

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, ведущего научного сотрудника научного отдела, врача-онколога Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)», ассистента кафедры онкологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет», доцента кафедры онкологии Частного общеобразовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский медико-социальный институт» **Мацко Марины Витальевны** на диссертационную работу **Ольховой Людмилы Владимировны** на тему «Прогностические факторы и влияние высокодозной полихимиотерапии с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток на результаты лечения атипичных тератоид-рабдоидных опухолей центральной нервной системы у детей», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.28 «гематология и переливание крови» и 3.1.6 «онкология, лучевая терапия».

Актуальность темы исследования.

Актуальность проблемы диссертационного исследования Ольховой Людмилы Владимировны определяется редкой встречаемостью атипичной тератоид-рабдоидной опухоли (АТРО), которая составляет от 1 до 2% всех опухолей головного и спинного мозга в детском возрасте и ее агрессивным течением. В структуре заболеваемости детей первого года жизни доля АТРО составляет 40–50% всех эмбриональных опухолей ЦНС, медиана дебюта заболевания – 18 месяцев. Показатели выживаемости детей с АТРО очень низкие, но в последние годы в связи с внедрением современных протоколов терапии несколько улучшились. В связи с крайне ограниченным числом масштабных ретроспективных и проспективных исследований в настоящее время нет четких единых стандартов лечения пациентов с этими опухолями. На сегодняшний день в терапии пациентов с АТРО ЦНС применяется мультимодальный подход с использованием хирургического, химиотерапевтического и лучевого методов лечения. Тем не менее прогностическая роль каждого метода до конца не определена. Крайне важным является выявление факторов благоприятного прогноза во избежании увеличения токсичности терапии с учетом раннего возраста пациентов.

Использование высокодозной консолидации с ауто-ТГСК может быть методом выбора в качестве интенсификации лечения для прогностически неблагоприятных групп больных с данной патологией. Однако на сегодняшний день отсутствует полная информация об эффективности ВДХТ с ауто-ТГСК у этих пациентов. В странах Северной Америки стратегии лечения пациентов с АТРО изначально ориентировались больше на использование ВДХТ с ауто-ТГСК с целью исключения или отсрочки проведения лучевой терапии (ЛТ).

Все вышеперечисленное обусловило необходимость проведения исследования, целью которого является изучение факторов прогноза и определение оптимальной программы терапии у пациентов с АТРО ЦНС, а также показаний и эффективности применения ВДХТ с ауто-ТГСК.

Задачи сформулированы автором конкретно и включают в себя оценку влияния различных клинических, терапевтических и молекулярно-биологических факторов на показатели выживаемости в рамках проспективной когорты пациентов с АТРО ЦНС. Ясно определены показания к проведению ВДХТ с ауто-ТГСК с оценкой эффективности и токсичности данного метода, а также сформулирована оптимальная дифференцированная программа химио- и лучевой терапии для больных в сочетании с разными группами риска и прогностическими факторами.

Значимость для науки и практики полученных автором диссертации результатов. Полученные автором данные целесообразно использовать в практической работе детских онкологов и гематологов. Ольховой Людмилой Владимировной выполнен анализ выживаемости пациентов с АТРО ЦНС в зависимости от различных клинических, терапевтических, молекулярно-биологических факторов прогноза, определены оптимальные протоколы терапии, продемонстрирована возможность эффективного использования ВДХТ с ауто-ТГСК в гетерогенной когорте пациентов. Осуществленный анализ предикторов прогноза, влияющих на результативность ВДХТ с ауто-ТГСК, позволил выделить группу пациентов с высоким риском неблагоприятного исхода.

Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и заключений. Достоверность полученных на основании диссертационного исследования выводов не вызывает сомнений и обусловлена репрезентативностью выборки обследованных больных, применением современных сертифицированных методов исследования и выбором

адекватных критериев для статистического анализа. Достоверность работы подтверждается публикацией её результатов в рецензируемых научных изданиях. По теме диссертации опубликовано 14 печатных научных работ, в том числе 10 статей в рецензируемых журналах, из них 4 статьи в журналах, рекомендованных ВАК. Промежуточные результаты исследования были представлены и обсуждены на международных и Всероссийских научно-практических конференциях. Основные теоретические и практические положения диссертации представлены в виде устных докладов на научно-практической конференции «Инновационные методы лечения онкологических и гематологических заболеваний у детей», II объединенном конгрессе НОДГО и РОДО «Актуальные проблемы и перспективы развития детской онкологии и гематологии в Российской Федерации», V Петербургском международном онкологическом форуме «Белые ночи», XV Международная конференция «Актуальные вопросы детской гематологии, онкологии и иммунологии», XIII Научно-практической конференции «Инновационные методы лечения в педиатрии и детской хирургии», а также в виде постерных докладов на 6th Biennial Pediatric Neuro-Oncology Research Conference, the 51th Congress of the “Society International of Paediatric Oncology” (SIOP), the 52th Congress of the “Society International of Paediatric Oncology” (SIOP), the 19th International Symposium on Pediatric Neuro-Oncology (ISPNO), X конгресс Национального общества детских гематологов и онкологов «Актуальные проблемы и перспективы развития детской гематологии-онкологии в Российской Федерации».

Структура и объём диссертации, основное содержание. Название диссертации полностью отражает ее содержание. Диссертация Ольховой Людмилы Владимировны изложена в одном томе на 169 страницах текста, содержит 17 таблиц, 58 рисунков. Работа состоит из введения, обзора литературных данных, описания характеристики пациентов и методов исследования, двух глав собственных результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 163 источника: 17 отечественных и 146 иностранных.

Во введении показана актуальность проблемы лечения пациентов с АТРО ЦНС, чётко сформулированы цель и задачи исследования, основные положения, выносимые на защиту, научная новизна, теоретическая и практическая значимость, внедрение результатов исследования, апробация результатов.

Обзор литературы ёмкий, написан хорошим литературным языком, содержит анализ современных публикаций по теме диссертации, отражает текущее представление об

эпидемиологии, классификации, клинической картине и диагностике АТРО ЦНС у детей. Подробно освещён патогенез и последние данные о молекулярных группах АТРО, терапевтические подходы у пациентов данной группы пациентов (хирургическая резекция первичного опухолевого очага, системной и регионарной химиотерапии, лучевой терапии). Особое внимание удалено литературным данным о международном опыте применения ВДХТ с ауто-ТГСК в структуре комплексных программ лечения детей с данной патологией, эффективности и токсичности данного метода. Обзор литературы свидетельствует о важности и необходимости проводимого диссертационного исследования.

Во второй главе «Характеристика пациентов и методы исследования» дана подробная характеристика исследуемых групп пациентов, описаны этапы диагностики и лечения, лабораторные и статистические методы исследования, использованные в работе. Статистическая обработка данных осуществлена с помощью современных статистических программ, применяемых в научных исследованиях биологических систем.

В третьей и четвёртых главах изложены результаты собственных исследований. В третьей главе на основании результатов анализа когорты 155 пациентов выявлены благоприятные прогностические факторы, которые статистически достоверно улучшали показатели выживаемости у пациентов с АТРО ЦНС: возраст на момент постановки диагноза старше 12 месяцев (в частности, в возрасте 25–36 месяцев); М0-стадия заболевания; молекулярная группа АТРТ-TYR опухоли; стандартная группа риска в соответствии с критериями стратификации по Frühwald M.C.; тотальная резекция первичного опухолевого очага; проведение лучевой терапии и регионарное введение химиопрепаратов; проведение ВДХТ с последующей ауто-ТГСК. В четвёртой главе представлены данные анализа результатов терапии пациентов, которым была проведена ВДХТ с ауто-ТГСК и было продемонстрировано, что ВДХТ с ауто-ТГСК является более эффективным методом лечения больных по сравнению со среднедозовой терапией ($OB=0,44$, $VBP=0,49$ vs. $OB=0,40$, $VBP=0,29$, $p<0,001$), особенно при достижении полного или частичного ответа со стороны остаточной опухоли после стандартной ПХТ ($p<0,001$), при отсутствии остаточной опухоли ($p<0,001$). ВДХТ с ауто-ТГСК характеризуется приемлемой негематологической токсичностью (токсичность III–IV ст. отмечена лишь в 22% случаев). Гематологическая токсичность IV ст. отмечалась в 100% случаев. Также в данной работе было продемонстрировано, что лучевая терапия является единственным прогностическим фактором, статистически достоверно улучшающим и выживаемость без прогрессирования, и общую выживаемость как в однофакторном ($p <0,01$), так и в

