

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора Варфоломеевой Светланы Рафаэлевны на диссертацию Гумбатовой Эльвиры Джангировны «Оценка вероятности прогрессирования метастатического поражения легких и плевры у детей с солидными опухолями после системного и локального лечения», представленную к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 - онкология

Актуальность проблемы

Несмотря на достижения медицинской науки и практики, проблема метастатических форм злокачественных новообразований у детей остается такой же актуальной, что и в прежние годы. «Золотым» стандартом лечения метастазов в легких для врача детского онколога является хирургический метод в объеме метастазэктомии, атипичной резекции легкого и т.д., при этом публикаций о данных операциях, проведенных на детской когорте, очень мало. Наличие единичных или олигоочагов в ткани легкого является идеальной картиной для хирурга, однако, в этом случае нельзя не учитывать скрытые недиагностированные метастазы. Сочетание локальной химиотерапии и хирургического воздействия представляется наиболее перспективным направлением у пациентов с вторичным поражением легких/плевры. Данная методика используется с середины прошлого века на взрослых пациентах и по данным литературных источников доказывает свою эффективность, безопасность и воспроизводимость. Однако в детской популяции применение этого метода не является распространенным, что требует создания базы данных, анализа переносимости и эффективности и определения критериев включения и исключения пациентов. Именно эти вопросы являются наиболее актуальными в настоящее время, когда злокачественные опухоли перешли в разряд курабельных, даже при распространенных формах.

Научная новизна

В детской практике впервые использована методика изолированной химиоперфузии легких и/или плевры с мелфаланом или цисплатином в сочетании с метастазэктомией у пациентов с метастатическим поражением легких/плевры при злокачественных опухолях. Кроме того, доказано, что применение для локальной химиотерапии актиномицина-Д является толерабельным и не вызывает побочных эффектов, что дает возможность использования цитостатика у пациентов с метастатической формой опухоли Вилмса.

Созданный в диссертационной работе индекс риска прогрессирования заболевания в легких у детей (CHRIP (pulm) – Childhood Risk Index of Progressive Disease (pulmonary)) с солидными опухолями основан на уникальном материале (детской когорте) и хорошей статистической обработке. Научно организованный учет данных дает достоверную информацию, объективно освещающую закономерности процесса принятия решения об объеме необходимого оперативного вмешательства или от отказа от последнего.

Практическая значимость

Практическая значимость диссертации не вызывает сомнения, поскольку выполненная Э. Д. Гумбатовой работа явилась новаторским исследованием и дает возможность клиницисту оценить вероятность прогрессирования вторичного злокачественного процесса в легких у детей со злокачественными новообразованиями после проведенного системного цитостатического и локального лечения. Это, в свою очередь, позволяет вычленять группу пациентов, которым показано сочетание пульмональной метастазэктомии и нормотермической химиоперфузии легкого.

Кроме того, автором описана возможность использования для химиоперфузии легкого нового препарата актиномицина-Д, который может

быть применен у детей с метастатическим поражением легких при нефробластоме.

Апробация созданного в диссертации индекса риска прогрессирования заболевания в легких у детей с солидными опухолями проводится в отделении химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей у детей НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова.

Содержание работы

Диссертация построена согласно традиционному плану, включает в себя введение, 4 главы, заключение, выводы, практические рекомендации, список используемой литературы. Диссертационная работа изложена 140 страницах машинописного текста, иллюстрирована 48 рисунками и 39 таблицами. Библиографический указатель включает 115 источника, в том числе 13 отечественных и 102 зарубежных.

Во введении убедительно отражена актуальность исследования, четко обозначены цели, задачи, научная новизна, практическая значимость, положения, выносимые на защиту.

В главе 1 (Обзор литературы) представлен исторический экскурс развития представлений о лечении метастатического поражения легких и плевры у детей с различными опухолевыми процессами. Обзор литературы написан грамотным, литературным языком и читается с большим интересом. "Обзор литературы" содержит подробный анализ отечественных и зарубежных публикаций.

В главе 2 (Материалы и методы) приводятся данные о 34 пациентах с различными нозологическими вариантами злокачественных опухолей, проходивших специализированное лечение в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова с 2008 по 2018 гг. Характеристика исследуемых больных изучена разносторонне и подробно. В главе изложены анамнестические данные, критерии включения в исследование, проведен анализ предоперационного плана обследования пациентов, классификации нозологических форм

заболеваний, схемы лечебных программ, представлено описание метода изолированной химиоперфузии легкого/плевры. Кроме того, представлены клинические случаи, которые наглядно демонстрируют необходимость применения данного метода. Все сведения об исследуемых пациентах иллюстрированы графическим материалом. Позволяющим лучше понять суть описания случая.

