

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора Козель Юлии Юрьевны на диссертационную работу Романцовой Ольги Михайловны «Интенсификация режимов индукционной химиотерапии у детей с саркомой Юинга», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.6 – Онкология, лучевая терапия

Актуальность темы исследования

На современном этапе развития онкологии лечение саркомы Юинга у детей является достаточно сложной задачей и неразрывно сопряжено с рядом трудностей, обусловленных динамичностью и нестабильностью костной системы у детей, поражающейся при данном заболевании. Особенности течения заболевания в значительной степени лимитируют проведение агрессивных методов специального лечения, в том числе, проведение расширенных и комбинированных хирургических вмешательств.

Саркома Юинга характеризуется крайне агрессивным течением, ранним гематогенным метастазированием и высокой частотой развития рецидива заболевания, что предопределяет в значительной мере неудовлетворительные результаты лечения и выживаемости пациентов.

При использовании современных методов лечения общая выживаемость при локализованной стадии заболевания достигает 65%-75%, при диссеминированной – не превышает 30%. Применение дозационно-компрессионного режима, протестированного в исследовании AEWS-0031, проведенном в США, стало «золотым» стандартом лечения саркомы Юинга в COG. В настоящее время актуальной задачей является повышение показателей выживаемости у данной группы пациентов путем оптимизации терапии, позволяющей добиться большего числа ответов при минимальной токсичности. В связи с этим работа Романцовой О.М., посвященная лечению детей с саркомой Юинга с использованием современных подходов к терапии, является актуальной.

Научная новизна

Научная новизна заключается в том, что впервые в Российской Федерации разработана эффективная комплексная программа лечения, соответствующая современным мировым рекомендациям. Также оценена эффективность индукционной химиотерапии у пациентов с саркомой Юинга при применении различных режимов интенсификации, проведен анализ токсичности проводимых схем и оценен объективный ответ при

использовании различных вариантов интенсификации. Исследование выполнено на высоком научно-методическом уровне.

Основные положения работы и выводы обсуждались и получили одобрение на представительных форумах по детской онкологии с международным участием, практические рекомендации внедрены в клиническую практику НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им.Н.Н.Блохина» Минздрава России, а также являются важной частью тематических лекционных курсов для ординаторов, аспирантов, а также врачей циклов повышения квалификации на кафедре детской онкологии имени академика Л.А. Дурнова ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России и НИИ ДОиГ имени академика Л.А. Дурнова «ФГБУ НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина».

Обоснованность и достоверность полученных результатов, обоснованность выводов и практических рекомендаций

Для достижения поставленной цели и задач диссертантом была сформирована база данных и проведена большая работа по анализу клинических, молекулярно-генетических и терапевтических аспектов лечения пациентов с саркомой Юинга на достаточно крупной когорте пациентов ($n=356$). Длительный период катамнестического наблюдения, который составил для выживших пациентов 52,0 месяцев, позволил достоверно оценить показатели выживаемости. Проанализированы итоги поведения высокоинтенсивной программы лечения по протоколу СЮ-2017. Выполнена сравнительная оценка различных типов индукционной химиотерапии с использованием эскалации дозы алкилирующих агентов и с использованием дозационно-компрессионного режима. Проанализированы клинические параметры заболевания, уровень положительных ответов на индукционную терапию, частота и степени органной токсичности различных схем лечения. Выявлены прогностические факторы, влияющие на общую выживаемость и выживаемость без прогрессирования.

Проведенные однофакторный и многофакторный анализы прогностических маркеров (клинических показателей и терапевтических этапов) помогают дополнительно выделить подгруппы больных, нуждающихся в интенсификации лечения, а также выделить важные терапевтические элементы.

Использование современных методов статистической обработки данных для оценки влияния ответа на индукционный этап терапии на выживаемость, позволили сделать

выводы логичными и вытекающими из поставленных в исследовании задач. Положения, выносимые на защиту, были четко сформулированы и обоснованы.

