

«УТВЕРЖДАЮ»

Генеральный директор
ФГБУ «РНИОН» Минздрава России
доктор медицинских наук, профессор
член-корреспондент РАН

О. И. Кит

2019 года

ОТЗЫВ

ведущей организации о научно-практической значимости диссертационной работы Гумбатовой Эльвиры Джангировны на тему: «Оценка вероятности прогрессирования метастатического поражения легких и плевры у детей с солидными опухолями после системного и локального лечения», представленную к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология

Актуальность темы диссертации

Метастатическое поражение легких представляет собой серьезную проблему при злокачественных опухолях. Основным методом лечения при вторичных изменениях в легких у взрослых на сегодняшний день является метастазэктомия. У детей же каких-либо рекомендаций по этому поводу не предусмотрено. Согласно публикации М. L. Kayot (2006), «идеальным» техникой хирургического вмешательства при метастазах в легких у детей является клиновидная резекция.

Обязательными показаниями для хирургического вмешательства являются полный локальный контроль за опухолевым процессом, отсутствие вторичного поражения в других органах и тканях и возможность радикального удаления всех очагов. При невизуализируемых очагах становится актуальным изучение применения комбинированного подхода с сочетанием метастазэктомии и изолированной перфузии органа химиопрепаратом в дозе, превышающей его лечебную концентрацию при

системном введении (локальная высокодозная химиотерапия). Данная методика впервые была описана О. Creech в 1958 году. По данным литературных источников она доказывает свою эффективность, безопасность и воспроизводимость. Однако у детей применение этого метода не является распространенным, что требует создания базы данных, анализа переносимости и эффективности и определения критериев включения и исключения пациентов.

Все вышеизложенное и определило актуальность диссертационного исследования Гумбатовой Эльвиры Джангировны «Оценка вероятности прогрессирования метастатического поражения легких и плевры у детей с солидными опухолями после системного и локального лечения».

Научная новизна исследования

В детской практике впервые использована методика изолированной химиоперфузии легких и/или плевры (ИХПЛ/ИХПП) с мелфаланом или цисплатином в сочетании с метастазэктомией у пациентов с метастатическим поражением легких/плевры при злокачественных опухолях. Кроме того, доказано, что применение для локальной химиотерапии актиномицина-Д является толерабельным и не вызывает побочных эффектов, что дает возможность его применения у пациентов с метастатической формой опухоли Вилмса.

Созданный в диссертационной работе индекс риска прогрессирования заболевания в легких у детей (CHRIP (pulm) – Childhood Risk Index of Progressive Disease (pulmonary)) с солидными опухолями основан на хорошей статистической обработке. Данный индекс дает возможность клиницисту распределять больных по степени вероятности прогрессирования вторичного злокачественного процесса в легких у детей с онкологическими проблемами после проведенного системного цитостатического и локального с/без химиоперфузии легкого лечения. Доказана его высокая диагностическая информативность.

Научно-практическая значимость диссертационной работы

Диссертация Э. Д. Гумбатовой имеет высокую практическую и научную значимость. является новаторским исследованием и дает возможность клиницисту ранжировать больных по степени вероятности прогрессирования вторичного злокачественного процесса в легких у детей со злокачественными новообразованиями после проведенного системного цитостатического и локального лечения, что позволяет формулировать показания и противопоказания для оперативного вмешательства и определять объем хирургического лечения.

Автором впервые описана возможность использования для химиоперфузии легкого препарата актиномицина-Д, который может быть применен у детей с метастатическим поражением легких при нефробластоме.

Апробация созданного в диссертации индекса риска прогрессирования заболевания в легких у детей с солидными опухолями проводится в отделении химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей у детей НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова.

Достоверность работы

Цели, задачи, положения, выносимые на защиту, сформулированы ясно и убедительно. Достоверность основных положений и выводов диссертационной работы не вызывает сомнений. В результате исследования проанализирована переносимость и воспроизводимость изолированной химиоперфузии легкого/плевры у детей с метастатическим поражением легких и плевры при злокачественных заболеваниях. Необходимо отметить, что достоверность результатов диссертации обеспечена адекватным применением современных методов компьютерной обработки материала.

Оценка содержания работы

Диссертация написана согласно современным требованиям и состоит из списка сокращений, введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, раздела, содержащего собственные результаты, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы.

Работа изложена на 140 страницах машинописного текста, иллюстрирована 39 таблицами и 48 рисунками. В список литературы включены 13 отечественных и 102 зарубежные публикации.

Во введении автором обосновывается актуальность темы исследования, формулируются цель и задачи работы, определяются научная новизна, практическая значимость и положения, выносимые на защиту.

В главе "Обзор литературы" рассматривается современное состояние проблемы вторичного поражения легких при злокачественных опухолях у детей, подробно описывается представление о мировых подходах хирургического лечения метастазов в легкие и плевру.

