

ОТЗЫВ

официального оппонента

руководителя Московского городского научно-практического центра опухолей костей и мягких тканей и кожи на базе государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы "Московская городская онкологическая больница №62 Департамента здравоохранения города Москвы", доктора медицинских наук, профессора, члена-корреспондента РАН Мусаева Эльмара Расимовича на диссертационную работу Нисиченко Ольги Александровны на тему «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

Лечение саркомы Юинга костей таза у детей и подростков остается в настоящее время актуальной и малоизученной проблемой ввиду не только относительно редкой частотой встречаемости и биологическим своеобразием опухоли, но и с тем, что поражение локализуется в динамично развивающейся, нестабильной костной системе, что ограничивает возможности проведения агрессивных методов терапии. Опухоли семейства саркомы Юинга характеризуются крайне агрессивным течением, ранним гематогенным метастазированием и частыми рецидивами, что существенно влияет на результаты терапии и выживаемость пациентов несмотря на то, что их доля среди всех опухолей таза не превышает 20%. Хирургия не играет ведущей роли в лечении ОССЮ данной локализации, т.к., во-первых, первично операбельные опухоли встречаются крайне редко, а во-вторых, оперативные вмешательства на костях таза у детей сопровождаются развитием осложнений и редко позволяют достичь удовлетворительного функционального результата. До настоящего времени существует огромный пласт нерешенных проблем в лечении

местнораспространенной и диссеминированной опухолей семейства саркомы Юинга (ОССЮ) тазовой локализации. Они касаются степени интенсивности индукционной терапии, вида консолидации, необходимости проводить всем пациентам высокодозную химиотерапию (ВХТ), критерии отбора пациентов в ту или иную группу консолидации, роли и места оперативного вмешательства при поражении костей таза.

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, подчеркивается важность данного исследования для разработки новых подходов в лечении саркомы Юинга тазовой локализации у детей и подростков. Обзор литературы включает в себя современные данные по эпидемиологии саркомы Юинга костей таза, современной классификации, морфологии, диагностики, а также современных подходов лечения. Отдельно автор уделит внимание эволюции в лечении локализованной и диссеминированной саркомы Юинга, проследив смену подходов в терапии с середины 1970–х годов до настоящего времени. Также соискателем продемонстрирована роль высокодозной полихимиотерапии с последующей трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток в лечении саркомы Юинга, проанализированы различные схемы и результаты применения режимов терапии. В конце литературного обзора автор демонстрирует перспективы и направления, основанные на биологических особенностях опухолевых клеток, в лечении саркомы Юинга.

Обзор литературы охватывает большой спектр современных источников информации, дает полное представление о проблеме и формирует критическое представление обсуждаемой темы.

Материалы и методы исследования описаны во второй главе, где проводится детальная характеристика групп исследования. Всего в работе было

изучено 72 пациента с локализованными и диссеминированными саркома Юинга с первичным поражением костей таза. Работа построена на сравнении группы консолидирующего лечения со стандартными дозами препаратов – группа «ПХТ», и высокодозной химиотерапии с последующей трансплантацией периферических стволовых клеток – группа «ВХТ». Также проведен анализ причин выхода ряда пациентов из протокола в связи с прогрессированием и/или развитием осложнений на этапе индукции. В табличном варианте даны сравнительные характеристики пациентов по группам изучения в зависимости от пола, возраста, стадии, распространенности процесса, включая зоны метастазирования. Представлена сводная таблица наиболее значимых характеристик в целом и по подгруппам. В классическом стиле описаны инструментальные методы исследования, используемые для обследования пациентов и постановке диагноза. Описан протокол лечения пациентов «ММСЮ–99», включенных в исследование.

В главе «Результаты собственных исследований» диссертантом проведен анализ исходов индукционной химиотерапии, оценка гематологической токсичности в зависимости от курса индукционного лечения в исследуемой группе и по подгруппам.

Всесторонне, путем проведения однофакторного анализа с включением 22 параметров, автором проанализированы причины, оказавших влияние на развитие неблагоприятных исходов у больных ОССЮ на этапе индукционного лечения. С высокой степенью достоверности показано, что к негативным прогностическим факторам, снижающим вероятность успешного проведения индуктивной терапии относятся стадия болезни, локализация метастазов и наличие остеолитической деструкции кости.

В главе приведены репрезентативные результаты консолидирующей химиотерапии для групп «ПХТ» и «ВХТ», построены кривые общей выживаемости и выживаемости без признаков прогрессирования. Несомненной заслугой работы является длительность прослеженности пациентов, которая составила в среднем 49 месяцев, что позволяет считать построенные кривые

достоверными. Автором проведен анализ нарушения интервалов между курсами у больных ОССЮ, получавших лечение в группе «ПХТ» выявлено достоверное 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 и адриамицина с 4200 мг/м² до 2100 мг/м² и 75 мг/м² до 50 мг/м², соответственно.

Также при анализе данных были получены достоверные данные, что при снижении дозы циклофосфана и адриамицина процент лейкопении 4 степени в консолидирующем режиме также достоверно снизился с 89% после 5 курса по схеме VAC до 48% после 9 курса ХТ ($p=0,01$).

В работе представлена частота рецидивов, которая достоверно не различалась между группами «ВХТ» и «ПХТ» (55,9% против 44,4%, $p=0,68$).

