

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора Варфоломеевой Светланы Рафаэлевны директора научно – исследовательского института детской онкологии и гематологии имени академика РАМН Л. А. Дурнова Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации на диссертацию Михайловой Елены Андреевны на тему: «Результаты риск – адаптированной терапии нейробластомы у детей», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия

Актуальность работы

Диссертационная работа Михайловой Е. А. посвящена актуальной проблеме в детской онкологии – изучению эмбриональной опухоли «нейробластомы» (НБ). НБ занимает одно из лидирующих мест в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями детского возраста, уступая место лишь опухолям центральной нервной системы и гемобластозам. Около 90% нейробластом диагностируется до 5 лет.

К сожалению, самой сложной является группа пациентов, которая при первичной стратификации определяется как группа высокого риска рецидива, представленная приблизительно в 50-60% случаев. Еще в начале этого века показатели выживаемости ее не превышали 30%. В диссертационной работе Михайловой Е. А. представлены пути по улучшению показателей выживаемости в этой группе пациентов, а именно интенсификация лечения на этапе консолидации и постконсолидации.

Этап индукции у таких пациентов был осуществлён согласно протоколу лечения нейробластом NB – 2004; он проводится с целью максимального уменьшения опухолевой нагрузки. На данном этапе приблизительно у 80% пациентов можно зафиксировать частичную

ремиссию, а у 20% достичь даже полную ремиссию. В диссертационной работе в фазу консолидации предлагается включение высокодозной химиотерапии с трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток в режиме тандема, а на этапе постконсолидации — таргетная иммунотерапия моноклональными антителами, направленная против мишени GD2 на поверхности опухолевых клеток в сочетании с 13 – цис – ретиноевой кислотой (изотретиноин) в качестве дифференцирующего агента.

Благодаря представленной комбинации с использованием тандемной высокодозной полихимиотерапии с трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток и последующей антиGD2-направленной иммунотерапии, удастся увеличить показатели выживаемости на 20%. Все это обуславливает актуальность темы диссертационного исследования, которая ориентирована на решение научной задачи и улучшением результатов терапии пациентов с нейробластомой группы высокого риска с использованием инновационных методов лечения.

Степень обоснованности и достоверности научных положений и выводов, сформулированных в диссертации

Степень обоснованности научных положений, выводов и практических рекомендаций обеспечена объемом и репрезентативностью выборки исследования, структурированным подходом, а также применением корректной статистической обработки. Автором обоснована необходимость использования принципов риск – адаптированной терапии пациентов с нейробластомой, которые позволяют оптимизировать программу лечения со снижением терапевтических опций в группе пациентов низкого риска и интенсификацией этапов консолидации и постконсолидации в группе высокого риска.

На защиту вынесены 3 положения, которые соответствуют поставленной цели и задачам исследования и позволяют обозначить место и роль усовершенствованных методов терапии, применяемых у пациентов, первично стратифицированных в группу высокого риска. Полученные в ходе

исследования результаты подробно отражены в тексте, таблицах, рисунках, графиках диссертации. Выводы диссертационной работы имеют несомненное научное и практическое значение.

Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций

Результаты диссертационного исследования Михайловой Е. А. обладают безусловной новизной и практической значимостью.

Впервые в рамках одного исследования представлены непосредственные и отдаленные результаты лечения детей с нейробластомой с применением интенсивных режимов консолидации и постконсолидации ремиссии. Более тщательному изучению подверглась когорта пациентов, первично стратифицированных в группу высокого риска рецидива.

Использованные методы исследования являются высокоинформативными, положения, выносимые на защиту, – четко обоснованными и аргументированными. Практические результаты работы не вызывают сомнений и заключаются в необходимости учитывать первичную стратификацию больных. Данная стратификация необходима для подбора лекарственных нагрузок в стратах (от снижения терапевтической нагрузки до включения различных вариантов высокодозной полихимиотерапии с трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток и биологической таргетной терапии).

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Научные положения, выводы и практические рекомендации диссертационного исследования аргументированы, обоснованы и статистически достоверны. На основании результатов, полученных в ходе диссертационной работы, автором доказана эффективность и целесообразность применения двухзвеневой высокодозной

полихимиотерапии и трансплантации стволовых клеток, а также включения в постконсолидационный режим терапии антиGD2-направленной иммунотерапии.

Содержание и оформление диссертации

Диссертация написана по традиционной схеме, включает введение, обзор литературы, главу «Материалы и методы», главу собственных результатов, заключение, выводы, практические рекомендации, перспективы разработки темы и список литературы. Работа изложена на 151 страницах машинописного текста, иллюстрирована 30 таблицами и 61 рисунками. Библиографический указатель включает 5 отечественных и 77 зарубежных публикации.

Во введении обосновывается актуальность научного исследования, указаны цели, задачи, научная новизна и практическая значимость работы; представлена информация о соответствии диссертационного исследования паспорту специальности, указаны сведения о личном вкладе автора и публикациях основных результатов исследования.

В главе 1 «Обзор литературы» описаны современные способы своевременной диагностики и лечения нейробластомы у детей. В главе представлена международная классификация нейробластомы, на которой основывается стадирование и стратификация больных. В научном исследовании отражены все этапы лечения пациентов с выявленной первичной нейрогенной опухолью. Большое внимание уделяется современным методам лечения, описываются данные работ зарубежных коллег, представляющих инновационные методы. В диссертационном исследовании предложена попытка усовершенствования режима консолидации путем применения двухзвеньевого трансплантации гемопоэтических стволовых клеток и усилением постконсолидации ремиссии с помощью пассивной иммунотерапии. В европейских и американских

протоколах применение моноклональных антител к GD2 уже является стандартом поддерживающей терапии НБ группы высокого риска. Данный факт особенно подчеркивает актуальность работы. Обзор написан хорошим литературным языком и свидетельствует о компетенции автора в изучаемом вопросе.

