

## ОТЗЫВ

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

### Актуальность проблемы

Проблема новообразований у детей, несмотря на достижения медицинской науки и практики в XXI веке остается такой же актуальной, что и прежде. Относительная невысокая частота опухолей в детском и подростковом возрасте требует анализа и обобщения практического опыта для усовершенствования подходов к тактике ведения таких больных.

Опухоли у детей значительно важнее регистрировать в зависимости от морфологического строения, а не от места локализации. Герминогенные опухоли – типичные новообразования детского возраста (Клинические рекомендации по диагностике и лечению детей, больных герминогенными опухолями. Проект. 2014) Опухоли, источником которых является первичная половая клетка чрезвычайно разнообразны по своему морфологическому строению, клиническому течению и прогнозу, могут быть как доброкачественными, так и злокачественными..

Опухоли у детей во многом гистологически сходны с эмбриональными тканями, и особенностью их течения является короткий латентный период, широкое распространение и агрессивное течение, при этом в большинстве своем эти опухоли более чувствительны к химиотерапии по сравнению с таковыми у взрослых. Частота встречаемости варьирует в зависимости от возраста пациента: 2-4% – у детей до 15 лет и около 14% – у подростков от 15 до 19 лет. Существует два пика заболеваемости герминогенными опухолями в детском возрасте: первый – до 2-х лет, когда опухоли в большинстве своем локализуются в крестцово-копчиковой области, при этом в 74% случаев заболевают девочки; и второй пик – подростковый период (8-12 лет для девочек и 11-14 лет для мальчиков), преобладающей локализацией детского возраста являются гонады.

На сегодняшний день герминогенные опухоли являются высококурабельными. По данным литературы при применении химиотерапии 5-летняя выживаемость достигает 60-90%. Наибольшую актуальность представляет проблема поздней диагностики злокачественных опухолей у детей, что в основном и определяет достаточно высокую летальность. Прогноз, конечно, зависит от гистологического варианта, возраста, локализации и распространённости новообразования, а также и от первоначального уровня онкомаркеров. Основными опухолевыми маркерами герминогенных новообразований являются альфа-фетопротеин (АФП) и  $\beta$ -субъединица хорионического гонадотропина человека (ХГЧ). Определение АФП и ХГ значительно улучшает диагностику герминогенных опухолей у детей, так как этот метод высокоспецифичный, приближаясь к 100%. Инициальный уровень опухолевых маркеров является важнейшим прогностическим фактором, и зачастую предопределяет лечебную тактику. Также немаловажным для прогноза является скорость нормализации опухолевых маркеров. Замедленное снижение уровня опухолевых маркеров в процессе лечения, а также волнообразное его снижение является плохим прогностическим признаком. Медленное снижение маркеров на протяжении первых двух курсов химиотерапии сочетается с ухудшением показателей выживаемости пациентов. Замедление наблюдается у 25% пациентов, что может свидетельствовать о резистентности к проводимой терапии и быть поводом к рассмотрению вопроса об интенсификации лечебной программы.

Отсутствие исследований влияния кинетических параметров опухолевых маркеров (периода полуэлиминации – ПП, прогнозируемого времени нормализации - ПВН) на отдаленные результаты лечения побудило диссертанта на выявление данной взаимосвязи.

#### Научная новизна

Впервые в детской практике показано влияние кинетических параметров опухолевых маркеров герминогенных опухолей на выживаемость больных; а также впервые в однофакторный и многофакторный анализ были включены такие показатели нарушения скорости выведения маркеров, как период

полуэлиминации и прогнозируемое время нормализации, показавшие существенное влияние на общую выживаемость и выживаемость без прогрессирования у больных детей с герминогенными опухолями.

Созданная номограмма для диагностики замедления элиминации АФП у пациентов с герминогенными опухолями позволяет выявлять больных с химиорезистентным процессом уже после первых курсов полихимиотерапии и интенсифицировать программу их лечения.

#### Научно-практическое значение

Созданная номограмма, включившая в себя графические и числовые, параметры имеет большое практическое значение для диагностики пролонгированных показателей периода полуэлиминации и прогнозируемого времени нормализации АФП у пациентов с герминогенными опухолями и позволяет вовремя выявить группу больных, требующих модификации лечебной программы.

Материалы диссертационной работы Н.Д. Фасеевой вошли в научные материалы и внедрены в практическую деятельность отделения химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей у детей ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава Российской Федерации.

Исследование Н.Д. Фасеевой обладает несомненной научной новизной, практической и теоретической значимостью. Выводы по диссертации убедительно обоснованы полученными результатами. Автореферат и опубликованные по теме работы, из которых – 3 полнотекстовые статьи в журналах из «Перечня...» ВАК РФ, в которых рекомендуется публикация основных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, полностью отражают ее содержание. Результаты исследований стали составной частью монографии и методических рекомендаций.

#### Содержание работы

Диссертация построена по традиционному плану, состоит из введения, 6 глав, заключения, выводов и практических рекомендаций. Диссертационная работа представлена на 148 страницах компьютерного текста, содержит 78

графических рисунка и 21 таблицу. Список литературы включает в себя 152 источника.

Во введении автор достаточно убедительно обосновывает актуальность исследования, формулирует цель и задачи, научную новизну и практическую значимость работы, а также положения, выносимые на защиту.