Во второй главе представлены сведения о 34 пациентах, получавших специфическое лечение в отделении химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей у детей НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова с 2008 по 2018 г., а также подробно описан метод изолированной химиоперфузии легких и плевры у детей с метастатическим поражением легких и/или плевры. Все сведения о пациентах наглядно иллюстрированы многочисленными графиками и таблицами. Для обработки полученных данных использованы корректные методы статистического анализа.

Третья глава посвящена результатам лечения детей при использовании комбинированного подхода терапии метастазов солидных опухолей в легкие и плевру, а именно сочетании метастазэктомии и изолированной химиоперфузии органа. Здесь автор оценивает непосредственные и отдаленные результаты такого лечения. В главе проводится оценка показателей выживаемости: общей и выживаемости без прогрессирования. Средний период до прогрессирования при таком подходе приближается к 2-м годам. Выживаемость без прогрессирования в нашей когорте составляет 40,5%. Общая выживаемость пациентов, которым проводилась химиоперфузия легких, превышает 60%.

В четвертой главе проводится статистическая обработка материала с использованием однофакторного и многофакторного анализа. Из

представленного для обработки списка детерминант выделены факторы, значимо ухудшающие показатели общей выживаемости; среди них IV стадия заболевания с метастатическим поражением легких, количество метастазов более 6 и длительность периода без онкологического события (рецидива, прогрессирования) 23 мес. и менее. Показатель выживаемости без прогрессирования существенно был ниже при количестве метастазов более 6, двусторонней локализации вторичных пульмональных очагов, размере метастаза более 15 мм и объеме резекции R1/2. При анализе пациентов с метастатическим поражением плевры значимым фактором в унивариантном анализе, снижающим показатель выживаемости без прогрессирования, оказался только пол больного.

Далее автор описывается созданные статистические модели и прогностические индексы независимых факторов, которые позволили разработать количественный многокомпонентный индекс риска прогрессирования заболевания в легких у детей с солидными опухолями (индекс CHRIP (pulm)). С его помощью можно стратифицировать пациентов на группы по степени и риску вероятности прогрессирования метастатических изменений в легких после проведенного системного цитостатического и локального с/без химиоперфузии органа лечения.

Выводы диссертации объективны, достоверны и полностью соответствуют главным итогам проведенного исследования. Опубликованные научные работы и автореферат достаточно полно отражают содержание работы.

Материалы диссертации полностью отражены в 13 научных работах, в том числе 3 статьях, напечатанных в определенных ВАК РФ ведущих рецензируемых научных изданиях. Получена приоритетная справка на патент «Способ оценки риска прогрессирования метастатического поражения легких у детей с солидными опухолями после системного и локального лечения» №2018142460, дата приоритета 30.11.18 г. Основные положения работы доложены и обсуждены на Петербургском онкологическом форуме

(III и IV Российские онкологические научно-образовательные форумы с международным участием) «Белые Ночи, Санкт-Петербург (2017, 2018); IX Собрании Национального общества детских онкологов и гематологов «НОДГО», Санкт-Петербург (2018), 49-м Конгрессе Международного общества детской онкологии, Вашингтон (2017), VII Съезде детских онкологов России, Москва (2018).

Вопросы и замечания

Замечаний принципиального характера по работе нет.

Внедрение результатов исследования

Результаты диссертационного исследования активно используются в клинической работе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России.

Рекомендации по использованию результатов и выводов

диссертационной работы

Результаты представленного исследования могут быть использованы в практической деятельности врачей детских онкологов при планировании тактики ведения пациентов с химиорезистентным злокачественным процессом и метастазами в легких/плевре с исчерпанными возможностями консервативного лечения.

Заключение

Диссертационная работа Гумбатовой Эльвиры Джангировны «Оценка вероятности прогрессирования метастатического поражения легких и плевры у детей с солидными опухолями после системного и локального лечения» является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научной задачи по улучшению результатов лечения детей с метастатическим поражением легких, что имеет существенное значение для детской онкологии.

По своей актуальности, научной новизне, объему выполненных исследований и практической значимости полученных результатов представленная работа соответствует требованиям п.9 «Положения о порядке

присуждения ученых степеней» от 24.09.2013 г. №842 (с изменениями от 21.04.2016 г., №335), утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор Гумбатова Эльвира Джангировна заслуживает присуждение искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12-онкология.

Отзыв обсужден и одобрен на заседании отдела лекарственного лечения опухолей ФГБУ «РНИОИ» Минздрава России, протокол № 7 от 14.05.2019 г.

Заведующий отделом лекарственного лечения
опухолей ФГБУ «РНИОИ» Минздрава России,
доктор медицинских наук, профессор



Л.Ю. Владимирова

Подпись доктора медицинских наук, профессора
Владимировой Любови Юрьевны «заверяю»

Ученый секретарь
ФГБУ «РНИОИ» Минздрава России
доктор биологических наук, доцент



Е.А. Дженкова

Контактная информация:

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «РНИОИ» Минздрава России)

г. Ростов-на-Дону, 344037, 14-линия, 63

тел. 8(863)300-30-05

email: onko-sekretar@mail.ru, сайт: www.rnioi.ru