

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора кафедры гематологии, трансфузиологии, трансплантологии с курсом детской онкологии ФПО им. проф. Б. А. Афанасьева ФГБОУ ВО «Первый Санкт – Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации Семеновой Елены Владимировны на диссертационную работу Михайловой Елены Андреевны «Результаты риск – адаптированной терапии нейробластомы у детей», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности: 3.1.6. Онкология, лучевая терапия

Актуальность темы диссертации

Нейробластома (НБ) – сложный системный злокачественный процесс, затрагивающий пациентов детского возраста. Терапия столь агрессивной опухоли требует особенного подхода. Пик заболеваемости НБ приходится на ранний детский возраст. Нейрогенные опухоли характеризуются разнонаправленным биологическим поведением, заключающимся в способности к спонтанной регрессии образования, данный феномен чаще отмечается у пациентов до 18 месяцев, способности к созреванию в доброкачественную ганглионеврому на фоне лечения или же стремительную трансформацию в агрессивный неуправляемый вариант с бурным метастазированием.

Риск – адаптированная стратификация пациентов с НБ основана на стадии заболевания, возрасте ребенка и молекулярно – генетических абберрациях. Подобный принцип позволяет оптимизировать программу лечения с дезэскалацией в группе низкого риска и эскалацией этапов консолидации и постконсолидации в группе высокого риска. Учитывая неудовлетворительные общие результаты лечения детей с рефрактерной / рецидивирующей формами нейробластомы, данная группа пациентов несомненно нуждается в поиске новых терапевтических опций. Именно этому важному вопросу и посвящена большая часть диссертационной работы соискателя Михайловой Е. А.

С целью повышения показателей общей выживаемости пациентов в рамках диссертационного исследования представлен модифицированный вариант консолидационной и постконсолидационной терапии. Консолидация включает двойной режим высокодозной полихимиотерапии (ВДПХТ) с последующей трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК), постконсолидация – моноклональные антитела в сочетании с дифференцировочной терапией 13 – цис – ретиноевой кислотой.

Зарубежными коллегами из Американских и Европейских исследовательских групп на сегодняшний день стандартизирован подход к поддерживающей терапии пациентов с НБ группы высокого риска, включающий пассивную иммунотерапию. Терапия антителами применяется после проведения аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток параллельно с дифференцировочной терапией 13 – цис – ретиноевой кислотой. Выбранная тактика позволила добиться значительных успехов в лечении первичных больных группы неблагоприятного прогноза.

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

Для достижения цели и решения поставленных задач соискателем было проведено ретро- и проспективное исследование, в которое было включено 80 пациентов с гистологически подтвержденной нейробластомой. Локализация первичного очага была различной. Все больные были стратифицированы на три группы риска согласно протоколу по лечению нейробластом у детей (NB 2004).

Цель, задачи работы четко сформулированы и соответствуют положениям, выносимым на защиту. Все положения обоснованы в тексте диссертационного исследования. Автором впервые в рамках одного исследования представлены результаты использования программы применения риск – адаптированной терапии у детей с нейробластомой, которая позволяет дозированно подходить к лечебным нагрузкам.

Использование данных принципов позволяет оптимизировать программу лечения с ее деэскалацией в группе низкого риска и интенсификацией

консолидации и постконсолидации в группе высокого риска.

Достоверность полученных результатов исследования подтверждаются дизайном работы со статистическим анализом ретроспективного и проспективного этапов работы, использованием современных методов лабораторной и инструментальной диагностики, лечения пациентов. Достоверность научных положений определяется достаточным объемом проведенных исследований, применяемыми инновационными методами диагностики, статистической доказанностью полученных данных.

Достоверность и новизна научных положений, выводов, и рекомендаций

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

Научная новизна работы прежде всего заключается в том, что впервые на большом клиническом материале проведен анализ непосредственных и отдаленных результатов лечения детей с нейробластомой группы высокого риска рецидива/прогрессирования при эскалации консолидации ремиссии двойной высокодозной полихимиотерапией с последующей трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток и антиGD2 направленной иммунотерапии.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Теоретическая и практическая значимость полученных автором результатов не вызывает сомнения. Основные положения работы могут быть внедрены как в образовательную, так и в клиническую работу.

В настоящей работе доказана воспроизводимость и переносимость терапии, применяемой у детей с нейробластомой; изучены непосредственные и отдаленные результаты использования тандемной высокодозной полихимиотерапии с последующей трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток и постконсолидации иммунотерапией антиGD2 моноклональными антителами.

Полученный материал может служить основой для создания методических рекомендаций, учебно-методических пособий.

Результаты работы используются в практической деятельности детского онкологического отделения и внедрены в лекционный цикл учебного процесса

отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации
ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России.

Содержание и оформление диссертации

Работа построена в традиционном стиле на 151 странице, содержит введение, обзор литературы, главу «Материалы и методы», результаты собственных исследований, заключение, выводы, практические рекомендации, перспективы разработки темы и список литературы. В список литературы включены 5 отечественных и 77 зарубежные публикации.

В вводной части автор обозначает актуальность выбранной темы, формулирует цели и задачи исследования, научную новизну и практическую ценность работы, основные положения, выносимые на защиту.

