

«УТВЕРЖДАЮ»

Директор

ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России,

Академик РАН, профессор

Солодкий В.А.

« 15 » _____ 2022 г.



ОТЗЫВ

Федерального государственного бюджетного учреждения «Российский научный центр рентгенорадиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации в качестве ведущей организации на диссертационную работу Романцовой Ольги Михайловны на тему: «Интенсификация режимов индукционной химиотерапии у детей с саркомой Юинга», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.6. - Онкология, лучевая терапия

Актуальность научного исследования

Саркома Юинга занимает второе место по частоте среди первичных злокачественных новообразований костей у детей и является высокоагрессивной опухолью, для успешного лечения которой необходим комплексный подход, включающий в себя системную полихимиотерапию, хирургическое лечение, лучевую терапию. В рамках крупных многоцентровых исследований пятилетняя бессобытийная выживаемость составляет около 70% для пациентов с локализованными формами болезни и не превышает 20-40% для пациентов с метастазами. Одним из перспективных подходов, позволяющих повысить эффективность индукционной терапии и обеспечить большее число ответов, состоит в увеличении ее дозоинтенсивности за счет повышения доз препаратов или уменьшения тайминга их введения.

Следовательно, целью исследования является определения оптимального режима интенсификации индукционной химиотерапии у детей с саркомой Юинга, направленной на повышение общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования. Решению этой актуальной задачи и посвящена кандидатская диссертация Романцовой О.М.

Связь с планом соответствующих отраслей

Диссертационная работа Романцовой О.М. выполнена в соответствии с основными направлениями программы научных исследований НИИ детской онкологии и гематологии имени академика РАМН Л.А. Дурнова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России и посвящена решению актуальной задачи клинической онкологии – определения стратегии лечения пациентов детского возраста с саркомой Юинга и выбора наиболее эффективного и менее токсичного режима индукционной химиотерапии.

Тема диссертационной работы утверждена на заседании ученого совета НИИ детской онкологии имени академика РАМН Л.А. Дурнова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России («5» октября 2017 года, протокол № 7) и выполнялась в соответствии с планом научно-исследовательских работ НИИ детской онкологии и гематологии имени академика РАМН Л.А. Дурнова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Новизна исследования полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформированных в диссертации

Впервые в Российской Федерации на внушительном клиническом материале 356 пациентов) обобщен уникальный двенадцатилетний опыт НИИ ДОиГ им. Л.А. Дурнова в области программной терапии пациентов с саркомой Юинга. Автором оценены особенности течения и результаты лечения детей с саркомой Юинга, проанализированы клинические параметры заболевания, частота объективных ответов, контроль роста опухоли, а также частота и степень

органной токсичности различных схем лечения. Выявлены прогностические факторы, влияющие на эффект индукционной химиотерапии общую выживаемость и выживаемость без прогрессирования, разработан индекс индивидуального прогрессирования больных саркомой Юинга. Проведенное исследование показало, что у детей и подростков, больных саркомой Юинга, интенсификация индукционной химиотерапии за счет эскалации доз алкилирующих агентов не целесообразна, так как не увеличивает ни частоты объективного ответа, но обладает максимальным профилем токсичности.

Обоснованность и достоверность полученных результатов и сформулированных выводов.

Работа выполнена на высоком научно-методическом уровне с использованием современных исследовательских методик, адекватных поставленным задачам и в целом построена с учетом принципов доказательной медицины.

Значительный клинический материал (356 пациентов), достаточный для анализа показателей выживаемости, детальный анализ исходов лечения, наряду с применением современных компьютерных и статистических методов обработки полученных результатов, свидетельствует об их несомненной достоверности.

Выводы диссертационной работы четко сформулированы, аргументированы, обоснованы и соответствуют поставленной цели и задачам исследования.

