

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

**доктора медицинских наук, доцента Виноградовой Юлии Николаевны
на диссертационную работу Диникиной Юлии Валерьевны на тему
«Оптимизация оказания помощи детям с рецидивирующими и
рефрактерными медуллобластомами на основе стратификации факторов
риска и оценки исходов терапии», представленную к защите на соискание
ученой степени доктора медицинских наук по специальностям**

3.1.21. Педиатрия; 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

Актуальность темы

Первичная медуллобластома является хорошо изученным заболеванием с разработанными подходами к диагностике, стратификации рисков и выбору тактики лечения, что позволяет достигать длительных ремиссий заболевания, приравняемых к выздоровлению у большей части пациентов. Тем не менее, у 1/3 больных регистрируются рефрактерные и рецидивирующие случаи с крайне высокими рисками неблагоприятных исходов. Ранее когорты пациентов с рефрактерным течением и рецидивами медуллобластомы признавалась инкурабельной по причине отсутствия эффективных методов лечения. Продолжающиеся международные исследования демонстрируют возможность достижения продолжительной выживаемости у этих пациентов, однако единого консенсуса в отношении тактики, в частности применения конкретных режимов химиотерапии, эффективности таргетной терапии, целесообразности повторного облучения, на сегодняшний день нет. Очевидно, что во многом выбор второй и последующих линий противоопухолевой терапии определяется соматическим и неврологическим статусом пациентов, оцениваемыми рисками развития ассоциированной ранней и отдаленной токсичности; так, высокая вероятность развития тяжелых гематологических и сопряженных инфекционных осложнений будет ограничивать возможность применения интенсивных режимов химиотерапии. Кроме того, дискуссионным вопросом остается эффективность высокодозной химиотерапии с аутологичной трансплантацией костного мозга,

рассматриваемой как возможность преодоления резистентности опухолевого клона.

Проблема качества жизни у детей с рефрактерными и рецидивирующими медуллобластомами является крайне малоизученной, а данные международных и российских исследований в доступных литературных источниках практически не представлены. Следует подчеркнуть, что для пациентов детского возраста эффективность терапии оценивается не только увеличением продолжительности жизни, но также и достойным ее качеством, определяемым отсутствием тяжелой коморбидности и возможностью полноценной социализации.

Принимая во внимание вышеизложенное, не вызывает сомнений актуальность темы диссертационного исследования, имеющей как научный, так и практический интерес. Высокую значимость заявленной темы диссертационного исследования определяет уникальность изучаемой когорты пациентов ввиду ее относительной редкости, отсутствия утвержденных программ для противоопухолевой терапии, неопределенности прогнозов для жизни.

Научная новизна исследования

Комплексный подход к изучению рефрактерных и рецидивирующих случаев медуллобластомы у детей на большой группе, направленный на оценку особенностей течения заболевания в разные его фазы, поиск наиболее эффективных методов противорецидивной терапии, а также исследование отдаленной коморбидности и качества жизни пациентов, кардинально отличает представленную работу от ранее выполняемых на схожей когорте больных. Наиболее важными, с точки зрения научной новизны, являются следующие результаты. В диссертационной работе Диникиной Ю.В. получены новые данные об эффективности режимов химиотерапии сниженной интенсивности, включая схему «МЕММАТ», наряду со стандартной химиотерапией. При этом автором убедительно доказано, что варианты ранней ассоциированной токсичности и степень их тяжести, будут иметь статистически значимо более благоприятный профиль. Эти данные могут являться веским обоснованием для исключения высокоинтенсивных режимов химиотерапии, включая высокодозную

химиотерапию с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток, из программ противорецидивного лечения. Также были дополнены представления об эффективности метода лучевой терапии, продемонстрировавшего высокую прогностическую значимость в отношении общей и беспрогрессивной выживаемости, в том числе при проведении повторного облучения. Кроме того, статистически обоснованы различия по эффективности метода в зависимости от объема, при этом краниоспинальное облучение имело однозначные преимущества. Важно отметить, что получены данные и о степени значимости хирургического метода лечения для пациентов с прогрессией или при рецидиве заболевания, который не имел вклада в исходы болезни.

Абсолютно новым и ранее не представленным является выполненная автором стратификация рисков исходов для рефрактерных и рецидивирующих медуллобластом, разработанная на основании собственных результатов исследования. Выполненный многофакторный анализ данных с оценкой моментных рисков позволил выделить прогностически наиболее неблагоприятные факторы, включая гистологические, молекулярно-генетические особенности опухоли, определяющие высокие риски летальности.

