

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертацию Н.Д. Фасеевой
«Оптимизация тактики лечения герминогенных опухолей у детей»,
представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по
специальности 14.01.12 - онкология

Актуальность проблемы

Герминогенные опухоли – группа неоплазий, развивающихся из первичных зародышевых клеток половых желез. Герминогенные опухоли всех локализаций составляют 3% от общего количества онкологических заболеваний у детей.

Благодаря современным программам терапии шанс на излечение имеют 70-80% больных, даже с диссеминированными формами. На выживаемость существенное влияние оказывают вид и распространенность герминогенной опухоли, радикальность хирургического вмешательства, наличие или отсутствие метастазов.

Прогнозирование раннего ответа на первичное лечение в настоящее время является одним из основных направлений в диагностике и лечении герминогенных опухолей у детей. Нередко в современных протоколах лечения инициальные уровни опухолевых маркеров могут служить фактором прогноза и влиять на выбор лечебной тактики. Основными опухолевыми маркерами герминогенных новообразований являются альфа-фетопротеин (АФП) и β -субъединица хорионического гонадотропина человека (ХГЧ), повышение которых отмечается более чем у половины пациентов. Также следует учитывать скорость их нормализации на фоне лечения. Уровень опухолевых маркеров после первых курсов полихимиотерапии у 25% пациентов остается повышенным, что говорит о низкой эффективности выбранной терапии.

Изучение влияния кинетических параметров опухолевых маркеров (периода полуэлиминации – ПП, прогнозируемого времени нормализации – ПВН) на отдаленные результаты лечения является перспективным направлением в лечении герминогенных опухолей и дает возможность на

ранних этапах выявить группы больных с резистентными формами заболевания.

Научная новизна

В детской практике на примере сведений о пациентах НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова впервые было показано влияния скорости элиминации опухолевых маркеров (альфафетопротеина и хорионического гонадотропина) на отдаленные результаты лечения. А также впервые включенные в однофакторный и многофакторный анализ факторы «период полуэлиминации» и «прогнозируемое время нормализации» наглядно демонстрируют существенное влияние выбранных кинетических параметров на выживаемость больных с герминогенными опухолями. Кроме того, создание номограммы и внедрение ее в практическую деятельность детских онкологических отделений позволит выявлять больных с химиорезистентным процессом уже на начальных этапах лечения и интенсифицировать их программу лечения.

Практическая значимость

Практическая значимость диссертации не вызывает сомнения, поскольку выполненная Н.Д. Фасеевой работа явилась новаторским исследованием, в котором предложен путь решения актуальной проблемы детской онкологии – прогнозирование раннего ответа на инициальную полихимиотерапию у детей с герминогенными опухолями. Созданная номограмма для диагностики замедленных значений периода полуэлиминации и прогнозируемого времени нормализации АФП у пациентов с герминогенными опухолями дает возможность своевременно выявить группу больных, требующих модификации лечебной программы. Полученные рекомендации диссертационного исследования Н.Д. Фасеевой уже внедрены в практику детского отделения НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова.

Содержание работы.

Диссертация построена согласно традиционному плану, включает в себя введение, 6 глав, заключение, выводы, практические рекомендации, список используемой литературы. Диссертационная работа изложена 146 страницах машинописного текста, иллюстрирована 78 рисунками и 21 таблицами. Библиографический указатель включает 152 источника, в том числе 4 отечественных и 148 зарубежных.

Во введении убедительно отражена актуальность исследования, четко обозначены цели, задачи, научная новизна, практическая значимость, положения, выносимые на защиту.

