

## **ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА**

доктора медицинских наук, профессора Зоркина Сергея Николаевича на диссертационную работу Жуманиёзова Хикмата Ибрагимовича «Дифференцированный подход к лечению детей с локализованной и местнораспространенной рабдомиосаркомой мочеполовой системы», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология

### **Актуальность темы исследования**

Актуальность поставленных и успешно решенных автором работы задач определяется тем, что рабдомиосаркома мочевого пузыря, простаты, влагалища, шейки матки и паратестикулярной локализации относится к наиболее частым опухолям мочеполовой системы в детском и подростковым возрасте. Анатомические и функциональные особенности детей, особенно младшего возраста, далеко не всегда позволяют провести радикальное не калечащее хирургическое вмешательство на первом этапе. Несомненно, хирург с одной стороны должен стремиться, как можно полно, удалить опухоль, т.к. от этого зависит распределение пациента в ту или иную клиническую группу для дальнейшей терапии, что в конечном итоге, определяет прогноз на выздоровление. С другой стороны, хирург должен заботиться о том, чтобы, по возможности, не проводить органоуносящую, калечащую операцию, по крайней мере, на первом этапе,

рассчитывая на интенсивную химио и лучевую терапию в этой клинической группе.

Автором диссертации представлена четкая стратегия разделения пациентов по клиническим группам на основе полноты первичного оперативного вмешательства, что позволяет в дальнейшем проводить риск-адаптированную терапию, и улучшает результаты лечения. Так же автором самостоятельно проанализированы оптимальные сроки начала лучевой терапии для пациентов различных групп риска. Особенno актуальным является исследование автора в области тактики ведения больных с опухолями, сохраняющимися после индуктивной терапии, рекомендации и выводы автора в отношении целесообразности и объема повторных операций и схем химиотерапии второй линии в случае обнаружения резидуальных клеток рабдомиосаркомы при гистологическом исследовании.

**Степень обоснованности научных положений, выводов и  
рекомендаций, сформулированных в диссертации, их достоверность и  
новизна**

В представленной работе разработана тактика лечения детей с локализованной и местнораспространенной эмбриональной рабдомиосаркомой мочеполовой системы в зависимости от группы риска с целью увеличения безрецидивной выживаемости при сокращении отдаленных побочных эффектов терапии. На основании проведенного исследования показано влияние правильного распределения пациентов по группам риска в зависимости от первоначальной стадии и клинической группы (объема проведенной первичной операции) на общую и

безрецидивную выживаемость, показано место лучевой терапии в лечении детей с рабдомиосаркомой мочеполовой системы и определены оптимальные сроки ее начала. Так же показана возможность проведения щадящей индуктивной терапии у пациентов группы низкого риска без отрицательного влияния на общую и безрецидивную выживаемость.

Диссертационная работа имеет большое значение для практического здравоохранения, так как предложены практические рекомендации по лечению детей с локализованной и местнораспространенной эмбриональной рабдомиосаркомой мочеполовой системы (РМС).

Автором показано, что радикальность первичной операции является основным критерием для распределения пациентов с эмбриональной РМС МПС по группам риска. Лучевая терапия, проводимая не позднее 14 недель от начала индуктивной терапии достоверно снижает частоту локальных рецидивов, особенно в группе пациентов промежуточного риска. Убедительно, на основании репрезентативного клинического материала, показано проведение повторной операции типа «second look» с оценкой лечебного патоморфоза при сохранении резидуальной опухоли после 18 недели индуктивной терапии. При выявлении резидуальных опухолевых клеток необходим перевод на 2-ю линию химиотерапии с обязательным применением максимально доступных методов локального контроля, вплоть до проведения калечащих операций.

Представленные в работе теоретические положения, выводы и методические подходы основаны на тщательной проработке значительного клинического материала с применением комплекса современных статистических методов, адекватных поставленным задачам.

Представленный объем материала и его качество являются достаточными для решения поставленных задач, обеспечивают достоверность результатов исследования, сформулированных выводов. Работа выполнена на большом клиническом материале. Использованные в

работе методы и экспериментальные модели адекватны поставленным задачам. Выводы логически вытекают из полученных результатов и обоснованы собственными и литературными данными.

### **Научная новизна**

В работе представлены данные самого масштабного исследования лечения рабдомиосаркомы МПС у детей, проведенного в одном научно-исследовательском центре Российской Федерации с использованием современных подходов к распределению больных по группам риска и клиническим группам, риск-адаптированной терапии, в т.ч. лучевой терапии. Впервые в России на репрезентативном клиническом материале всесторонне изучено влияние объема хирургического удаления первичной опухоли на результаты лечения, дана оценка другим факторам (возраст, пол, локализация первичной опухоли), влияющим на общую и безрецидивную выживаемость. Обоснована возможность снижения интенсивности химиотерапии у больных, относящихся к группе низкого риска, что позволит снизить отдаленные осложнения у этой группы пациентов и улучшить качество их жизни. Чрезвычайно важным явилось исследование относительно лечебной тактики в случае резидуальной опухоли, обоснованы объемы повторных операций.

**Научно-практическая значимость** работы определяется рекомендациями, которые представляет автор по распределению больных по группам риска в зависимости от первоначальной стадии и клинической группы (объема проведенной первичной операции) и проведения риск-адаптированной терапии в зависимости от клинической группы, а не от локализации, характеристик первичной опухоли или субъективного

мнения исследователя. Автором определена тактика в отношении пациентов с неполным ответом на индуктивную терапию, рассмотрены оптимальные сроки проведения и объемы повторных операций, а так же их влияние на результаты лечения. Впервые в России и странах СНГ разработана четко структурированная программа терапии для больных с локализованной и местно-распространенной эмбриональной РМС МПС, учитывающая оптимальные требования к диагностическим процедурам и хирургическому первичному этапу, адаптированная к группам риска, четко определяющая место лучевой терапии и повторных операций в рамках программного лечения и позволяющая достичь 76,2% общей и 71,9% безрецидивной выживаемости, соответственно.