Автором была убедительно показана эффективность внедрения новых режимов интенсификации индукционной химиотерапии у детей с саркомой Юинга за счет применения дозационно-компрессионного режима и продемонстрирована меньшая эффективность и более высокий спектр токсичности ранее проводимых в НИИ ДОиГ протоколов.

Автором были сформулированы практические рекомендации, вытекающие из полученных результатов, которые относятся оптимизации уже существующих терапевтических методов лечения детей с саркомой Юинга. Объем исследования является достаточным для формирования обоснования представленных выводов работы.

По результатам диссертационной работы опубликовано 14 печатных работ, из них 3 статьи в журналах, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России, клинические рекомендации по лечению опухолей костей у детей и подростков, 2 главы в соавторстве в книге «Противоопухолевая лекарственная терапия. Национальное руководство» и в книге «Детская хирургия. Национальное руководство». А также 4 статьи в зарубежных научных журналах.

Достоверность диссертационной работы Романцовой О.М. обусловлена большой выборкой пациентов, тщательным анализом как клинических данных, так и терапевтических элементов протокола, использованием методов современной статистики. Автором выполнен анализ литературных данных об оценке влияния неблагоприятных прогностических факторов на показатели долгосрочной выживаемости. Научная значимость исследования обусловлена спектром и объемом полученных данных.

Анализ токсичности и эффективности индукционной химиотерапии с применением дозационно-компрессионного режима, представленный в работе, позволяет рекомендовать его для широкого внедрения в клиническую практику.

Таким образом, убедительные результаты, полученные в работе, являются новыми научными знаниями и являются перспективными разработками в лечении детей с саркомой Юинга.

Оценка содержания диссертации и общая характеристика работы

Диссертационная работа Романцовой О.М. написана по традиционному плану, изложена на 149 страницах машинописного текста, иллюстрирована 63 таблицами и 20

рисунками. Состоит из введения, трех глав, заключения, выводов и списка литературы, включающего 22 отечественных и 110 зарубежных источников.

Во введении автором обоснована актуальность темы диссертационного исследования. Сформулированы цель и задачи диссертации, научная новизна и научно-практическая значимость работы, положения, выносимые на защиту.

Обзор литературы написан в соответствии с задачами исследования. В нем изложены основные эпидемиологические характеристики СЮ, а также биологические характеристики этой опухоли. Отдельно рассматривается эволюция биологической концепции патогенеза саркомы Юинга, в результате которой появляется понятие юингоподобных опухолей, которые обладают значительным морфологическим сходством с саркомой Юинга, и несут другие генетические поломки, что определяет особенности их клинического течения. Подробно рассматривается проблема своевременной постановки диагноза на основании клинических данных, а также данных инструментальных и лабораторных исследований. Особое внимание уделяется возможным факторам, определяющим прогноз заболевания, которые потенциально могут служить предикторами эффективности лечения. Подробно анализируются опубликованные результаты лечения пациентов с локализованными и диссеминированными формами саркомы Юинга, а также рассматриваются подходы к лечению детей с первично-резистентными формами и рецидивами заболевания. На основе обзора литературных данных делается вывод об отсутствии однозначно оптимального режима лечения и о важной роли оптимизации терапии первой линии, потенциально позволяющей добиться большего числа ответов и снизить токсичность терапии. Последовательно изложены литературные данные об эволюции химиотерапевтических подходах, новых терапевтических агентах, о терапевтических опциях при рефрактерном течении и рецидивах заболевания.

В главе 2 «Характеристика пациентов, диагностических методов обследования и статистического анализа» подробно описана методология исследования, представлены отличия применяемого в работе протокола СЮ-2017 от оригинального протокола Euro-Ewing 2008 и ранее проводимого протокола ММСЮ - 99. Описаны методы статистики, применяемые для обработки полученных данных. Подробно описываются потенциальные факторы риска в общей группе и отдельных подгруппах. Следует отметить, что данный материал собран в течение 11 лет, что с учетом сравнительной редкости саркомы Юинга позволяет описать одну из крупнейших когорт пациентов в Российской Федерации.