Глава "Обзор литературы" написана грамотным литературным языком и читается с большим интересом. Первая глава посвящена обзорной характеристике герминогенных неоплазий, их этиологии и патогенезу, принципам классификации и лечению. "Обзор литературы" содержит подробный анализ отечественных и зарубежных публикаций, показывающих широкое представление о мировых подходах к лечению герминогенных опухолей у детей. Четко изложены проблемы изучения и терапии данной патологии. В главе подробно описаны варианты лечения опухолей, предложенные различными онкологическими группами на разных этапах становления детской онкологии. Известно, что долгое время между исследовательскими группами (французской, немецкой и бразильской группами) не было консенсуса. Основными аспектами этих разногласий была модификация программ лечения на основе эффективности первичной терапии, так называемая «response-adapted» модификация. Не оставлены без внимания и осложнения полихимиотерапии от того или иного препарата или от схемы в целом, обсуждена возможность перехода на менее токсичные схемы. Также предложены варианты второй линии полихимиотерапии при рецидивах заболевания. Углубленный разбор материалов, посвященных выбранной теме исследования, позволил автору убедительно аргументировать актуальность, а также установить цель собственного исследования. Из анализа литературы

вытекают перспективы, основные направления и задачи предстоящего исследования.

В главе "Общая характеристика материала" структурно и информативно представлены сведения о 72 пациентах с герминогенными опухолями, проходивших специализированное лечение в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова с 1996 по 2017 гг. Характеристики исследуемых больных изучены разносторонне и подробно. Во главе изложены анамнестические данные, методы лабораторных и инструментальных обследования, подходы к стратификации и характеристика протоколов лечения, методы оценки полученных результатов и статистической обработки изучаемого материала. Все данные об исследуемых пациентах наглядно иллюстрированы многочисленными графиками и таблицами.

Третья и последующие главы включают математико-статистическую обработку сведений о пациентах, анализ отдаленных результатов лечения.

Оценены показатели выживаемости в соответствии с группой риска. Наиболее высокие показатели выживаемости были выявлены у пациентов низкой группы риска, куда вошли пациенты, объем лечения которых ограничился лишь оперативным вмешательством, общая выживаемость (ОВ) их составила 100%. ОВ в группе стандартного риска - 92,8%, высокого риска - 55,1%. Безрецидивная (БРВ), бессобытийная (БСВ) выживаемость и выживаемость без прогрессирования (ВБП) в группе стандартного риска составила 85,3%, 83,4% и 83,4% соответственно, в группе высокого риска 53%, 27,8% и 29% соответственно. Полученные результаты можно сопоставить с данными мировой литературы. Так, согласно исследованию European Society for Medical Oncology за 2017 г. общая выживаемость у детей, страдающих герминогенными опухолями, составила 90%, безрецидивная выживаемость - 84%, бессобытийная выживаемость - 54% и на выживаемость без прогрессирования пришлось 30%.

Четвертая глава посвящена однофакторному анализу, согласно которому установлены 16 переменных значимо ухудшающих показатели общей

выживаемости. Это такие факторы, как III-IV стадия, несеминомный морфологический тип опухоли, внегонадная локализация первичной опухоли, наличие метастазов в легких, костях, печени, внелегочных висцеральных метастазов, высокие уровни АФП, ХГЧ и ЛДГ в дебюте, группа высокого риска, дозно-временная интенсивность схемы $\leq 0,7$, периоды полуэлиминации АФП > 6 дней и ХГЧ > 34 дней, прогнозируемое время нормализации АФП > 4 нед и для ХГЧ > 5 нед.

