



«УТВЕРЖДАЮ»

**Генеральный директор
ФГБУ «ВНИОИ» Минздрава России
доктор медицинских наук, профессор,
член-корреспондент РАН О.И. Кит**

«28» мая

2018 года

ОТЗЫВ

ведущей организации о научно-практической ценности диссертационной работы Фасеевой Натальи Дмитриевны на тему: «Оптимизация тактики лечения герминогенных опухолей у детей», представленной к защите в диссертационный совет Д 208.052.01 на базе федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 - онкология

Актуальность темы диссертационного исследования

Герминогенные опухоли хорошо поддаются лечению. На сегодняшний день при использовании современной химиотерапии до 80% больных даже при распространенной стадии процесса могут быть излечены. На прогноз заболевания существенное влияние оказывают морфологическая принадлежность и распространенность первичной опухоли, радикальность хирургического вмешательства, наличие или отсутствие метастазов.

Основными методами лечения герминогенных опухолей у детей являются хирургический и полихимиотерапия, которая может применяться как неoadьювантно, так и в адьювантном режиме. Прогнозирование раннего ответа на неoadьювантную полихимиотерапию в настоящее время является основным

направлением в диагностике и лечении герминогенных опухолей у детей. Одним из важнейших факторов прогноза является исходный уровень исходный онкомаркеров - альфа-фетопротеина (АФП) и β -субъединицы хорионического гонадотропина человека (ХГЧ), повышение которых отмечается более чем у половины пациентов. Скорость нормализации опухолевых маркеров также прогностически важна. У 25% пациентов после первых курсов полихимиотерапии уровень опухолевых маркеров остается повышенным, что может свидетельствовать о резистентности к проводимой терапии.

В связи с этим изучение влияния кинетических параметров опухолевых маркеров на результаты лечения дает возможность на ранних этапах выявить группы больных с резистентными формами и рассмотреть вопрос об эскалации лечебной программы.

Научная новизна исследования, достоверность и ценность, полученных результатов

В представленной работе впервые проведена оценка влияния кинетических параметров (периода полуэлиминации, прогнозируемого времени нормализации) опухолевых маркеров герминогенных опухолей на отдаленные результаты лечения герминогенных опухолей у детей. Предложенная номограмма позволяет спрогнозировать ранний ответ на неoadъювантную полихимиотерапию у детей с герминогенными опухолями и выделить группу больных с резистентными формами заболевания.

Достоверность положений и выводов сомнений не вызывает. Работа проведена на большом количестве клинических наблюдений (72 больных с герминогенными опухолями), четко сформулированы цель и задачи исследования. Обработка полученных данных проведена современными статистическими методами исследования.

Значимость полученных результатов для медицинской науки и клинической практики

Разработанная номограмма представляет большой практический интерес для детского онколога: она позволяет своевременно выявить группу больных с герминогенными опухолями, требующих модификации лечебной программы.

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

Обоснованность научных положений и выводов диссертационной работы

Общие научные положения в работе Фасеевой Н.Д. основаны на данных литературы и собственных исследованиях. В диссертации четко сформулированы цель и задачи исследования. Материалом диссертационного исследования послужили сведения о 72 больных от 0 до 18 лет с герминогенными опухолями, которым проводилось лечение в период с 1996 по 2017 гг. Достоверность результатов подтверждается тщательным статистическим анализом полученных данных.

Диссертационная работа Н.Д. Фасеевой построена традиционно и состоит из введения, 6 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций. Диссертационная работа изложена на 148 страницах машинописного текста, иллюстрирована 78 рисунками и 21 таблицами. Библиографический указатель включает 152 источника, в том числе - 4 отечественных и 148 зарубежных.

Во введении автором обосновывается актуальность темы исследования, формулируются цель и задачи работы, определяются научная новизна, практическая значимость и положения, выносимые на защиту.

В обзоре литературы рассматривается современное состояние проблемы, подробно описывается представление об о различных подходах к лечению герминогенных опухолей у детей.

Во второй главе представлены сведения о 72 пациентах с герминогенными опухолями, получавшим специфическое лечение в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова с 1996 по 2017 г. Для обработки полученных данных использованы корректные методы статистического анализа.