Обзор литературы написан хорошим языком, без грамматических и стилистических погрешностей. При этом, в данной главе, без глубокого экскурса в этиопатогенез герминогенных опухолей, дается полное представление о международных подходах к лечению герминогенных опухолей у детей на различных временных этапах изучения, что в большей степени соответствует цели исследования. В этой главе детализирована информация о подходах к терапии у детей, используемых различными исследовательскими группами. Длительное время между французской, немецкой, бразильской и американской группами велись споры, которые касались первичной тактики ведения, факторов прогноза. Подробный теоретический разбор выбранной тематики позволяет автору весьма убедительно аргументировать актуальность и сформулировать цель исследования. Обзор составлен на основании 152 источников, из которых только 5 принадлежат перу отечественных авторов, что не в полной мере отражает Российские публикации по данной теме, включая монографии, диссертационные работы и полномасштабные статьи наших ученых в последние два десятилетия (Адамян Л.В., Байрамгулов Р.Р., Жордания К.И., Кутушева Г.Ф., Муслимова С.Ю., Нечушкина И.В., Новикова Е.Г, Урманчеева А.Ф.).

Во второй главе подробно и разносторонне охарактеризована группа пациентов, состоящая из 72 человек в возрасте от 0 до 18 лет, страдающих герминогенными опухолями различных локализаций, изложены методы обследования, лечения, показана стратификация на группы риска и стадирование. Представлены методы оценки полученных результатов и статистические методы обработки материала. Все дети проходили специализированную терапию в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова в течение последних 20 лет (1996-2017 гг.). Однако, слово «анамнез» по тексту

подразумевает только длительность заболевания от его инициации, не предлагая анализа анамнеза жизни, с учетом ее особенностей по соматическому и наследственному статусу.

В третьей и последующие главах проводится серьезная математико-статистическая обработка полученных данных.

Оценены показатели выживаемости в соответствии с группой риска основного процесса. Наиболее высокие показатели выживаемости были выявлены у пациентов низкой группы риска, общая выживаемость которых составила 100%. Общая выживаемость в группе стандартного риска -  $92,8 \pm 3,7\%$ , низкого риска -  $55,1 \pm 10,1\%$ . Значимая разница была в показателях безрецидивной и бессобытийной выживаемости в группах стандартного и высокого риска: безрецидивная в группе стандартного риска -  $85,3 \pm 5,6\%$ , в группе высокого риска -  $53 \pm 13\%$ , бессобытийная -  $83,4 \pm 5,7\%$  и  $27,8 \pm 8,6\%$  соответственно. Результаты выживаемости в данной работе можно сопоставить с данными международных исследований.

В четвертой главе представлены результаты однофакторного анализа, согласно которым на показатели общей выживаемости влияли 16 переменных, значимо ее ухудшающих: III-IV стадия, «несеминозная» морфология, 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 ХГЧ  $> 5$  нед.

В главе 5 предложены несколько мультивариантных анализов для оценки отдаленных результатов лечения. Первая модель включала в себя долечebные клиничко-лабораторные факторы. Обнаружено выраженное влияние на выживаемость без прогрессирования только у инициальных значений АФП и ХГЧ. Вторая модель касалась кинетики опухолевых маркеров и включила в себя показатели начального уровня, периода полуэлиминации (ПП) и прогнозируемого времени нормализации (ПВН) маркеров, при этом созданы модели с ПП, ПВН, общие модели с АФП и ХГЧ. В модели с ПП существенное



влияние на показатели выживаемости без прогрессирования оказывал лишь 1 фактор – уровень хорионического гонадотропина до начала специфической терапии. В модели с ПВН существенной взаимосвязи между показателями выявлено не было. В модели с АФП выявлена тесная функциональная связь между показателями общей выживаемости (ОВ) и значениями уровня АФП и ПП АФП и ВБП и инициальным уровнем АФП, в модели с ХГЧ – только связь между ВБП и уровнем ХГЧ в дебюте. При статистическом анализе последней модели выявлено, что существенное влияние на показатели общей выживаемости оказывало наличие внелегочных висцеральных метастазов, инициальное повышение уровня АФП и удлинение периода элиминации АФП, на выживаемость без прогрессирования – только уровень АФП в дебюте заболевания.

Шестая глава посвящена разработке номограммы для диагностики замедленного периода полуэлиминации и прогнозируемого времени нормализации АФП на основании полученных результатов в однофакторном и многофакторном анализах. Номограмма является ключевой фигурой в проделанном исследовании. Она наглядно демонстрирует достаточно простой способ прогнозирования ответа на инициальную полихимиотерапию и своевременного выявления групп неблагоприятного прогноза, требующий интенсификации лечебной программы.

В порядке обсуждения проведенного Натальей Дмитриевной исследования возникли следующие вопросы:

- почему при разработке номограммы вы решили определять эффективность именно после 2 курса полихимиотерапии?
- С чем, на Ваш взгляд, может быть связана резистентность к первоначально назначаемой химиотерапии?
- Какова роль удаления остаточной опухоли в прогнозе ОВ?

#### Заключение

Диссертация Н.Д. Фасеевой «Оптимизация тактики лечения герминогенных опухолей у детей» является законченной научной работой,

имеющей существенное значение для современной онкологии и успешно решающей актуальную научно-клиническую задачу лечения.

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.

д. м. н., профессор,  
профессор кафедры акушерства и гинекологии  
с курсом гинекологии детского возраста  
ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский  
государственный педиатрический  
медицинский университет» Минздрава России  
Адрес: 194100 г. Санкт-Петербург,  
ул. Матросова д. 22  
Телефон: +7 (812) 295-92-21;  
Электронная почта: fpk@chadogyn.ru

**Кутушева Галия Феттяховна**



Подпись *Фасеевой Н.Д.*  
Помощник ректора  
«09» 06 2018 г.