## **Оценка содержания диссертационной работы**

Диссертация изложена на 120 страницах машинописного текста, содержит 17 таблиц, 39 рисунков. Диссертация включает главы: «Введение», «Обзор литературы», «Материалы и методы», «Результаты исследований», «Обсуждение результатов», «Заключение», «Выводы», «Практические рекомендации», «Список литературы». Библиография включает 47 источника, в том числе 3 отечественных и 44 зарубежных.

**Первая глава** посвящена обзору литературы, изложена на 18 страницах, иллюстрирована 1 таблицей. В главе подробно освещены все существующие на настоящий момент европейские, североамериканские и международные исследования, посвященные лечению рабдомиосаркомы у детей. Особый акцент сделан на комбинацию и объем химиотерапии, ее длительность, оптимальные дозы алкилирующих агентов для группы промежуточного риска, подробно рассмотрены различные позиции исследователей в отношении подходов к проведению лучевой терапии

(показания, сроки проведения, дозы, поля). Интересным представляется подраздел обзора литературы, посвященный оперативной тактике как в отношении первичной, та и резидуальных опухолей, сохраняющихся после индуктивной терапии. Обзор литературы легко читается, написан хорошим литературным языком. Замечаний по данному разделу нет.

**Вторая глава** - «Материалы и методы» изложена на 23 страницах, состоит из 4 подразделов и проиллюстрирована 6 таблицами и 6 рисунками. Данна подробная всесторонняя характеристика клинического материала на котором базировалось исследование, как по возрасту, полу, TNM классификации, локализации первичной опухоли, стадии заболевания, так и по клиническим группам и группам риска. Автор представил характеристику мономорфности и сравнительную оценку групп в зависимости от локализации первичной опухоли, что облегчает в дальнейшем интерпретацию полученных результатов и не вызывает сомнения в их достоверности. Четко определены критерии проведения исследований и статистической обработки полученных данных. В главе имеются некоторые шероховатости (прежде всего, несоответствие сокращений принятых в данной главе, сокращениям, представленным в конце работы), которые не мешают воспринимать материал и не носят принципиального характера.

**Третья глава** - «Результаты исследования» является самой объемной, изложена на 46 страницах и проиллюстрированная 33 рисунками и 10 таблицами, состоит из 5 подразделов, в которых последовательно рассматриваются результаты индуктивной терапии, ее токсичности, хирургических вмешательств, общей, безрецидивной выживаемости, летальности как в целом, среди всех 86 включенных пациентов, так и по подгруппам в зависимости от локализации первичной опухоли, групп риска, клинических групп. Представлен подробный анализ влияния сроков начала, доз лучевой терапии на результаты лечения,

рассмотрены причины, влияющие на отсрочку проведения локального контроля резидуальной опухоли. Подраздел, посвященный выживаемости, представлен подробно, всесторонне и наглядно, что визуально облегчает как восприятие материала, так и его сравнение с результатами аналогичных исследований. Замечаний к главе нет.

**Четвертая глава** – «Обсуждение полученных результатов» изложена на 11 страницах и является очень важной частью работы, подтверждающая актуальность, научную и практическую значимость проведенного исследования, в котором дано сопоставление полученных автором данных и данных международных кооперированных исследований по данной теме.

Работу завершают заключение, 6 выводов, 6 практических рекомендаций, список приведенных сокращений и список литературы.

Выводы диссертационной работы отражают основные положения диссертации, полностью соответствуют поставленным целям и задачам.

Представленные автором данные и выводы имеют большую научную и практическую ценность для врачей детских онкологов, хирургов, урологов, лучевых терапевтов и других врачей-специалистов, связанных с диагностикой и терапией опухолей мочеполовой системы у детей и подростков.

Принципиальных замечаний по диссертации нет.

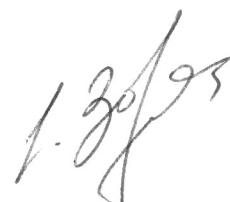
Автореферат полностью отражает содержание диссертации.

### **Заключение о соответствии диссертации критериям «Положения о присуждении ученых степеней».**

Таким образом, диссертационная работа Жуманиёзова Хикмата Ибрагимовича «Дифференцированный подход к лечению локализованной

и местнораспространенной рабдомиосаркомы мочеполовой системы у детей» является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение задачи, имеющей существенное значение для детской онкологии в частности и онкологии в целом, полностью соответствует критериям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней» №842 от 24 сентября 2013 года (в редакции постановления Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 года №335, от 2 августа 2019 года №748, от 29 мая 2017 года №650, от 28 августа 2017 года №1024 и от 01 октября 2018 года №1168), предъявляемых к докторским диссертациям на соискание степени кандидата наук, а ее автор, Жуманиёзов Хикмат Ибрагимович, заслуживает присуждения степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология.

Доктор медицинских наук (14.01.19 – детская хирургия), профессор, заведующий урологическим отделением с группами репродуктологии и трансплантации Федерального государственного автономного учреждения «Национальный исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации



С.Н.Зоркин

119296, Москва, ул. Ломоносовский проспект 2 стр. 1  
8(495)-967-14-20 E-mail: info@nczd.ru

Подпись д.м.н., профессора Зоркина С.Н. заверяю:

Ученый секретарь  
ФГАУ «НМИЦ здоровья детей»  
Минздрава России,  
кандидат медицинских наук  
А.Г.Тимофеева

«17» октябрь 2020 г.