В главе 3 «Собственные результаты исследования» представлена общая характеристика пациентов с саркомой Юинга, включенных в исследование. Подробно представлено влияние основных клинических факторов на прогноз заболевания. В

дальнейшем изложены основные этапы терапии, особенности их проведения и влияние на выживаемость. Проведен анализ переносимости, токсичности и эффективности изучаемых режимов индукции.

Важным элементом диссертационной работы явился разработанный индекс вероятности прогрессирования, позволяющий эффективно стратифицировать пациентов на основании факторов риска (используемая схема лечения, уровень ЛДГ, наличие лейкоцитоза и гиперфибриногенемии).

В обсуждении автор подводит итог проведенного исследования, сопоставляя свои данные с имеющимися данными зарубежной литературы и подводит к обоснованным выводам. Выводы сформулированы четко. Полностью соответствуют задачам исследования и согласуются с положениями, выносимыми на защиту.

Представленная работа свидетельствует о высоком уровне компетентности и профессионализма автора в вопросах лечения пациентов с саркомой Юинга.

Работа оформлена по классическим критериям, написана хорошим литературным языком с соблюдением всех требований к научно-квалификационным работам на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Автореферат полностью соответствует содержанию диссертационной работы, оформлен с соблюдением всех требований.

Научно-практическая значимость и внедрение результатов исследования

Проведенное Романцовой О.М. исследование имеет важное теоретическое и практическое значение, большой прикладной интерес в области детской онкологии. Разработанные прогностические критерии могут использоваться для дальнейших исследований в лечении пациентов с саркомой Юинга и при создании новых терапевтических протоколов.

Внедрение результатов работы в клиническую практику позволит в ряде случаев снизить токсичность терапии и увеличить эффективность проводимого лечения. Важность влияния интенсификации индукционной химиотерапии на прогноз заболевания, продемонстрированная при помощи однофакторного и многофакторного анализов может быть использована в дальнейшем при внедрении новых методов лечения именно на данном этапе терапии. Все это позволит улучшить результаты лечения у детей с саркомой Юинга и снизить риск развития рецидивов и прогрессирования заболевания, а также снизить осложнений терапии и летальность от данного заболевания.

Заключение

Диссертационная работа Романцовой Ольги Михайловны «Интенсификация режимов индукционной химиотерапии у детей с саркомой Юинга» является законченной, самостоятельной научно-квалификационной работой, выполненной на высоком теоретическом и методическом уровне, в которой решена актуальная задача в области онкологии – выбор оптимального режима индукционной химиотерапии, позволивший улучшить показатели долгосрочной выживаемости у детей с саркомой Юинга.

По своей актуальности, теоретической и практической значимости диссертация соответствует требованиям пп. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013 г. (в редакции постановлений Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 г. № 335, от 20 марта 2021 года №426, от 11 сентября 2021 г. №1539, от 26 октября 2023 г. №1786, от 25 января 2024 г. №62), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения ему ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

Официальный оппонент:

доктор медицинских наук, профессор,
главный специалист по детской онкологии МЗ РО,
заведующая отделением детской онкологии
ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России

 Козель Юлия Юрьевна

«12» августа 2024г.

Подпись доктора медицинских наук, профессора Козель Юлии Юрьевны заверяю:

Ученый секретарь
ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России
Доктор биологических наук, профессор





Дженкова Елена Алексеевна

«12» августа 2024г.

Почтовый адрес места работы: 344037, Российская Федерация, г. Ростов-на-Дону. 14-я линия, 63.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Телефон: +7 (863)-200-1000, +7 (983)-300-0200, E-mail: onko-sekretar@mail.ru, <https://www.rnioi.ru>.