Пятая глава представляет несколько мультивариантных анализов для оценки факторного влияния на выживаемость. Согласно полученным результатам по первой модели обнаружено выраженное влияние долечebных клинико-лабораторных факторов на выживаемость без прогрессирования только у повышенных значений АФП и ХГЧ в дебюте заболевания. Значимой взаимосвязи между иными факторами выявлено не было. Вторая модель содержит характеристику показателей элиминации опухолевых маркеров, таких как инициальный уровень, период полуэлиминации и прогнозируемого времени нормализации маркеров. Созданы модели с ПП, ПВН, общие модели с АФП и ХГЧ. При статистическом анализе модели с ПП существенное влияние на выживаемость без прогрессирования оказывал первичный уровень ХГЧ до начала полихимиотерапии. В модели с ПВН взаимосвязи между показателями не выявлено. В анализируемой модели с АФП выявлена функциональная связь между показателями ОВ и значениями уровня АФП и ПП АФП и ВБП и инициальным уровнем АФП, в модели с ХГЧ обнаружена взаимосвязь между ВБП и уровнем ХГЧ в дебюте заболевания. В последней модели были использованы клинико-лабораторные характеристики и показатели скорости элиминации опухолевых маркеров. Переменные с нерепрезентативными выборками исключены. Значимое влияние на общую выживаемость оказывало наличие на момент постановки диагноза внелегочных висцеральных метастазов, высокий уровень АФП и пролонгация выведения АФП, на показатели выживаемости без прогрессирования – только уровень АФП в дебюте.

В шестой главе, учитывая полученные расчетные значения кинетических значений опухолевых маркеров, была построена номограмма, представляющая собой графическую зависимость двух величин. Предмет использования номограммы состоит в том, чтобы определить должествующее значение АФП после двух курсов полихимиотерапии опираясь на его инициальные значения. Созданная номограмма - это важнейший элемент проделанной работы, она является, своего рода, находкой данного исследования. Созданная номограмма проста в использовании и может быть перспективным решением актуальной проблемы детской онкологии – своевременно выявить больных с химиорезистентным процессом после первых курсов полихимиотерапии и интенсифицировать их программу лечения. Следует отметить, что номограмма не применима у детей в возрасте до 2-х лет. Известно, что в период внутриутробного развития АФП выполняет функцию альбумина, и лишь после рождения организм ребенка начинает продуцировать альбумин, а уровень АФП в свою очередь постепенно снижается и достигает уровня взрослого человека к 1-2 годам жизни.

Принципиальных замечаний к работе нет. Тем не менее, возникают несколько вопросов, имеющих отношение к работе:

1. Почему из всех возможных исследуемых показателей выживаемости вы выбрали именно выживаемость без прогрессирования?
2. По каким причинам оказалось невозможным создание номограммы для хорионического гонадотропина?
3. Планируете ли вы создать патент на изобретение (номограмма)?

Заключение

Диссертационная работа Н.Д. Фасеевой на тему «Оптимизация тактики лечения герминогенных опухолей у детей», выполненная под руководством д.м.н. С.А. Кулевой, является научно квалификационным исследованием, в котором предложен путь решения актуальной задачи, имеющей существенное значение для детской онкологии – прогнозирование раннего ответа на

инициальную полихимиотерапию у детей с герминогенными опухолями и выявление больных с резистентным процессом на ранних этапах лечения с дальнейшим решением вопроса об интенсификации их лечебной программы.

Диссертационная работа Н.Д. Фасеевой по актуальности, научной и практической значимости полученных результатов отвечает всем требованиям п. 9 "Положения о присуждении ученых степеней", утвержденного постановлением Правительства РФ № 842 от 24 сентября 2013 г. (с изменениями, внесенными постановлением Правительства РФ от 21.04.2016 г. № 335 «О внесении изменений в Положение о присвоении ученых степеней»), предъявляемых к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор заслуживает присвоения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология.

доктор медицинских наук,
профессор, заслуженный врач Республики
Северная Осетия – Алания,
заведующая кафедрой детской онкологии,
клинической онкологии и радиотерапии
ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева»
Минздрава России, заместитель генерального
директора-директор Института управления
и трансляционной медицины, исполнительный
директор Национального общества детских
гематологов и онкологов
Адрес: 117997, Москва,
ул. Саморы Машела, дом 1
Телефон: +7 (495) 287-65-70;
Электронная почта:
info@fnkc.ru

Светлана Рафаэлевна Варфоломеева

Подпись С.Р. Варфоломеевой заверяю
Ученый секретарь



04.06.2018 г.

Смирнова Е.А.

ФИО секретаря