Значимость полученных результатов для науки и практики

Диссертационное исследование имеет важное научно-практическое значение, поскольку на его основании сформулирована современная стратегия лечения детей с саркомой Юинга. Определены особенности клинического течения и оценены существующие факторы прогноза заболевания, сформированы практические рекомендации по диагностике и лечению детей с саркомой Юинга,

позволившие улучшить результаты лечения больных. Результаты проведенного исследования позволят разработать оптимальный алгоритм стратификации в группы риска пациентов с саркомой Юинга, что является предиктором персонифицированного лечения для достижения наилучшего терапевтического эффекта. Разработанная стратегия стратификации пациентов на группы риска с последующим выбором программы терапии позволит улучшить практические результаты лечения данной категории больных.

Полученные данные позволяют сделать вывод о высокой эффективности разработанного режима индукционной химиотерапии наиболее чувствительными химиотерапевтическими агентами с применением дозационно-компрессионного режима, по сравнению с другими режимами интенсификации. Также проанализирована гематологическая токсичность в изучаемых режимах, предложенный режим интенсификации индукционной химиотерапии обладал самым низким профилем токсичности.

Рекомендации по использованию результатов работы

Положения, сформулированные в диссертации, показали, что индукционная химиотерапии наиболее эффективными химиотерапевтическими агентами с интенсификацией за счет дозационно-интенсификационного режима демонстрирует частоту объективных ответов 98,3% и контроль роста опухоли 100%. У значимой части больных применение «дозационно-компрессионного режима» не увеличило токсичность проводимой терапии и позволило снизить частоту фебрильной нейтропении до 13,3 %, а гематологическую токсичность 4 степени до 5 %, что, безусловно, является предиктором лучшей переносимости и большей эффективности протокола СЮ-2017 по сравнению с ранее проводимым протоколом и с исторической группой пациентов, получавших терапию в рамках протокола Euro-Ewing 2008. На основании многофакторного анализа группы пациентов, получающих терапию, благоприятными прогностическими факторами для выживаемости больных без прогрессирования болезни явились ранняя

диагностика, инициальный размер опухоли менее 300 см³ и отсутствие отдаленных метастазов. В качестве неблагоприятных факторов выделены инициальные лейкоцитоз и тромбоцитоз, высокий уровень лактатдегидрогеназы и уровень накопления радиофармацевтического препарата при первичной радиоизотопной диагностике свыше 397%. Пациенты, которые успешно завершили терапию в рамках протокола СЮ-2017 демонстрируют пятилетнюю выживаемость без прогрессирования на уровне 66,1%.

Заключение

При анализе и обсуждении диссертационной работы Романцовой О.М. принципиальных замечаний не выявлено.

Таким образом, диссертационная работа Романцовой О.М. «Интенсификация режимов индукционной химиотерапии у детей с саркомой Юинга» является самостоятельным законченным научно-квалификационным трудом, в котором решена важная задача по оптимизации режимов индукционной химиотерапии у детей с саркомой Юинга для улучшения показателей выживаемости. Работа выполнена на большом клиническом материале, на современном высоком методологическом и клиническом уровнях. Имеет существенное научное значение, а полученные результаты содержат ряд важных положений для практического здравоохранения.

В целом, по своей актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, объёму проведенного исследования, глубине анализа полученных данных и их достоверности, диссертационная работа Романцовой О.М. соответствует всем 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, 26 октября 2023 г. № 1786), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, и

ее автор Романцова Ольга Михайловна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

Диссертационная работа Романцовой О.М. «Интенсификация режимов индукционной химиотерапии у детей с саркомой Юинга» осуждена на научно-практическом конференции ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России "12" июля 2024 г., протокол № 7.

Заведующий отделением хирургических методов лечения и противоопухолевой лекарственной терапии опухолей костей, мягких тканей и кожи хирургической клиники (центра хирургических методов лечения) ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России

д.м.н, профессор



Тепляков Валерий Вячеславович

Подпись профессора Теплякова В.В. «Удостоверяю»:

Ученый секретарь ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России

д.м.н, профессор



Цаллагова Земфира Сергеевна

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научный центр рентгенорадиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Адрес: 117997, г. Москва, Профсоюзная, д. 86. Телефон: +7(495)333-41-80
E-mail: mailbox@rncrr.ru . Официальный сайт: www.rncrr.ru