание и завершенность работы

Диссертационная работа написана в традиционном стиле и изложена на 132 страницах, иллюстрирована 33 таблицами и 12 рисунками. Список литературы состоит из 123 источников, из которых 38 отечественных и 85 зарубежных.

В разделе «Введение» автором четко сформулирована цель и задачи исследования, конкретизирована его важность для разработки новых подходов

к лечению саркомы Юинга костей таза у детей и подростков.

Обзор литературы содержит данные по эпидемиологии сарком Юинга тазовой локализации, их современную классификацию, сведения о морфологии, методах диагностики и лечения. Автор проделала определенную аналитическую работу и проанализировала динамику различных подходов к лечению локализованных и диссеминированных сарком Юинга, начиная с середины 1970-х годов до настоящего времени. В работе отражена роль высокодозной полихимиотерапии с последующей трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток в лечении заболевания, приведены различные схемы воздействия и их эффективность. В конце литературного обзора представлены перспективы и направления исследований, основанных на биологических особенностях сарком Юинга. Обзор литературы охватывает широкий спектр современных источников информации и отражает критическое представление обсуждаемой темы.

Материалы и методы исследования описаны во второй главе. Приводится детальная характеристика групп исследования, включающих 72 пациента с первичными локализованными и диссеминированными саркомами Юинга костей таза. Работа построена на сравнении групп консолидирующего лечения с использованием стандартных доз химиопрепаратов (группа «ПХТ»), и высокодозной химиотерапии с последующей трансплантацией периферических стволовых клеток (группа «ВХТ»). Также проанализированы данные пациентов, по ряду причин не закончивших лечение по протоколу ММСЮ–99 на этапе индукции. В данном разделе отражены подробные характеристики пациентов всех трех групп, включая пол, возраст, стадию и распространенность опухолевого процесса. В классическом стиле описаны инструментальные методы обследования пациентов и критерии постановки диагноза. Отражены основные положения протокола лечения «ММСЮ–99».

В главе «Результаты собственных исследований» диссертант проводит анализ исходов индукционной химиотерапии и дает оценку нежелательных проявлений в зависимости от курса лечения в целом и в каждой из изучаемых

групп. Для поиска причин, повлиявших на гибель больных на этапе индукционного лечения, автор провела однофакторный анализ и включила в него 22 параметра: пол и возраст пациентов, основные показатели стадии, локализации и распространенности опухоли, наличие деструкции кости и периостоза, длительность заболевания, наличие предшествующего лечения, болевого синдрома, повышения температуры тела и уровня ЛДГ, наличие анемии и неврологической симптоматики. К статистически значимым параметрам отнесены стадия болезни, локализация метастазов и наличие остеолитической деструкции кости. В главе приведены репрезентативные результаты консолидирующей химиотерапии в группах «ПХТ» и «ВХТ», представлены кривые общей выживаемости пациентов и выживаемости без признаков прогрессирования саркомы. Автор проанализировала нарушения интервалов между курсами лечения в группе «ПХТ» и выявила статистически значимое снижение частоты анемии 3 и 4 степеней, требующих заместительных гемотрансфузий, при сравнении с таковыми показателями в режиме индукции (в среднем 1,3 (0–4) против 2,6 (1–6), $p=0,014$, соответственно), что несомненно связано со снижением курсовых доз циклофосфана с 4200 мг/м² до 2100 мг/м² и адриамицина с 75 мг/м² до 50 мг/м². В результате исследования автор получила достоверные данные, свидетельствующие, что снижение дозы циклофосфана и адриамицина в консолидирующем режиме способствует уменьшению частоты лейкопении 4 степени с 89% после 5 курса по схеме VAC до 48% после 9 курса ХТ ($p=0,01$). Следует отметить, что аналогичную частоту рецидивов опухоли в группах «ВХТ» и «ПХТ» (55,9% против 44,4%, $p=0,68$). Проведенный автором анализ общей выживаемости пациентов не выявил достоверных различий между группами «ВХТ» и «ПХТ»: 1-летняя общая выживаемость составила 88,9% и 94,1%; 3-летняя – 55,6% и 61,8%, 5-летняя 47,6% и 52,0%, 10-летняя 47,6% и 43,91%, соответственно, при среднем сроке наблюдения 53,3 и 57,4 месяцев, соответственно ($p=0,83$). Следует отметить, что плато кривой показателей безрецидивной выживаемости в группе «ВХТ» сформировалось на 4 года раньше. Автор связывает это с тем, что пациенты

меньшей токсичностью. Пяти- и десятилетняя как общая, так и безрецидивная выживаемости не отличаются в обеих группах. При выборе метода консолидации необходимо учитывать соматический статус пациента перед этим этапом, наличие противопоказаний для проведения ВХТ, наличие опыта и возможностей проведения того или иного вида терапии в лечебном учреждении, желательную общую длительность лечения, которая достоверно больше при проведении 5 курсов консолидирующей ПХТ.