В обзоре литературы автором подробно описаны особенности классификации и диагностики нейрогенных опухолей, подробно отражена клиническая картина НБ. Соискателем проанализирован как исторический, так и современный опыт зарубежных коллег по лечению нейрогенных опухолей у детей. За основу лечения больных в представленной диссертационной работе принят протокол немецкой группы NB – 2004, последовательно описаны подходы к индукционному режиму, локальному лечению (операция и лучевая терапия), высокодозной химиотерапии с последующей трансплантацией. Особое внимание уделялось пациентам группы высокого риска рецидива и прогрессирования. Также соискателем выполнен поиск новых возможных терапевтических решений касаясь пациентов с метастатической формой заболевания, отмечен единичный опыт коллег по тандемной ВДПХТ с последующей трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток, а также включение в постконсолидацию пассивной иммунотерапии антиGD2 моноклональными антителами.

Обзор написан грамотно, литературным языком, содержание главы отражает объем проанализированной автором отечественной и зарубежной литературы.

Глава «Материал и методы» содержит общую клиническую характеристику пациентов, включенных в исследование, стратификацию пациентов на группы риска, критерии включения, исключения.

Когорту пациентов составило 80 детей с верифицированной нейробластомой, проходивших лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова» с 1997 по 2022 гг. Максимальной оценке подверглась группа высокого риска рецидива/прогрессирования, в которой в консолидацию включалась тандемная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, а в качестве постконсолидации была применена иммунотерапия антиGD2 моноклональными антителами. Описаны статистические методы обработки материала.

В главе «Результаты собственных исследований» соискателем подробно представлены результаты описательного статистического анализа данных пациентов в зависимости от группы риска, показатели выживаемости. В группу низкого риска рецидива/прогрессирования вошли пациенты с наличием благоприятных прогностических факторов, высокой частотой спонтанной регрессии и высокой чувствительностью к противоопухолевому лечению. Показатели выживаемости этой прогностической группы. Принципиальным в лечении пациентов группы среднего риска рецидива/прогрессирования являлось достижение высоких показателей выживаемости при отсутствии применения высокоинтенсивной терапии на этапе консолидации и постконсолидации ремиссии. Более подробному анализу подверглась группа пациентов высокого риска рецидива/прогрессирования. Терапия таких пациентов состояла из индукции ремиссии, включающая 6 интенсивных курсов полихимиотерапии и оперативный этап лечения, консолидирующее лечение, состоящее из ВДПХТ с последующей трансплантацией ауто–ТГСК и постконсолидация ремиссии, дополненная пассивной иммунотерапией антиGD2 моноклональными антителами.

В диссертационном исследовании проанализирован тандемный режим ВДПХТ с последующей ауто–ТГСК у пациентов группы высокого риска рецидива/прогрессирования на этапе консолидации. Доказана воспроизводимость,

толерабельность и приемлемая токсичность опции лечения. Доступно отражены непосредственные и отдаленные результаты применения пассивной иммунотерапии антиGD2 моноклональными антителами.

Глава «Результаты собственных исследований» структурирована, хорошо проиллюстрирована, что способствует восприятию материала и отражает суть.

В заключении автором изложены результаты, выводы и практические рекомендации. Выводы полностью отражают содержание работы и новизну полученных данных. Обоснованность и достоверность их не вызывает сомнений.

Практические рекомендации вытекают из полученных результатов и могут быть применимы в клинической и образовательной практике. Список литературы соответствует ссылкам в тексте.

Результаты научно – квалификационной работы диссертанта апробированы на многих Всероссийских форумах и конференциях. Опубликованные печатные работы достаточно отражают содержание исследования. Диссертация написана грамотно, литературным языком. Работа является завершённой и логичной.

Замечания по диссертации

Принципиальных замечаний по содержанию и оформлению диссертации нет.

Заключение

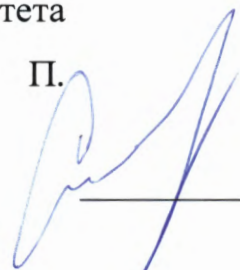
Таким образом, диссертационное исследование Михайловой Елены Андреевны «Результаты риск – адаптированной терапии нейробластомы у детей», представленное на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия, под руководством д.м.н. Кулевой Светланы Александровны, является законченной и самостоятельной научно – квалификационной работой, в которой решены актуальные научные задачи: усилена консолидационное и постконсолидационное лечение у пациентов группы высокого риска, изучены непосредственные и отдаленные результаты применения тандемной ВДПХТ с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток и последующим добавлением антиGD2 моноклональных антител.

По актуальности, научной и практической значимости и новизне, объему проведенных исследований, объему публикаций по заявленной теме в рецензируемых изданиях и личному вкладу автора диссертационная работа Михайловой Елены Андреевны полностью соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ № 842 от 24 сентября 2013 года (в редакции от 11.09.2021 № 1539), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

Официальный оппонент:

Доктор медицинских наук, профессор кафедры гематологии, трансфузиологии и трансплантологии с курсом детской онкологии им. проф. Б. В. Афанасьева ФПО, декан педиатрического факультета ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России

17.04.2024



Е. В. Семенова

Подпись д.м.н. Семеновой Е.В. заверяю:

Начальник управления кадров и гражданской службы



В. В. Коцур

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России; ул. Льва Толстого, дом 6 – 8, г. Санкт – Петербург, 197022; тел.: (812) 338-78-95, факс: (812) 338-66-02; e – mail: info@1spbgmu.ru; сайт: www.1spbgmu.ru