

«УТВЕРЖДАЮ»

**Проректор по научно-исследовательской работе
ФГАОУ ВО Первый
МГМУ им. И.М. Сеченова
Минздрава России
(Сеченовский Университет),
кандидат медицинских наук
Бутнару Д.В.**



2020г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) о научно – практической значимости диссертационной работы Петриченко Анны Викторовны на тему «Ортопедические последствия, осложнения и результаты противоопухолевого лечения костных сарком у детей», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 14.01.12 – Онкология, 14.01.15 – Травматология и ортопедия

Актуальность темы выполненной работы

Актуальность темы диссертационной работы Петриченко Анны Викторовны связана с тем, что проведение современных протоколов лечения детей, больных саркомами костей сопряжено с развитием целого ряда осложнений и последствий, связанных с токсическим действием химиопрепаратов, применением имплантатов, обширными резекциями и повреждающим действием ионизирующего излучения на органы и ткани детского организма, находящегося в процессе активного роста и формирования. Значительное повышение выживаемости детей, больных костными саркомами, достигнуто ценой применения крайне агрессивной противоопухолевой терапии,

что неизбежно сопровождается развитием ортопедических осложнений и последствий, значительно ухудшающих отдаленные ортопедические и функциональные результаты лечения. Проблеме развития поздних ортопедических последствий в Российской Федерации уделено недостаточно внимания, отечественные публикации по данной теме практически отсутствуют. В то же время, своевременное проведение медицинской реабилитации позволяет проводить коррекцию последствий специального лечения на ранних стадиях, но исследований о возможности проведения у детей восстановительного лечения в составе противоопухолевой терапии в Российской Федерации не проводилось, влияние его на течение онкологического процесса остается практически не изученным.

Целью проведения данной диссертационной работы было улучшение ортопедических и функциональных результатов противоопухолевого лечения больных, перенесших костные саркомы в детском возрасте. В своей работе автор обозначил три основных направлений:

- 1) проведение анализа причин поздней диагностики заболевания костными саркомами, приводящих не только к диссеминации процесса, но и к обширной операционной травме, и, как результат, к развитию ортопедических последствий и осложнений
- 2) изучение результатов лечения, прогностических факторов, исхода и особенностей метастазирования при костных саркомах, для планирования ведения и диспансерного наблюдения пациентов, перенесших заболевание костными саркомами в детстве
- 3) изучение ортопедических последствий и осложнений, разработка методов их профилактики и своевременной коррекции

Связь с планами соответствующих отраслей науки и народного хозяйства

Диссертационная работа Петриченко Анны Викторовны на тему «Ортопедические последствия, осложнения и результаты противоопухолевого лечения костных сарком у детей» выполнена в соответствии с планом научно-

исследовательской работы ФГБУ «НМИЦ ТО им Н.Н. Приорова» Минздрава России и ГБУЗ «НПЦ спец.мед.помощи детям» ДЗМ.

Научна новизна исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Диссертационная работа Петриченко А.В. состоит из трех основных направлений. При проведении анализа причин поздней диагностики заболевания костными саркомами, была установлена достоверная связь с инициальной диссеминацией процесса, вследствие допущенных ошибок диагностики, связанных как с отсутствием патогномоничных признаков костных сарком, так и многочисленными «масками» костных опухолей. На основе анализа причин запущенности заболевания, автором был разработан алгоритм своевременной диагностики костных сарком у детей, позволяющий минимизировать диагностические ошибки на уровне первичного звена оказания медицинской помощи. Автором была разработана и внедрена в клиническую практику стратегия многокомпонентного лечения, на основе современных международных протоколов, позволяющая улучшить непосредственные и отдаленные ортопедические результаты у детей, больных костными саркомами. Проведение эффективного противоопухолевого лечения детей, жителей города Москвы, больных костными саркомами позволило достичь 5-летней общей выживаемости сопоставимой с данными крупных исследовательских групп США и Европейского Союза. Было доказано высокое качество выполнения хирургического этапа лечения. Крайне важным аспектом диссертационной работы следует считать результаты лечения больных олигометастатической болезнью, применение высоко агрессивного лечения, в том числе, хирургического, у данной группы пациентов позволяет достичь результаты, сопоставимые с результатами лечения больных с локализованным заболеванием, но в то же время заставляет искать новые пути решения проблемы лечения детей с множественными метастазами и выделение их в группу ультравысокого риска.

Автором впервые в РФ изучены и проанализированы ортопедические осложнения и последствия противоопухолевого лечения и возможность их коррекции. Показано, что осложнения хирургического лечения при эндопротезировании крупных суставов развиваются не зависимо от конструкции эндопротеза, а также показана неизбежность развития ортопедических последствий, что послужило основанием для разработки методов их профилактики и своевременной коррекции. Впервые изучена возможность проведения медицинской реабилитации у детей, больных костными саркомами, как метода профилактики развития последствий, на всех этапах противоопухолевой терапии, в том числе хирургического лечения и после достижения ремиссии. Для оценки эффективности медицинской реабилитации автором была разработана шкала оценки функциональных нарушений опорно-двигательного аппарата, возникших в результате проведения агрессивной мультимодальной противоопухолевой терапии и хирургического лечения у детей, в соответствии с возрастом. Автором впервые изучено влияние медицинской реабилитации на онкологический результат, было показано, что включение в программу таких методов реабилитационного лечения не влияет на развитие рецидива болезни.

