

**федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр онкологии
имени Н.Н. Блохина»**

**Министерства здравоохранения Российской Федерации
(ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России)**

115478 Москва, Каширское шоссе, д. 24;
Тел. +7 (499) 324-24-24; e-mail: info@ronc.ru; http://www.ronc.ru
ОГРН 1037739447525, ИНН/КПП 7724075162/772401001, ОКПО 01897624

**Federal State Budgetary Institution
«N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology»
of the Ministry of Health of the Russian Federation
(N.N. Blokhin NMRCO)**

115478 Kashirskoe shosse, 24, Moscow, Russia
Phone: +7 (499) 324-24-24; e-mail: info@ronc.ru; http://www.ronc.ru

№ НерД - 6852
«02» 11 2022 г.

УТВЕРЖДАЮ

Директор федерального государственного
бюджетного учреждения «Национальный медицинский
исследовательский центр онкологии
имени Н.Н. Блохина»

Министерства здравоохранения Российской Федерации
д.м.н., профессор, академик РАН Стилиди И.С.



ОТЗЫВ

ведущей организации на диссертацию 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», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.28. Гематология и переливание крови и 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

Актуальность диссертационной работы

Атипичная тератоид-рабдоидная опухоль (АТРО) представляет собой редкую, но крайне агрессивную по своему течению эмбриональную опухоль центральной нервной системы (ЦНС), которая составляет 1–2% от всех новообразований головного и спинного мозга у детей. Таким образом, это делает АТРО истинно орфанным заболеванием, частота которого не превышает 0,12 на 100000 детского населения. Это в значительной степени затрудняет формирование когорт пациентов для оценки роли отдельных прогностических факторов и разработки оптимальных схем терапии, в частности, за счет необходимости межцентрового взаимодействия.

В структуре комплексных программ лечения детей с данным заболеванием применяются следующие терапевтические опции: оперативное удаление первичного опухолевого очага, химиотерапия (системная, интракраниальная и высокодозная с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ВДХТ с ауто-ТГСК), лучевая терапия. Международный опыт лечения детей с данным заболеванием насчитывает более 25 лет, но только в последние годы были представлены результаты нескольких крупных мультицентровых исследований: Американской детской онкологической группы (COG ACNS0333, Headstart III), Европейского регистра по изучению рабдоидных опухолей (результаты программы EU-RHAB), Корейской детской онкологической группы. При этом продемонстрировано, что результаты лечения детей с данной нозологией остаются невысокими: показатели 5-летней выживаемости без прогрессирования составляют около 30–35%.

К числу особенностей АТРО ЦНС следует отнести то, что в подавляющем большинстве случаев это заболевание встречается у пациентов младше 3 лет (в данной возрастной группе на долю АТРО приходится до 20% эмбриональных опухолей ЦНС ЦНС). Данный факт также определяет особенности тактики лечения, в частности, за счет необходимости оценки отдаленных когнитивных нарушений, ассоциированных с лучевой терапией у детей младшего возраста. Учитывая неблагоприятный прогноз заболевания и ограничения по применению лучевой терапии, отдельный интерес представляет использование ВДХТ с ауто-ТГСК. Подходы к использованию данного метода и данные о его эффективности варьируют в рамках различных протоколов и рекомендаций.

В настоящее время мировое медицинское сообщество не достигло консенсуса в отношении эффективности ВДХТ с ауто-ТГСК в лечении больных с АТРО ЦНС ввиду отсутствия больших многоцентровых

рандомизированных исследований, малого объема публикаций с анализом крайне гетерогенных групп пациентов.

Научная новизна результатов, полученных автором диссертации

Автору впервые в рамках ретроспективно - проспективного нерандомизированного исследования удалось продемонстрировать результаты лечения большой когорты пациентов с АТРО ЦНС и определить клинические, терапевтические и молекулярно-биологические факторы прогноза, достоверно влияющие на выживаемость этой группы пациентов. В данном исследовании установлена эффективность и приемлемая токсичность ВДХТ с ауто-ТГСК, определены показания для ее проведения, произведено сравнение эффективности однократной и tandemных трансплантаций, что особенно актуально для пациентов младшего возраста.

Практическая значимость работы

Научно-практическая значимость диссертации определяется разработкой методики стратификации пациентов на группы риска на основании прогностических факторов и определения молекулярной группы опухоли. Определены показания к проведению ВДХТ с ауто-ТГСК и продемонстрирована возможность эффективного использования данного метода терапии в гетерогенной когорте пациентов с АТРО ЦНС. Проведенный анализ факторов, влияющих на эффективность ВДХТ с ауто-ТГСК, позволил выделить группу крайне неблагоприятного прогноза, требующей дополнительного терапевтического вмешательства.

Достоверность и обоснованность основных положений диссертации, выводов, рекомендаций и заключений

Достоверность результатов, полученных в работе Ольховой Л.В., обеспечена значительным количеством больных, включенных в исследование, корректным их подбором и распределением по группам, применением современных методов исследования, использованием комплекса информативных методик анализа данных, что позволило решить поставленные задачи и достичь цель исследования.