Полученные сведения о частоте и вариантах отдаленных коморбидных состояний и качестве жизни пациентов, достигших длительной выживаемости после второй и последующих линий терапии, дает представление о в целом благоприятных исходах, но, тем не менее акцентирует внимание на необходимость систематизированного и активного мультидисциплинарного мониторинга с целью своевременной диагностики и коррекции выявленных нарушений.

Обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций, достоверность полученных результатов

Рассматриваемое диссертационное исследование проведено на достаточном по объему контингенте больных (270 пациентов) в несколько этапов. Первая часть выполнена в дизайне ретроспективного когортного мультицентрового

исследования с включением пациентов детского возраста с установленным диагнозом медуллобластомы с подтвержденным прогрессированием или рецидивом заболевания. В соответствии с поставленными задачами исследования был выполнен глубокий статистический анализ данных с использованием самых современных методов математического анализа, оценкой выживаемости, многофакторным анализом данных с применением высокоинформативных методов. Второй этап исследования являлся проспективным многоцентровым и был посвящен изучению качества жизни пациентов, достигших продолжительного ответа на фоне проведения противорецидивной терапии. При этом важно отметить, что количество включенных пациентов для данной патологии является репрезентативным и позволяет получить достоверную информацию о состоянии проблемы на сегодняшний день. В качестве метода получения данных был выбран валидированный русскоязычный опросник, показавший свою высокую эффективность в международных исследованиях у пациентов детского возраста с опухолями центральной нервной системы, а также при других нозологиях в педиатрии. Совокупность представленных выше данных позволяет заключить, что полученные автором результаты достоверны, а основанные на них научные положения, выводы и рекомендации научно обоснованы.

Практическая значимость результатов исследования

Диссертационная работа Ю.В. Диникиной, несомненно, имеет высокую значимость для практического здравоохранения. Следует подчеркнуть, что полученные данные об относительно благоприятном качестве жизни излеченных пациентов с такой сложной патологией, ранее расцениваемой как инкурабельное состояние, определяют более оптимистичный взгляд в отношении этих больных.

Представленные положения об отсутствии преимуществ применения интенсивных режимов химиотерапевтического лечения позволит снизить необоснованные затраты на сопроводительную терапию, уменьшить количество и длительность случаев стационарного лечения, а также риски лекарственно-индуцированной летальности. Высокую ценность и особую практическую

значимость для врачей-детских онкологов будет иметь разработанный алгоритм выбора противоопухолевой терапии второй линии с учетом временных особенностей прогрессирования/рецидива, распространения болезни, предшествующего объема лечения.

Рекомендации, сформулированные диссертантом, внедрены в работу врачей-детских онкологов и врачей-педиатров амбулаторных и стационарных медицинских учреждений, а также используются в учебном процессе (программы высшего профессионального и последипломного образования по специальностям «педиатрия», «онкология, лучевая терапия»). Полученные результаты диссертационного исследования легли в основу разработанного учебного пособия по особенностям педиатрического наблюдения детей с медуллобластомой.

По совокупности данных можно отметить, что в диссертационной работе Диникиной Ю.В. продемонстрирована необходимость модификации существующих подходов к оказанию медицинской помощи при рефрактерных и рецидивирующих медуллобластомах на всех ее этапах в аспектах максимально возможного улучшения исходов заболевания не только для продолжительности, но и для качества жизни пациентов. Кроме того, не вызывают сомнений перспективы дальнейшей разработки темы, в том числе в рамках инициации проспективных рандомизированных многоцентровых исследований, обоснованием которых могут являться полученные автором результаты.

Оценка структуры и содержания диссертационной работы

Диссертация Диникиной Ю.В. изложена на 317 страницах машинописного текста и содержит введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, четыре главы результатов собственных исследований, обсуждение результатов, выводы, практические рекомендации, перспективы дальнейшей разработки темы, предметный указатель и библиографический список. Работа содержит 57 таблиц и 86 рисунков. Список литературы представлен достаточным количеством современных российских и зарубежных источников.

В «Введении» автором изложены актуальность и степень разработанности заявленной темы исследования, цель и задачи, основные положения, выносимые

на защиту, обоснованы новизна и практическая значимость полученных результатов.