В третьей главе проведена оценка показателей 5-летней выживаемости у детей с герминогенными опухолями. Общая 5-летняя выживаемость составила 80%, безрецидивная - 77%, бессобытийная (учитывая 13 пациентов с прогрессированием и 13 - с рецидивами) - 62%, выживаемость без прогрессирования - 63%. Также были оценены показатели выживаемости у детей в соответствии с группой риска.

Четвертая глава посвящена однофакторному анализу, согласно которому выявлены 16 прогностических факторов, значимо ухудшающих показатели общей выживаемости. Это III-IV стадия, несеминозный морфологический тип опухоли, внегонадная локализация первичной опухоли, наличие метастазов в легких, костях, печени и других паренхиматозных органах, высокие исходные уровни АФП, ХГЧ и ЛДГ, 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.

Пятая глава представляет несколько мультивариантных анализов для оценки влияния прогностических факторов на отдаленные результаты лечения. В одну из моделей были включены клиничко-лабораторные признаки и кинетические факторы маркеров и исключены переменные с нерепрезентативными выборками. Существенное влияние на показатели общей выживаемости оказывали наличие внелегочных висцеральных метастазов, исходно высокий уровень АФП и удлинение периода элиминации АФП. На выживаемость без прогрессирования повлиял только исходный уровень АФП.

В шестой главе представлена номограмма, построенная с учетом расчетных значений периода полуэлиминации АФП и прогнозируемого времени нормализации онкомар. Номограмма проста в применении, она позволяет выявлять больных с химиорезистентным процессом после первых

курсов полихимиотерапии и своевременно интенсифицировать их программу лечения.

Выводы диссертации соответствуют задачам исследования и логически вытекают из полученных результатов.

Материалы диссертации отражены в 11 печатных работах, из них 3 - в рекомендованных ВАК изданиях. Основные результаты работы представлены на Петербургских онкологических форумах (I, II и III Российских онкологических научно-образовательных форумах с международным участием) «Белые Ночи, Санкт-Петербург (2015, 2016, 2017); IX Совещании Национального общества детских онкологов и гематологов «НОДГО», Санкт-Петербург (2018) . Представленные научные публикации и автореферат полностью отражают основные положения работы.

Рекомендации по использованию результатов диссертации

Результаты диссертационной работы могут быть реализованы в практической деятельности специализированных онкологических учреждений при оказании медицинской помощи детям, страдающим герминогенными опухолями.

Замечания

Принципиальных замечаний по диссертационной работе нет. К числу замечаний по оформлению следует отнести небольшие стилистические неточности в тексте диссертации, что не сказывается на общей положительной оценке данной диссертационной работы.

Заключение

Диссертационная работа Н.Д. Фасеевой на тему «Оптимизация тактики лечения герминогенных опухолей у детей» является законченной и самостоятельно выполненной научно-квалификационной работой, посвященной решению одной из актуальных задач детской онкологии –

раннему прогнозированию ответа на полихимиотерапию у детей с герминогенными опухолями с дальнейшей интенсификацией лечебной программы в группе с резистентными формами заболевания.

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 года предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология.

Отзыв на диссертацию Фасеевой Натальи Дмитриевны «Оптимизация тактики лечения герминогенных опухолей у детей» обсуждён на заседании отдела лекарственного лечения опухолей ФГБУ «РНИОИ» Минздрава России, протокол № 3 от «20» мая 2018 г.

Руководитель отдела
лекарственного лечения опухолей
ФГБУ «РНИОИ» Минздрава России,
доктор медицинских наук, профессор



Владимирова Л.Ю.

Подпись доктора медицинских наук, профессора
Владимировой Любови Юрьевны «заверяю»



Ученый секретарь
ФГБУ «РНИОИ» Минздрава России,
доктор биологических наук, доцент



Дженкова Е.А.

Контактная информация:

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «РНИОИ» Минздрава России)

г. Ростов-на-Дону, 344037, 14-линия, 63

тел. 8 (863) 300-30-05, e-mail: onko-sekretar@mail.ru, сайт: www.rnioi.ru