В диссертационную работу было включено 120 пациентов детского возраста, больных костными саркомами, внесенных в канцер – регистр Департамента здравоохранения города Москвы. Комплексный ретроспективный анализ анкет Московского канцер-регистра показал, что несвоевременно верифицированный диагноз приводит к инициальному метастазированию. Проведение эффективного противоопухолевого лечения детей, жителей города Москвы, больных костными саркомами позволило достичь 5-летней общей выживаемости $61,7 \pm 4,8\%$, в том числе при локализованной остеосаркоме и саркоме Юинга $73,1 \pm 8,7\%$ и $73,3 \pm 6,9\%$; $71,1 \pm 6,8\%$, при диссеминированных остеосаркоме и саркоме Юинга - $46,2 \pm 13,8\%$ и $41,2 \pm 11,9\%$. Качество выполнения хирургического этапа лечения было высоким, локальный и/или региональный рецидив развился у 8 (9,3%) из 86

оперированных пациентов, V тип осложнений эндопротезирования по Henderson развился у 3 (6,8%) пациентов из 44, перенесших эндопротезирование, 5-летняя безрецидивная выживаемость оперированных больных составила $62,0 \pm 5,3\%$, в том числе, в объеме эндопротезирования - $63,6 \pm 7,3\%$. Ремиссия была достигнута у 84,9% детей, прогрессирование развилось у 10,4% детей, умерли на лечении 4,7% детей. Сроки метастазирования составили от 6 до 24 мес. после окончания противоопухолевой терапии, более чем в 70% случаев, что необходимо учитывать для планирования медицинской реабилитации в ремиссии и своевременного выявления рецидива болезни. Факторы, достоверно ассоциированные с худшим прогнозом: объем опухоли свыше 100 см³, особенно у детей младше 12 лет, и при локализации в длинных трубчатых костях, а также множественная диссеминация процесса. При этом, 5-летняя безрецидивная выживаемость при единичных метастазах существенно выше, чем при множественных - $81,8 \pm 11,6\%$ vs $25,3 \pm 9,6\%$, и не отличается от 5-летней безрецидивной выживаемости детей с локализованным процессом. Осложнения хирургического лечения чаще всего развиваются при эндопротезировании крупных суставов – 15 (34,0%) механические - 8 (18,1%), инфекционные - 7 (15,9%), не зависимо от конструкции эндопротеза, чаще при локализации опухоли в проксимальном отделе большеберцовой кости – 3 (42,9%). Ортопедические последствия противоопухолевого лечения детей, больных костными саркомами неизбежны, количество последствий у каждого обследованного варьировало от 1 до 10. Преобладала II и III степень тяжести последствий – 43,1% и 29,4%, случаев. Количество последствий не зависело от объема проведенной противоопухолевой терапии, статистически значимой разницы между комплексным и комбинированным лечением не было получено, количество последствий более 5 одинаково часто встречается как при хирургическом, так и при лучевом методе воздействия на опухолевый очаг. По сравнению с другими оперативными вмешательствами, укорочение конечности при эндопротезировании развивалось чаще, а деформации, в том числе,

сколиотические, достоверно реже, чем при других видах хирургического лечения.

С целью профилактики ортопедических последствий, проведение медицинской реабилитации у детей, больных костными саркомами целесообразно начинать при постановке диагноза, продолжать на всех этапах противоопухолевого лечения и, особенно, в периоде ремиссии. Диспансерный учет должен проводиться не только онкологами, но и ортопедами с целью выявления и коррекции последствий по мере их развития, на протяжении всей жизни. Необходима динамически изменяющаяся индивидуальная программа реабилитации, соответствующая состоянию и потребностям пациента на момент наблюдения.

Разработанная шкала функциональных нарушений опорно-двигательного аппарата детского возраста и формула оценки реабилитационного лечения позволила объективно оценить эффективность реабилитационных мероприятий у детей, больных костными саркомами, с учетом возрастных особенностей, хорошая функция конечности была достигнута у 83,3% пациентов, как за счет эффективной реабилитации, так и за счет хорошей функции сустава. Эффективная комплексная противоопухолевая терапия позволяет достичь ремиссии и проводить медицинскую реабилитацию в полном объеме, что существенно повышает ортопедический результат. Оценка онкологического результата показала, при проведении медицинской реабилитации в ремиссии 5-летняя безрецидивная выживаемость не снижается, в группе детей, получивших восстановительное лечение, 5-летняя безрецидивная выживаемость составила $80,0 \pm 10,3\%$ vs $58,3 \pm 14,2\%$, в группе, где реабилитация не проводилась.

Все различия были статистически значимыми. Выверенная гипотеза исследования, методологически корректный дизайн, а также применение современных методов статистической обработки обеспечили достоверность и обоснованность полученных данных.