Третья и последующие главы включают математико-статистическую обработку сведений о пациентах, анализ отдаленных результатов лечения. Средний период наблюдения за больными составил 45 мес. Трехлетняя общая выживаемость такой тяжелой группы пациентов превышала 60% ($65,5 \pm 9,4\%$). Анализируя полученные показатели выживаемости больных, выявлено, что средний период до прогрессирования составил 24 мес (от 1,3 до 51 мес). Выживаемость без прогрессирования в когорте была равна $40,5 \pm 10,5\%$. У детей с вторичным поражением плевры общая выживаемость и выживаемость без прогрессирования при использовании методики комбинации локального лечения составила $70 \pm 14,5\%$ и $48 \pm 16,4\%$ соответственно.

Четвертая глава посвящена анализу факторов прогноза эффективности комбинированного лечения с использованием изолированной химиоперфузии легких/плевры в сочетании с метастазэктомией. В анализ статистической обработки вошли 15 факторов, значимыми из которых, снижающими показатель общей выживаемости, оказались IV стадия заболевания с метастатическим поражением легких, количество метастазов более 6 и длительность периода без онкологического события (рецидив, прогрессирование) 23 мес и менее. Показатель выживаемости без прогрессирования существенно снижался при количестве метастазов более 6, двусторонней локализации вторичных пульмональных очагов, размере метастаза более 15 мм и объеме резекции R1/2.

При построении мультивариантной модели для выживаемости больных с метастатическим поражением легких при солидных новообразованиях оказался

значимым только период без онкологического события 23 мес и менее, для показателя выживаемости без прогрессирования – объем резекции R1/2.

Диссертантом была выполнена попытка создания уни- и мультивариантных моделей для пациентов с метастатическим поражением плевры, однако, из-за небольшой когорты пациентов, переменных, значимо влияющих на исход, выявлено не было.

Автор исследования на основании 15 факторов выполнил статистический анализ, расчет коэффициента правдоподобия, ранжирование независимых предиктивных факторов по преобразуемому прогностическому коэффициенту и на основании этого был разработан индекс риска прогрессирования заболевания в легких у детей (CHRIP (pulm) – Childhood Risk Index of Progressive Disease (pulmonary)) с солидными опухолями. На данный индекс получена приоритетная справка на патент «Способ оценки риска прогрессирования метастатического поражения легких у детей с солидными опухолями после системного и локального лечения» №2018142460, дата приоритета 30.11.18 г.

Таким образом, результаты данного диссертационного исследования свидетельствуют о возможности оценки риска с составлением индивидуального прогноза вероятности прогрессирования метастатического образования в легких у детей после системного и локального лечения.

Исходя из полученных результатов, в диссертации сформулированы 5 выводов, соответствующих задачам исследования. Выводы данной работы объективны, корректны и целиком вытекают из ее содержания. Диссертация заканчивается практическими рекомендациями, в которых на основании результатов работы созданы предпосылки для коррекции лечебной программы с персонализированным подходом для того, чтобы избежать необоснованных объемов оперативного лечения и послеоперационных осложнений.

Материалы диссертации полностью отражены в автореферате и в 13 опубликованных работ, 3 из которых опубликованы в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК. Основные результаты неоднократно

докладывались на научных конференциях. Принципиальных замечаний по существу и оформлению работы нет.

Заключение

Диссертационная работа Гумбатовой Эльвиры Джангировны на тему «Оценка вероятности прогрессирования метастатического поражения легких и плевры у детей с солидными опухолями после системного и локального лечения», предоставленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является завершенной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальных задач, имеющее существенной значение для клинической онкологии. Современный дизайн исследования, адекватные методы его выполнения, использование соответствующих методов статистической обработки, а также новизна полученных результатов и их научная трактовка позволяют заключить, что диссертационная работа Гумбатовой Э. Д. соответствует 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.

Официальный оппонент:

заслуженный врач Республики Северная Осетия – Алания
и Карачаево-Черкесия, заведующая кафедрой детской онкологии,
заместитель генерального директора – директор Института управления
и трансляционной медицины ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева»
Минздрава России, д.м.н., профессор

Светлана Рафаэлевна Варфоломеева

«20» мая 2019 г.

Адрес организации: 117997, Москва, ул. Саморы Машела, д. 1

Телефон: +7 (495) 287-65-70

Электронная почта: info@fnkc.ru

Подпись С.Р. Варфоломеевой заверяю

Ученый секретарь ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава
России,

д.м.н.



Е.А. Спиридонова