Глава 1 «Обзор литературы» изложена на 62 страницах, что органично сочетается с общим объемом диссертации. Глава представлена современными литературными данными о проблеме рефрактерных и рецидивирующих медуллобластом у пациентов детского возраста, актуальными сведениями о подходах к диагностике и лечению данной нозологии, а также соматических исходах болезни с акцентом на качество жизни излеченных пациентов. В главе выделены нерешенные вопросы, требующие внимания медицинского сообщества, которые легли в основу диссертационного исследования. Текст изложен стилистически грамотно, понятно, последовательно.

Глава 2 «Материалы и методы» изложена на 33 страницах, содержит 4 раздела. В первом из них продемонстрированы принципы формирования исследуемых групп пациентов, подробно описана когорта исследуемых больных. Во втором разделе главы 2 автор охарактеризовал применявшиеся методы противоопухолевой терапии в отношении рефрактерной/рецидивирующей медуллобластомы. В третьем разделе главы 2 обсуждаются диагностические исследования, используемые автором для оценки результатов исследования. В четвертом разделе данной главы описаны методы статистической обработки данных, применявшихся автором в своей научной работе, которые представляются адекватными задачам исследования.

В третьей главе «Факторы, влияющие на особенности клинического фенотипа рефрактерной/рецидивирующей медуллобластомы: сравнительный анализ» на 51 странице хорошо иллюстрированного текста отражены результаты проведенного сравнительного анализа в отношении клинического фенотипа первичной и рецидивирующей медуллобластомы, а также прогностические паттерны рефрактерной и рецидивирующей медуллобластомы. Убедительно показано, что молекулярная группа медуллобластомы определяет такие особенности течения заболевания, как возраст дебюта, локализация первичной опухоли, вероятность метастазирования; в рецидиве резко возрастают случаи диссеминированного поражения; клиническая картина медуллобластомы в

период манифестации ассоциирована с высокой частотой симптоматических форм, при этом доминирующими вариантами являются гидроцефалия с сопутствующей общемозговой симптоматикой по сравнению со случаями прогрессирования или рецидива, среди которых преобладают бессимптомные случаи течения заболевания. Подробно представлены временные особенности прогрессирования медуллобластомы в зависимости от разных факторов, включая возраст, молекулярно-генетические особенности опухоли, объем первой линии терапии. Анализ молекулярно-генетических особенностей выявил, что наличие соматических генетических мутаций (MYCN, MYC, TP53) являются ключевыми факторами, определяющими паттерны течения заболевания в дебюте и в случаях продолженного роста/рецидива.

Глава 4 «Оценка эффективности и ассоциированной токсичности второй линии противоопухолевой терапии рефрактерной/рецидивирующей медуллобластомы» изложена на 27 страницах и посвящена сравнительному анализу методов противоопухолевой терапии рефрактерной/рецидивирующей медуллобластомы, эффективности и ранней ассоциированной токсичности второй линии терапии различной интенсивности, а также вкладу лучевой терапии в исходы пациентов изучаемой когорты. Автором убедительно доказано, что рецидивы и рефрактерные случаи медуллобластомы являются потенциально курабельными состояниями в случаях применения противоопухолевой терапии второй и последующих линий, эффективность интенсивных и метрономных режимов химиотерапии при этом имеют равнозначную эффективность в отношении выживаемости без прогрессии и общей выживаемости при наименьшей токсичности метрономной химиотерапии, а лучевая терапия, вне зависимости от сроков и объема ее проведения, является фактором, улучшающим прогноз по заболеванию с высокой статистической значимостью в отношении выживаемости без прогрессии и общей выживаемости.

Отдельным разделом диссертационного исследования является оценка соматической коморбидности и качества жизни пациентов, достигших продолжительного ответа на фоне проведения противорецидивной терапии, чему посвящены глава 5 «Соматический статус пациентов в исходе

рефрактерной/рецидивирующей медуллобластомы» и глава 6 «Качество жизни пациентов с рефрактерной/рецидивирующей медуллобластомой». Автором подробно изложены частота и спектр коморбидных состояний, диагностированных в отдаленном периоде у пациентов исследуемой когорты, а также результаты оценки качества жизни пациентов, достигших второй и/или последующей ремиссии, которое в большом проценте случаев демонстрировало удовлетворительные показатели. Тем не менее, имело место статистически значимое снижение средних значений атрибутов состояния здоровья этих пациентов по сравнению со здоровой популяцией, что требует пристального внимания и тщательного их наблюдения после завершения противоопухолевой терапии врачами-педиатрами и детскими онкологами.

