

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА Д 001.017.01 НА БАЗЕ  
ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО БЮДЖЕТНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ  
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР  
ОНКОЛОГИИ ИМЕНИ Н.Н. БЛОХИНА» МИНИСТЕРСТВА  
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ ПО ДИССЕРТАЦИИ НА  
СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА МЕДИЦИНСКИХ НАУК

аттестационное дело № \_\_\_\_\_

дата защиты 13 мая 2021 г., протокол № 13

О присуждении Нисиченко Ольге Александровне, гражданке Российской Федерации, степени кандидата медицинских наук.

Диссертация «Определение стратегии лечения локализованных и диссеминированных сарком Юинга у детей и подростков с первичным поражением костей таза» в виде рукописи по специальности 14.01.12 – Онкология («медицинские науки») принята к защите 4 марта 2021 года, протокол №7, диссертационным советом Д 001.017.01 на базе федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Москва, 115478, Каширское шоссе, д. 24, Приказ о создании диссертационного совета №105/нк от 11.04.2012 г).

Соискатель Нисиченко Ольга Александровна, 1980 года рождения, в 2004 г. окончила Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Российский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по специальности «Педиатрия».

С 2006 года по 2009 год обучалась в аспирантуре по специальности 14.01.12 – Онкология в отделе общей онкологии научно-исследовательского института (НИИ) детской онкологии и гематологии федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр

онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России).

С 2015 года работает в должности врача-детского онколога консультативного отделения НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Диссертация выполнена в отделе общей онкологии НИИ детской онкологии и гематологии «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

#### **Научные руководители:**

Долгополов Игорь Станиславович, доктор медицинских наук, закрытое акционерное общество клиника «НейроВита», стационарное отделение, заведующий;

Дзампаев Аслан Зелимханович, кандидат медицинских наук, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, НИИ детской онкологии и гематологии, отделение хирургическое №3 (опухолей опорно-двигательного аппарата), заведующий.

#### **Официальные оппоненты:**

Мусаев Эльмар Расимович, доктор медицинских наук, член-корреспондент РАН, государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы "Московская городская онкологическая больница №2 Департамента здравоохранения города Москвы", Московский городской научно-практический центр опухолей кости и мягких тканей и кожи, руководитель;

Савлаев Казбек Фидарович, кандидат медицинских наук, государственное бюджетное учреждения здравоохранения города Москвы "Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям имени В.Ф. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения Москвы», старший научный сотрудник

дали положительные отзывы о диссертации.

**Ведущая организация** федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научный центр рентгенорадиологии» Министерства



здравоохранения Российской Федерации в своем положительном заключении, составленном Тепляковым Валерием Вячеславовичем, доктором медицинских наук, профессором, заведующим отделения онкологической ортопедии комбинированных методов лечения, и утвержденном Солодким Владимиром Алексеевичем, доктором медицинских наук, профессором, академиком РАН, директором, указал, что диссертация является законченным научно-квалификационным трудом. Работа выполнена на большом клиническом материале, на современном высоком методологическом и клиническом уровнях, имеет существенное научное значение, а полученные результаты содержат ряд важных положений для практического здравоохранения. По актуальности, объему и уровню проведенных исследований, а также значению полученных результатов диссертационная работа соответствует требованиям ВАК «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года № 842 (в редакции постановлений Правительства Российской Федерации от 21.04.2016 г. №335 и от 02.08.2016 г. № 748), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, и ее автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 - Онкология.

Соискатель имеет 4 научных публикаций, из них по теме диссертации — 4, из них 3 статьи опубликовано в журналах, рекомендованных перечнем ВАК при Минобрнауки России.

В диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных Нисиченко Ольгой Александровной работах. Научные публикации написаны в соавторстве, при личном вкладе соискателя не менее 80%, общий объем научных изданий составляет 1 печатный лист. Статьи соискателя имеют научно-теоретический и научно-практический характер. В опубликованных работах отражены основные выводы диссертационного исследования: показано, что индукционная высокоинтенсивная терапия в объеме 5–6 чередующихся курсов VАС и IE, в комбинации с крупнопольным облучением легких при наличии

метастазов, демонстрирует высокую 88,5% эффективность при высокой, но управляемой токсичности. При этом основной причиной неудачи индукции является не токсичность, а прогрессирование опухоли на фоне терапии. Пациенты, которые успешно завершили индукцию и получили адекватную локальную лучевую терапию по программе ММСЮ–99, могут рассчитывать на пятилетнюю выживаемость без признаков заболевания на уровне 50%, независимо от типа проводимой консолидации. В исследуемой группе пациентов не показано преимуществ консолидации с использованием ВХТ и аутотрансплантации с 5 курсами ПХТ ни в плане общей, ни безрецидивной выживаемости.