Глава 2 «Материал и методы» содержит характеристику пациентов и методов исследования. Приведены критерии включения в исследование и критерии исключения, подробно описаны принципы лечения больных с нейробластомой.

В соответствии с критериями отбора в исследование были включены данные о 80 пациентах детского возраста с верифицированной нейробластомой, которые получали лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова» с 1997 по 2022 гг. Согласно дизайну работы пациенты были первично стратифицированы на 3 группы риска: низкая, средняя, высокая; подробно представлена программа лечения этих больных. Максимальному анализу подверглась группа неблагоприятного прогноза, в которой было усиленно консолидационное лечение с применением высокодозной полихимиотерапии с последующей трансплантацией и постконсолидация с использованием антиGD2 - направленной иммунотерапии. Разработан алгоритм действия врача при возникновении нежелательных явлений при проведении иммунотерапии. Описаны статистические методы обработки материала, введены основные понятия, использованные для описания результатов.

В третьей главе представлены результаты собственных исследований, имеющие достаточный объем клинических, лабораторных и инструментальных данных. Результаты работы подробно описаны и хорошо иллюстрированы в виде графиков, таблиц и рисунков.

В этой главе проанализированы непосредственные и отдаленные

результаты лечения всех пациентов, включенных в исследование. Дети, первично стратифицированные в группу низкого риска имели благоприятные прогностические факторы, высокую способность к спонтанной регрессии опухоли. Поэтому для таких пациентов самым важным являлось уменьшение терапевтических нагрузок с целью снижения частоты отдаленных последствий специфического лечения. Общая выживаемость этой прогностической группы достигала $83,3 \pm 15,2\%$, бессобытийная – $75 \pm 15,3\%$, при этом специфическая выживаемость составила 100%.

Принципом лечения больных группы среднего риска рецидива являлось достижение высоких показателей выживаемости при отсутствии применения высокоинтенсивной терапии на этапе консолидации. Общая выживаемость детей этой группы составила $94,4 \pm 5,4\%$, бессобытийная – $79,2 \pm 9,3\%$, специфическая выживаемость – $94,4 \pm 5,4\%$.

Более тщательному мониторингу подверглась группа высокого риска рецидива. В программу лечения таких детей была включена опция тандемного режима высокодозной полихимиотерапии с последующей аутотрансплантацией гемопоэтических стволовых клеток. В научной работе проведен анализ результатов и оценена безопасность применения тандемного режима высокодозной полихимиотерапии на этапе кондиционирования. Тринадцати детям группы высокого риска постконсолидационное лечение было интенсифицировано использованием пассивной иммунотерапии антиGD2 моноклональными антителами. Показатели выживаемости были достоверно различны в группах без иммунотерапии и с иммунотерапией. Общая, бессобытийная и специфическая выживаемость в группе без иммунотерапии составила $30,6 \pm 8,8\%$, $17 \pm 7,6\%$ и $36,2 \pm 9,9\%$, в группе с иммунотерапией – $76,4 \pm 12,1\%$, $65,6 \pm 14,2\%$ и $84 \pm 10,6\%$ соответственно.

Хотелось бы отметить, что результаты данной работы описаны и получены в соответствии с основными позициями доказательной медицины с соблюдением условий применения статистических критериев, что повышает научно-практическую значимость работы.

Глава «Результаты собственных исследований» воспринимается легко, благодаря наличию ярких рисунков, корректных таблиц и графиков.

В заключении автором структурированно изложены результаты и представлены четкие практические рекомендации. Список литературы соответствует ссылкам в тексте. Четыре вывода полностью отражают содержание работы и новизну полученных данных. Практические рекомендации вытекают из полученных результатов и могут быть использованы в клинической и научно-педагогической деятельности.

Диссертация написана грамотно, хорошим литературным языком, отлично иллюстрирована. Автореферат отражает основные положения диссертации. Опубликованные научные работы полностью отражают основные материалы исследования.

Замечания по диссертации

Принципиальных замечаний по содержанию и оформлению диссертации нет. Незначительные стилистические неточности в диссертации не снижают ценность и не сказываются на общей положительной оценке представленной работы.

Заключение

Таким образом, диссертация Михайловой Елены Андреевны на тему «Результаты риск – адаптированной терапии нейробластомы у детей» является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение важной научной задачи, связанной с применением оптимизации лечебной программы у пациентов с нейробластомой.

Диссертационная работа Михайловой Е.А. по актуальности, научной новизне, практической значимости и достоверности полученных результатов полностью соответствует критериям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ № 842

от 24.09. 2013 г. (в редакции от 18.03.2023 г. № 415), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а автор заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

Директор НИИ детской онкологии и гематологии
им. академика РАМН Л. А. Дурнова
ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина»
Минздрава России, доктор медицинских наук
(14.01.12. – Онкология, 14.00.09. – Педиатрия),
профессор


Варфоломеева Светлана
Рафаэлевна

Подпись доктора медицинских наук, профессора Варфоломеевой С. Р.,
заверяю

дата 24.04.2024



ученый секретарь
ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина»
Минздрава России, кандидат медицинских наук


Кубасова Ирина
Юрьевна

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 115522, г. Москва, ул. Каширское шоссе, дом 24, тел.: +7 (499) 324 24 24
info@ronc.ru, <https://www.ronc.ru/>