Результаты диссертации доложены на различных российских и международных тематических конференциях. По теме работы опубликовано 14 научных работ, из них 4 статьи, в журналах, аккредитованных ВАК.

Структура и содержание работы

Диссертационная работа Ольховой Л.В. выполнена в традиционном стиле, изложена на 169 страницах печатного текста, состоит из введения, обзора литературы, характеристики пациентов и методов исследования, двух глав результатов собственных исследований, обсуждения полученных результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы. Текст иллюстрирован 17 таблицами, 58 рисунками. Библиографический список включает 163 литературных источника, в том числе 17 российских и 146 зарубежных авторов.

Работа написана хорошим литературным языком, приводимые автором ссылки в списке литературы свидетельствуют о владении современными данными в полном объеме. Выводы и практические рекомендации сформулированы четко, объективны, научно обоснованы, корректно вытекают из содержания исследования и полностью соответствуют поставленным цели и задачам.

Содержание автореферата соответствует основным положениям, изложенным в работе.

Рекомендации по использованию результатов и выводов, приведенных в диссертации

В диссертационной работе четко освещены основные благоприятные прогностические факторы у детей с АТРО ЦНС, коррелирующие с выживаемостью: возраст старше 12 месяцев на момент постановки диагноза, отсутствие метастатического поражения, радикальная резекция первичного опухолевого очага, проведение лучевой терапии, молекулярная группа ATRT-TYR, стандартная группа риска в соответствии с критериями стратификации по Frühwald M.C. Полученные в ходе исследования данные показали, что проведение ВДХТ с ауто-ТГСК является эффективным методом лечения пациентов с АТРО ЦНС по сравнению со среднедозовой терапией, применение данного метода рекомендовано у пациентов младше 12 месяцев и при определении молекулярной группы ATRT-SHH, ATRT-MYC; при достижении полного или частичного на фоне стандартной полихимиотерапии. Также в работе продемонстрировано, что проведение лучевой терапии рекомендовано всем пациентам, объем её определяется распространенностью опухолевого процесса.

Разработанные в диссертации рекомендации могут быть внедрены в практическую деятельность онкогематологических стационаров, а также научную и образовательную деятельность учреждений, осуществляющих обучение по программе послевузовской подготовке по профилю «онкология», «детская онкология».

Принципиальных замечаний, существенно влияющих на общую положительную оценку выполненной научной работы, нет.

Заключение

Диссертация 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», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.28 Гематология и переливание крови и 3.1.6. Онкология, лучевая терапия, выполненная под руководством доктора медицинских наук Зубаровской Л.С. и доктора медицинских наук Желудковой О.Г., является завершенной научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная задача по определению оптимальной программы терапии у пациентов с атипичными тератоид-рабдоидными опухолями центральной нервной системы, показаний и эффективности применения высокодозной химиотерапии с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток, имеющая значение для детской онкогематологии.

Тема исследования современна и актуальна, работа обладает научной новизной, полученные результаты имеют практическое значение. Диссертация полностью соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ №842 от 24 сентября 2013 года, с изменениями Постановления Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 года №335 и №784 от 02.08.2016 года «О внесении изменений в положение о присуждении ученых степеней», а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.28. Гематология и переливание крови и 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

Отзыв обсужден и одобрен на конференции детского онкологического отделения хирургических методов лечения с проведением химиотерапии №1 (опухолей головы и шеи) и отделения детской онкологии и гематологии с блоком трансплантации костного мозга НИИ детской онкологии и гематологии им. академика РАМН Л.А. Дурнова Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства

здравоохранения Российской Федерации, дата «26» октябрь
2022г, протокол №9.

Советник директора, заведующий
отделением хирургических методов
лечения с проведением
химиотерапии №1 (опухолей головы
и шеи) НИИ детской
онкологии и гематологии
ФГБУ «НМИЦ онкологии
им. Н.Н. Блохина» Минздрава
России, академик РАН,
д-р мед. наук, профессор

Владимир Георгиевич
Поляков

Заместитель директора по научной
и образовательной работе,
заведующий отделением детской
онкологии и гематологии с блоком
трансплантации костного мозга
НИИ детской онкологии и
гематологии
ФГБУ «НМИЦ онкологии
им. Н.Н. Блохина» Минздрава
России, канд.мед.наук

Кирилл Игоревич
Киргизов

ФГБУ «НМИЦ онкологии им.Н. Н. Блохина» Минздрава России
115522, г. Москва, Каширское шоссе, 24.
Телефон: (499) 324 24 24
Эл. почта: info@ronc.ru, сайт <https://ronc.ru>.

Подпись академика РАН, д.м.н., профессора Полякова Владимира
Георгиевича и к.м.н. Киргизова Кирилла Игоревича заверяю:

Ученый секретарь
ФГБУ «НМИЦ онкологии
им. Н. Н. Блохина» Минздрава России,
канд.мед.наук

И.Ю. Кубасова

«2» октябрь 2022г.