**Наиболее значимые работы по теме диссертации:**

1. Иванова, Н.М. Лечение детей и подростков с опухолями семейства саркома Юинга костей таза /Н.М. Иванова, О.А. Нисиченко, И.С. Долгополов, М.Д. Алиев // Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. - 2009.- №1.- С.71-78.

2. Нисиченко, О.А. Лечение детей с опухолью саркомы Юинга костей таза: опыт Восточно-Европейской группы по изучению сарком / О.А. Нисиченко, А.З. Дзампаев, Д.В. Нисиченко, В.В. Хайрулова, М.Д. Алиев // Онкопедиатрия. - 2015. - Том 2. - № 3. - С.314.

3. Нисиченко, О.А. Лечение опухолей семейства саркомы Юинга /О.А. Нисиченко, С.Н. Михайлова // Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. - 2015. - №3. - С.40-48.

4. Нисиченко, О.А. Определение стратегии лечения детей и подростков с саркомой Юинга при первичном поражении костей таза / О.А. Нисиченко, И.С. Долгополов, Д.В. Нисиченко, А.А. Малахова, О.М. Романцова, Д.Б. Хестанов, А.З. Дзампаев // Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. - 2020. - Том 12. - №2-3. - С.46-54.

**На автореферат диссертации поступили отзывы из:**  
федерального государственного бюджетного учреждения "Национальный



медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени Н.Н. Приорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Отзыв подписан доктором медицинских наук Мачак Геннадием Николаевичем. В отзыве указано, что по актуальности, объему и уровню проведенных исследований, а также значению полученных результатов диссертационная работа соответствующей требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года № 842, (в редакции постановления Правительства Российской Федерации от 21.04.2016 г. №748) предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – Онкология;

государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы». Отзыв подписан кандидатом медицинских наук, доцентом Тигановой Ольгой Александровной. В отзыве указано, что диссертационная работа является законченным, самостоятельно выполненным научно-исследовательским трудом, по своей актуальности, новизне, научной значимости соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года № 842 (в редакции постановлений Правительства Российской Федерации от 21.04.2016 г. №335), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 - Онкология.

Отзывы целиком положительные, замечаний нет.

**Обоснование выбора оппонентов и ведущей организации.** Оппоненты выбраны из числа компетентных в соответствующей отрасли науки ученых, имеющих публикации в соответствующей сфере исследования и давших на это

свое согласие. Ведущая организация выбрана как центр, широко известный своими достижениями в области клинической онкологии, способный определить научную и практическую ценность диссертации, и имеющий ученых, являющихся безусловными специалистами по теме защищаемой диссертации, что подтверждается наличием научных трудов по рассматриваемым в диссертации проблемам.

**Диссертационный совет отмечает,** что на основании выполненных соискателем исследований:

**Разработана** стратегия лечения локализованных и диссеминированных сарком Юнга у детей и подростков с первичным поражением костей таза.

**Предложены** оптимальные стратегии лечения детей и подростков с локализованными и диссеминированными опухолями семейства саркомы Юнга (ОССЮ) костей таза на этапе консолидации, направленная на повышение общей и безрецидивной долгосрочной выживаемости.

**Доказана** необходимость проведения интенсивной индукционной терапии в группе пациентов с неблагоприятным прогнозом

**Введен** в практику протокол лечения диссеминированных и местнораспространенных опухолей семейства саркомы Юнга, обеспечивающий высокую долгосрочную выживаемость больных, разработаны меры сопроводительной терапии, направленные на преодоление токсичности индуктивной и консолидирующей терапии.

**Теоретическая значимость исследования** обоснована тем, что:

**доказаны** положения, вносящие вклад в расширение представлений о клинических проявлениях саркомы Юнга костей таза и различных подходах к лечению пациентов в зависимости от локализации и объема поражений.

**Изложены** убедительные доказательства того, вид консолидации (ВХТ/стандарт ПХТ) не оказывает статистически значимого влияния на показатели выживаемости больных СЮ костей таза при его выборе у пациентов с хорошим противоопухолевым эффектом, достигнутым на индукции, следует



учитывать возможности лечебного учреждения, наличия опыта и оборудования для проведения аналогичных трансплантаций, желательную общую продолжительность терапии (при проведении ВХТ достоверно короче) и общую стоимость лечения.