В четвертой главе автор проводит подробное сравнение результатов своей работы с данными международных исследований. В этой главе представлено краткое аргументированное заключение, что выбранная тактика высокоинтенсивной индукционной химиотерапии в комбинации с лучевой терапией на различных этапах в зависимости от объема поражения и последующая консолидация позволили добиться 42% 5-летней общей и безрецидивной выживаемости больных локализованными и диссеминированными саркомами Юинга костей таза. При этом, в группе пациентов, успешно закончивших индукцию и получивших консолидацию, как общая, так и безрецидивная пятилетняя заболеваемость составила 50%, что ставит программу ММСЮ–99 в один ряд с наиболее успешными мировыми протоколами лечения саркомы Юинга высокого риска. Интенсивная индукционная терапия с последующей консолидацией и адекватной лучевой терапией, несмотря на высокую токсичность, остаются единственным способом преодоления неблагоприятных факторов прогноза, таких как массивные распространенные опухоли таза и наличие метастазов на момент постановки диагноза. Токсичность индукционной химиотерапии может быть преодолена путем грамотной современной сопроводительной, трансфузионной и антибактериальной терапии. При этом необходимо обеспечить пристальное и круглосуточное наблюдение за пациентами в условиях стационара, особенно в фазе аплазии кроветворения. Больные с хорошим ответом на индукционную терапию, несмотря на первичную распространенность опухоли, возраст, уровень ЛДГ, могут рассчитывать на 50% пятилетнюю выживаемость,

независимо от типа проводимой консолидации. Выбор типа консолидации с проведением высокодозной полихимиотерапии с трансплантацией аутологичных периферических стволовых клеток или полихимиотерапии стандартными дозами по протоколу ММСЮ–99 зависит, прежде всего, от готовности лечебного учреждения и наличия опыта проведения аутологичных трансплантаций у персонала, наличия соматической и инфекционной патологии у пациента и других факторов риска. Открытым остается вопрос тактики ведения пациентов с тотальным поражением костей половины таза и более, с наличием массивного метастатического поражения 3 и более зон (органов/систем), которые, как правило, не отвечают даже на интенсивную индукцию и прогрессируют на фоне 4–5 курсов химиотерапии. Возможно, что включение в первичную терапию таргетных препаратов позволит преодолеть негативный прогноз у данной группы больных. Однако более важным и перспективным представляется совершенствование системы раннего выявления саркомы Юинга и направление пациентов в специализированные онкологические учреждения.

В выводах диссертации, следующих из полученных результатов, автор сформулировала основные научные положения работы, соответствующие выполненным цели и задачам исследования. Автореферат диссертации отражает основные положения и результаты диссертации. Полученные результаты диссертации отражены в 4 научных статьях, опубликованных в ведущих российских и иностранных изданиях, рекомендованных ВАК при Минобрнауки.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций.

Представленная диссертационная работа выполнена на высоком теоретическом и методическом уровне на основании проведенного долгосрочного изучения уникального клинического материала, позволившего оценить особенности течения и результаты лечения местнораспространенных и диссеминированных опухолей семейства саркомы Юинга костей таза у детей и