Автором отмечено, что анализируя общую выживаемость (ОВ), не выявлено достоверной разницы 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% для групп «ВХТ» и «ПХТ» соответственно, при среднем сроке наблюдения 53,3 (7,8–181) и 57,4 (9,1–133,7) месяцев соответственно. Статистически значимой достоверности не выявлено, $p=0,83$

Следует отметить, что плато безрецидивной выживаемости на кривой устанавливается в группе «ВХТ» на 4 года раньше, что связано с тем, что пациенты из группы ПХТ получали различные варианты противорецидивной терапии, которая позволила достичь второй ремиссии у ряда пациентов, что благоприятно сказалось на показателях общей выживаемости в группе «ПХТ».

Диссертантом в заключении к главе, продемонстрировано, 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 был 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 по костям и костному мозгу, возраст пациента, по-прежнему оказывают свое негативное влияние на результаты лечения больных этой группы высокого риска. Результаты данной работы позволяют сделать выводы, что для пациентов, завершивших индукцию полностью без значимых нарушений протокола лечения, может быть предложен один из равнозначных методов консолидации. ВХТ с трансплантацией аутологичных ГСК дает чуть лучшие, хотя и не достоверные, результаты, в плане безрецидивной выживаемости особенно в первый год наблюдения и обеспечивает ранее достижение плато на кривой выживаемости, однако сопровождается большей токсичностью и трансплантационной летальностью (11,1%). Проведение интенсивных 5 курсов ПХТ в фазе консолидации позволяет добиться сравнимых результатов общей выживаемости на 3–4 года позже с плато на кривой, но сопровождается меньшей токсичностью. Пяти- и расчетная 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 обсуждении результатов, представленной четвертой главой, с результатами исследований, автором проведено подробное сравнение собственных результатов с данными международных исследований по данной тематике. Дано краткое аргументированное заключение работы, что выбранная

диссертантом тактика высокоинтенсивной индукционной химиотерапии в комбинации с лучевой терапией на различных этапах от объема поражения, последующая консолидация с использованием различных подходов, позволила добиться 42% 5-летней общей и безрецидивной выживаемости среди пациентов с локализованными и диссеминированными ОССЮ с поражением костей таза. При этом, в группе пациентов, успешно закончивших индукцию и получивших консолидацию, как общая, так и безрецидивная пятилетняя заболеваемость составила 50%, что ставит анализируемую программу ММСЮ–99 в один ряд с наиболее успешными мировыми протоколами лечения ОССЮ высокого риска у сравнимых контингентов больных. Интенсивная индукционная терапия с последующей консолидацией и адекватной лучевой терапией, несмотря на высокую токсичность, остаются единственным способом преодолеть неблагоприятные факторы прогноза, такие 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, диссеминацию опухоли, возраст, уровень ЛДГ, могут рассчитывать на 50% пятилетнюю выживаемость, независимо от типа проводимой консолидации. Выбор типа консолидации с проведением ВХТ или ПХТ 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 в отношении тактики ведения пациентов с тотальным поражением костей $\frac{1}{2}$ 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 ХТ. 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 пациентов с ОССЮ и направления их в специализированные онкологические учреждения.

В выводах диссертации следующих из полученных результатов автором сформулированы 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, сформулированных в диссертации, их достоверность и новизна

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 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 саркома Юинга костей таза, консолидация с применением высокодозной

химиотерапии и аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток не имеет статистически значимых преимуществ общей и безрецидивной выживаемости пациентов по сравнению с интенсивной 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 местнораспространенными, так и диссеминированными ОССЮ. Полученные данные позволяют сделать вывод о равнозначности двух типов консолидации как с использованием ВХТ с аутологичной трансплантацией ГСК, так и 5 курсов ПХТ у пациентов с положительным опухолевым ответом на индукционную терапию. Показана необходимость проведения интенсивной индукционной терапии в группе пациентов с неблагоприятным прогнозом. Также проанализировано влияние оперативного лечения ОССЮ 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

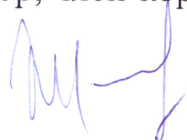
Диссертационная работа Нисиченко О.А. «Определение стратегии лечения локализованных и диссеминированных сарком Юинга у детей и подростков с первичным поражением костей таза» является самостоятельным законченным научно-квалификационным трудом, в котором решена актуальная задача онкологии по методу выбора тактики лечения детей и подростков с опухолями семейства саркомы Юинга тазовой локализации.

По своей актуальности, теоретической и практической значимости диссертация соответствует требованиям «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года № 842 (в редакции постановлений

Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 года № 335 от 02 августа 2016 г. № 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.

Официальный оппонент:

руководитель Московского городского научно-практического центра опухолей костей и мягких тканей и кожи на базе государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы "Московская городская онкологическая больница №62 Департамента здравоохранения города Москвы", доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН



Мусаев Эльмар Расимович

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



Мусаев Эльмар Расимович

27.04.2021г.

Подпись доктора медицинских наук, профессора, член-корреспондента РАН Э.Р. Мусаева «удостоверяю»

Начальник отдела кадров ГБУЗ «МГОб № 62 ДЗМ»  Н.А. Максимова

Адрес: 143423 Московская область, Красногорский район, п/о Степановское, поселок Истра, дом 27, строение с 1 по 26

Телефон: +7 (903) 1620605

Email: mer71@mail.ru