Значимость полученных результатов для науки и практики

Автором разработан алгоритм своевременной диагностики костных сарком у детей, осложнений и последствий противоопухолевой терапии позволяющий минимизировать диагностические ошибки на уровне первичного звена оказания медицинской помощи, своевременно выявлять и корректировать ортопедические осложнения и последствия, а стратегия многокомпонентного, в том числе хирургического и реабилитационного лечения, позволяет значительно улучшить непосредственные и отдаленные онкологические и ортопедические результаты. Разработанные методы профилактики, своевременного выявления и коррекции ортопедических осложнений и последствий по мере их формирования, оценка возможности проведения медицинской реабилитации на всех этапах многокомпонентного противоопухолевого лечения и после его окончания, позволяют добиться снижения инвалидизации, повышения социальной адаптации и улучшения качества жизни этой тяжелой группы пациентов.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Изучение ортопедических последствий противоопухолевой терапии и степени их тяжести позволяет рекомендовать длительное диспансерное наблюдение детей и взрослых, перенесших заболевание костными саркомами в детстве, с целью выявления и коррекции нарушений опорно-двигательного аппарата по мере их развития в специализированных учреждениях как онкологического, так и травматолого-ортопедического профиля. Предложенный автором метод оценки функционального результата противоопухолевого лечения детей, направленный на выполнение ежедневных двигательных задач, позволяет эффективно и адекватно оценить функциональный и двигательный дефицит, учитывающий возраст ребенка, может быть рекомендован к внедрению в рутинную клиническую практику учреждений медицинской реабилитации онкологических больных. Выявленные ортопедические последствия противоопухолевой терапии заслуживают

дальнейшего изучения и формирования нового направления в травматологии и ортопедии – ортопедической реабилитации онкологических больных, перенесших заболевание в детском возрасте.

Результаты диссертационной работы по диагностике и лечению костных сарком у детей могут быть включены в план образовательной программы для студентов высших учебных заведений. Вопросы своевременной диагностики и многокомпонентного лечения костных опухолей, профилактики осложнений и ортопедических последствий должны быть включены как в образовательные программы ординатуры, так и программы дополнительного профессионального образования онкологов и травматологов-ортопедов. Вопросы реабилитации детей, больных костными саркомами, а также профилактики развития и лечения ортопедических последствий могут быть включены в образовательные программы врачей-реабилитологов.

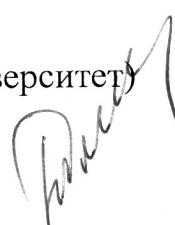
Заключение

Диссертация Петриченко Анны Викторовны «Ортопедические последствия, осложнения и результаты противоопухолевого лечения костных сарком у детей» представляют собой законченный труд, в котором на основании выполненных автором исследований и разработок осуществлено решение научной проблемы своевременной профилактики, диагностики и коррекции ортопедических последствий и осложнений противоопухолевого лечения пациентов, перенесших заболевание костными саркомами в детстве, имеющей важное значение как для онкологии, так и травматологии и ортопедии. Диссертационная работа соответствует всем требованиям п.9 «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 02 августа 2016 г. № 748, от 29 мая 2017 г. № 650, от 28 августа 2017 г. № 1024 и от 01 октября 2018 г. № 1168), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а сам автор Петриченко Анна Викторовна заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских

наук по специальностям 14.01.12 – Онкология и 14.01.15 – Травматология и ортопедия.

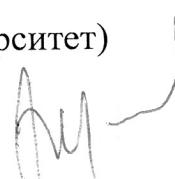
Отзыв о научно-практической ценности диссертации Петриченко Анны Викторовны «Ортопедические последствия, осложнения и результаты противоопухолевого лечения костных сарком у детей» обсужден и одобрен на совместном заседании кафедр онкологии, травматологии, ортопедии и хирургии катастроф Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. М.И. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) – протокол № 1 от 13 января 2020 года.

Заведующий кафедрой онкологии
Института клинической медицины
им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО
Первый МГМУ им. М.И. Сеченова
Минздрава России (Сеченовский Университет)
член – корреспондент РАН,
доктор медицинских наук, профессор



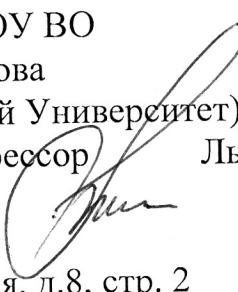
Давыдов Михаил Михайлович

Профессор кафедры онкологии
Института клинической медицины
им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО
Первый МГМУ им. М.И. Сеченова
Минздрава России (Сеченовский Университет)
член – корреспондент РАН,
доктор медицинских наук, профессор



Мусаев Эльмар Расим оглы

Заведующий кафедрой травматологии, ортопедии
и хирургии катастроф Института клинической медицины
им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО
Первый МГМУ им. М.И. Сеченова
Минздрава России (Сеченовский Университет)
доктор медицинских наук, профессор



Лычагин Алексей Владимирович

119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д.8, стр. 2
8 (495)609-14-00, rektorat@mrau.ru, <https://sechenov.ru>



14 01 2020

Петриченко А.В.