В заключительной главе собственных результатов (седьмой) «Этапы междисциплинарной курации детей с рефрактерной/рецидивирующей медуллобластомой на всех этапах оказания помощи» на основании полученных данных сформулированы предложения по оптимизации существующих алгоритмов и подходов к курации пациентов с рецидивирующей и рефрактерной медуллобластомой с выделением дифференцированной роли врача-педиатра, врача-детского онколога и других специалистов узких профилей на всех этапах.

В главе 8 «Обсуждение полученных результатов» автор подводит итог проделанной работы, завершает анализ собственных данных, сопоставляя их с уже опубликованными материалами в современных источниках отечественной и зарубежной литературы по теме исследования.

В главе «Заключение» кратко изложены основные положения и результаты работы, дающие представление об особенностях исследования в сравнении с имеющимися данными литературы.

Одиннадцать выводов диссертации и практические рекомендации четко сформулированы, достаточно аргументированы и вытекают непосредственно из поставленных и решенных в ходе исследования цели и задач.

Работа выполнена на высоком методическом уровне. Текст диссертации хорошо структурирован, изложен грамотно, последовательно, профессионально. Основные результаты исследования отражены в 39 печатных работах, в том числе

в 31 статье в журналах, рекомендованных ВАК РФ для публикации основных результатов диссертационного исследования, а также в 5 зарубежных журналах, индексируемых в базе Scopus. Соискатель является соавтором главы монографии «Трансляционная медицина», главы национального руководства «Детская Нейрохирургия», учебного пособия «Особенности педиатрического наблюдения детей с медуллобластомой». Основные положения диссертации многократно обсуждены и доложены на международных, национальных и межрегиональных конференциях и конгрессах.

Автореферат построен в соответствии со структурой диссертации и полностью отражает содержание исследования, выводы и практические рекомендации.

Принципиальных замечаний к диссертационной работе нет. Имеющиеся отдельные терминологические и стилистические неточности не влияют на качество работы и выводы, вытекающие из нее.

Считаю необходимым в качестве дискуссии задать следующие вопросы:

1. По Вашему мнению, является ли применение метронормальных режимов химиотерапии строго специфичными и эффективными лишь для медуллобластомы, или такой подход может быть использован и при других опухолях центральной нервной системы?
2. Видите ли Вы возможность отказа от использования повторной лучевой терапии у пациентов детского возраста с рефрактерной/рецидивирующей медуллобластомой в целях снижения рисков отдаленных осложнений?
3. Как Вы можете объяснить сравнительную редкость наблюдаемых вторичных злокачественных опухолей центральной нервной системы в исследуемой когорте по сравнению с литературными данными?

Заключение

Диссертационная работа Диникиной Юлии Валерьевны «Оптимизация оказания помощи детям с рецидивирующими и рефрактерными медуллобластомами на основе стратификации факторов риска и оценке исходов терапии», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских

наук по специальностям 3.1.21. Педиатрия; 3.1.6. Онкология, лучевая терапия, является законченным научно-квалификационным трудом, в котором решена актуальная научно-практическая проблема – разработаны персонализированные подходы к оказанию помощи детям с рецидивирующими и рефрактерными медуллобластомами на основании оценки выживаемости, соматических исходов и качества жизни пациентов.

По своей актуальности, методологическому уровню, полноте проведенных исследований, научной новизне и практическому значению диссертационная работа полностью соответствует требованиям пунктов 9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 года №842 (со всеми изменениями и дополнениями в последующих редакциях), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а ее автор, Диникина Юлия Валерьевна, заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.21. Педиатрия; 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

Официальный оппонент,
главный научный сотрудник
отдела лучевых и
комбинированных методов лечения
ФГБУ «РНЦРХТ им. ак. А.М. Гранова» Минздрава России,

д.м.н., доцент

Виноградова Ю.Н.

Подпись д.м.н., доцента Виноградовой Ю.Н. «заверяю»

Ученый секретарь
ФГБУ «РНЦРХТ им. ак. А.М. Гранова» Минздрава России,

доктор медицинских наук

Бланк О.А.

197758, Россия, г. Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, д. 70
Тел.: +7 (812) 596-84-62; E-mail: info@rrcrst.ru
Web сайт: www.rrcrst.ru

05.05.2025г.