**Раскрыты** что основной причиной, не позволяющей завершить этап индукции, является не токсичность, а прогрессирование опухоли на фоне лечения.

В данной работе на основе однофакторного и многофакторного анализов всесторонне **изучены** различные факторы риска, которые негативно сказываются на результатах лечения пациентов с ОССЮ высокого риска. Проведен подробный сравнительный анализ токсичности различных режимов консолидирующей терапии. Показана возможность не только проведения крупнопольного облучения легких на фоне интенсивной химиотерапии, а также и полноценной лучевой терапии на кости таза непосредственно перед этапом консолидации, в том числе с включением высокодозной химиотерапии. Разработаны меры профилактики осложнений и сопроводительной терапии в случае их возникновения. Эффективность предложенной терапии подтверждается долгосрочным периодом наблюдения за пациентами и грамотно проведенным статистическим анализом.

**Проведена модернизация** существующих схем обследования, распределения по группам риска и терапии ОССЮ высокого риска, что позволило существенно улучшить результаты лечения без включения в схемы новых препаратов.

**Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:**

**Разработаны и внедрены** алгоритмы обследования и терапии местно-распространенных и диссеминированных форм ОССЮ, определены группы пациентов, лечение которых в рамках программы, проанализированной в диссертационной работе, дает максимальный эффект.

**Определены** перспективы практического использования полученных результатов для индивидуального подхода в лечении неоперабельных больных с ОССЮ высокого риска.

**Создан и представлен** алгоритм в отношении пациентов с ОССЮ высокого риска, включающий все этапы ведения пациентов в амбулаторных и стационарных условиях, от момента первичной диагностики до этапа консолидации. Показаны преимущества и недостатки различных видов консолидации.

#### **Оценка достоверности результатов исследования выявила:**

Работа выполнена на высоком методологическом уровне, на достаточном по количеству наблюдений клиническом материале, использованные методики соответствовали поставленным задачам. Достаточный объем клинического материала, использование высокотехнологичных методов диагностики и анализа получаемых данных, с применением компьютерных технологий, а также современных методов статистической обработки данных позволяют считать полученные результаты достоверными.

**Теория** построена на известных проверенных в национальных и международных кооперированных исследованиях данных об эффективности интенсивной терапии в лечении ОССЮ, роли ВХТ с использованием бусульфана и мельфалана в консолидации результатов индуктивной терапии у пациентов с метастатическими формами опухоли и роли лучевой терапии, включая крупнопольное облучение легких

**Идея базируется** на детальном анализе результатов наиболее значимых клинических исследований. Принцип терапии неоперабельных ОССЮ на базе химиотерапии и лучевой терапии были разработаны уже давно и не претерпели значительных изменений к настоящему моменту. Однако, диссертанту удалось, обобщив передовой опыт, добиться максимального эффективного сочетания всех современных методов лечения, применяемых к настоящему моменту, при приемлемой токсичности проводимой терапии. Впервые в России достигнуты



результаты долгосрочной выживаемости у этого контингента больных СООЮ, сравнимые с лучшими мировыми программами, а в ряде случаев и превосходящие их.

**Установлено**, что предложенные принципы оценки эффективности терапии в ходе проведения индуктивной фазы лечения, алгоритм перевода пациентов на 2-ую линию терапии с включением таргетных препаратов, прогностическое значение увеличения интервалов между курсами терапии, оказывает существенное влияние на результаты всей программы терапии.

**Использована** современные методики обработки информации: в рамках статистического анализа проведена обработка материала и расчет показателей с помощью специально разработанного кодификатора и внесена в базу данных созданную на основе электронных таблиц EXEL. Получены данные обрабатывали стандартным пакетом STATUSTICA 10.0. Достоверность различий между количественными показателями вычисляли по t Стьюдента для нормального распределения величин или по непараметрическому критерию Манна-Уитни. Для сравнения качественных параметров применяли точный критерий Фишера и  $\chi^2$ . Различия признавали значимыми при  $p < 0,05$ .

**Личный вклад соискателя состоит** планировании всех этапов диссертационной работы, проведении анализа отечественной и зарубежной литературы по данной научной тематике, непосредственном сборе данных о 72 больных с саркомой Юнга таза, в том числе прошедших лечение в рамках проспективной части исследования в НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НИМЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, статистической обработке собранных данных. Автором самостоятельно интерпретированы полученные данные и подготовлены основные публикации по выполненной работе на основании набранного материала.

#### **Выводы диссертационного совета**

Диссертационная работа Нисиченко Ольги Александровны «Определение стратегии лечения локализованных и диссеминированных сарком Юинга у детей