многофакторном анализе ($p < 0,01$). Данные главы представляют особый практический и теоретический интерес для клиницистов, занимающихся лечением пациентов с АТРО ЦНС. Работа заканчивается обсуждением результатов исследования и хорошо обоснованными выводами.

В целом выводы и практические рекомендации логично вытекают из полученных в диссертационной работе результатов.

Диссертация представляет собой завершенное научное исследование, оформлена в соответствии с современными требованиями.

Автореферат выполненной работы составлен в соответствии с требованиями, а его содержание отвечает основным позициям рецензируемого диссертационного труда.

Автореферат соответствует содержанию диссертации, в нем достаточно полно отражены основные разделы работы, результаты и выводы. Автореферат составлен в соответствии с действующими требованиями, предъявляемыми к оформлению согласно ГОСТ Р 7.0.11–2011. Содержание автореферата соответствует сути диссертационного исследования.

Личный вклад автора не вызывает сомнения.

Вопросы к дискуссии:

1. Отличается ли тактика лечения АТРО у детей и пациентов старше 18 лет?
2. Стоит ли проводить ВДХТ с ауто-ТГСК, если она увеличивает только БРП, не влияя на ОВ, с учетом рисков угрожающих жизни осложнений как в остром периоде, так и в последующем (возникновение вторичных опухолей)?
3. Какова частота нейрокогнитивных расстройств при проведении Протонной терапии по сравнению с обычной ЛТ по данным Вашего исследования?

Замечания и вопросы по диссертации

Вопросов и принципиальных замечаний, влияющих на общую положительную оценку диссертации Ольховой Людмилы Владимировны нет.

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Ольховой Людмилы Владимировны «Прогностические факторы и влияние высокодозной полихимиотерапии с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток на результаты лечения атипичных

тератоид-рабдоидных опухолей центральной нервной системы у детей», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям: 3.1.28 – «гематология и переливание крови» и 3.1.6 – «онкология, лучевая терапия», является законченным научно-квалификационным трудом, в котором решена актуальная задача персонифицированной тактики ведения пациентов с АТРО ЦНС. Диссертация соответствует п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ №842 от 24.09.2013 года (в редакции Постановлений Правительства РФ №335 от 21.04.2016 года, №748 от 02.08.2016 года, № 650 от 29.05.2017, №1024 от 28.08.2017, №1168 от 01.10.2018), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор Ольхова Людмила Владимировна заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.28 «гематология и переливание крови» и 3.1.6 «онкология, лучевая терапия».

Официальный оппонент:

ведущий научный сотрудник научного отдела,

врач-онколог ГБУЗ «Санкт-Петербургский

клинический научно-практический центр

специализированных видов медицинской

помощи (онкологический)»,

ассистент кафедры онкологии ФГБОУ ВО

«Санкт-Петербургский государственный университет»,

доцент кафедры онкологии ЧОУ ВО

«Санкт-Петербургский медико-социальный институт»

доктор медицинских наук,

(14.01.12 – Онкология)

Мацко Марина Витальевна

«22» сентября 2022 г.

Контактные данные

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)»

197758, Санкт-Петербург, посёлок Песочный, Ленинградская ул., д. 68А, лит. А

<http://oncocentre.ru/>

адрес электронной почты: nponkcentr@zdrav.spb.ru

телефон: +7 (812) 573-91-31

Подпись Мацко Марины Витальевны заверяю:

заместитель директора по научной работе


Богданов Алексей Александрович

«22» октябрь 2022 г.