группы «ПХТ» получали различные варианты противорецидивной терапии, что позволило получить вторую ремиссию у некоторых пациентов и благоприятно сказалось на показателях общей выживаемости в группе. В заключении к главе диссертант подчеркивает, что проведение индукционной высокоинтенсивной химиотерапии курсами гиперVAC и ифосфамид–вепезид сопряжено с высокой, но приемлемой токсичностью и высокой эффективностью терапии. Летальность от токсичности на индукции составила 4,2% (n=3), что сравнимо с данными аналогичных по интенсивности программ, проводимых другими исследователями. При этом эффективность (процент достижений положительных ответов) составил 88,9% после 5 курсов индукционной ПХТ. Из них в 76,4% случаев достигнут полный или очень хороший частичный ответ. Интенсификацией индукционной терапии удалось нивелировать неблагоприятное воздействие таких факторов как возраст пациента и неоперабельная локализация опухоли. Однако такие факторы как первичный объем опухолевой массы, наличие множественных метастазов, (прежде всего, костных и в костный мозг) и возраст пациента по-прежнему оказывают негативное влияние на результаты лечения больных группы высокого риска. Для пациентов, завершивших индукцию полностью без значимых нарушений протокола лечения, может быть предложен один из равнозначных по результатам исследования метод консолидации при условии отсутствия метастатического поражения костей и костного мозга и технических возможностей стационара. Результаты высокодозной химиотерапии с трансплантацией аутологичных периферических стволовых клеток лучшие, однако различия не достигли статистической значимости. Так при анализе безрецидивной выживаемости особенно в первый год наблюдения, наблюдается раннее достижение плато на кривой выживаемости, однако сопровождается большей токсичностью и трансплантационной летальностью (11,1%). Проведение интенсивных 5 курсов полихимиотерапии в фазе консолидации позволяет добиться сравнимых результатов общей выживаемости на 3–4 года позже с плато на кривой, но сопровождается

подростков до 18 лет. Проанализированы итоги проведения высокоинтенсивной программы лечения по протоколу ММСЮ–99. Выполнена сравнительная оценка различных типов консолидации с включением высокодозной химиотерапии с аутологичной трансплантацией костного мозга и курсовой альтернирующей полихимиотерапии. Проанализированы клинические параметры заболевания, уровень положительных ответов на индукционную терапию, частота и степень органной токсичности различных схем лечения. Выявлены прогностические факторы, влияющие на общую и безрецидивную выживаемость пациентов с поражением костей таза в целом и в зависимости от вида консолидации. Проведенное исследование показало, что у детей и подростков, больных саркомами Юинга костей таза, консолидация с применением высокодозной химиотерапии и аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток не имеет статистически значимых преимуществ общей и безрецидивной выживаемости пациентов перед стандартной полихимиотерапией. Объем исследований является достаточным для формирования и обоснования представленных выводов работы. Проведенное исследование позволяет предложить практическому здравоохранению новые методы лечения, повышающие выживаемость больных как с местно распространенными, так и диссеминированными саркомами Юинга. Полученные данные позволяют сделать вывод о равнозначности двух типов консолидации как с использованием высокодозной химиотерапии с аутологичной трансплантацией периферических стволовых клеток, так и 5 курсов полихимиотерапии у пациентов с положительным опухолевым ответом на индукционную терапию. Показана необходимость проведения интенсивной индукционной терапии пациентам с неблагоприятным прогнозом. Также проанализировано влияние оперативного лечения сарком Юинга тазовой локализации у ограниченного числа пациентов и показано, что интенсивное химиотерапевтическое лечение с включением адекватной лучевой терапии и при условии проведения фазы консолидации позволяет отказаться от проведения калечащих операций без уменьшения выживаемости больных.

Заключение

Диссертационная работа Нисиченко О.А. «Определение стратегии лечения локализованных и диссеминированных сарком Юинга у детей и подростков с первичным поражением костей таза» является законченной, самостоятельной научно-квалификационной работой, выполненной на высоком теоретическом и методическом уровне, в которой решена актуальная задача в области онкологии. По новизне, научной и практической ценности полученных результатов диссертация соответствует требованиям «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года № 842 (в редакции постановления Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 года № 335 и от 02 августа 2016 года №748, от 29 мая 2017 г. № 650, от 28 августа 2017 г. № 1024 и от 01 октября 2018 г. № 1168), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а её автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 - Онкология.

Старший научный сотрудник
ГБУЗ «НПЦ спец. мед. помощи детям ДЗМ»,
кандидат медицинских наук

Савлаев Казбек Фидарович

Согласен на сбор, обработку, хранение и передачу персональных данных в диссертационный совет Д 001.017.01 на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

Савлаев Казбек Фидарович

«С.Ф.» _____ 2021 г

Подпись к.м.н. Савлаева К.Ф. заверяю

Директор ГБУЗ «НПЦ спец. мед. помощи детям ДЗМ»

Доктор медицинских наук, профессор

Андрей Георгиевич Притыко

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям имени В.Ф. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения Москвы»

119620, г. Москва, ул. Авиаторов, д. 38 Тел.:+7(495)735-09-57, <http://npcmed.ru>;
npcprakt@mail.ru