

УТВЕРЖДАЮ

Директор

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова»

Минздрава России

А.М. Беляев



« 23 »

октября

20 23 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Петрова» Министерства Здравоохранения Российской Федерации

Диссертация «Результаты риск-адаптированной терапии нейробластомы у детей» выполнена в научном отделе инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации на базе детского онкологического отделения федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Петрова» Министерства Здравоохранения Российской Федерации.

В период подготовки диссертации соискатель Михайлова Елена Андреевна проходила обучение в аспирантуре ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России по направлению подготовки «клиническая медицина» 31.06.01, направленность программы - Онкология.

В 2018 г. окончила федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства Здравоохранения Российской Федерации по специальности «Педиатрия».

С 2018 г. по 2020 г. прошла обучение в клинической ординатуре ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России по специальности «Детская онкология».

С 2020 г. по 2023 г. прошла обучение в аспирантуре ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России по направлению подготовки «клиническая медицина» - 31.06.01, направленность программы - Онкология.

С 2020 г. работает врачом-детским онкологом детского онкологического отделения ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России.

Справка № 589 от 11.07.2023 о сдаче кандидатских экзаменов выдана федеральным государственным бюджетным учреждением «Национальный

медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства Здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель - Кулева Светлана Александровна, доктор медицинских наук, доцент, ведущий научный сотрудник научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н. Н. Петрова» Минздрава России, заведующий детским онкологическим отделением ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России.

По итогам обсуждения диссертации «Результаты риск-адаптированной терапии нейробластомы у детей», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия, принято следующее заключение: диссертация является самостоятельно выполненной научно-квалификационной работой, имеющей элементы научной новизны, научно-практическое значение, в которой отражены подходы к усовершенствованию метода терапии у детей с нейробластомой группы высокого риска рецидива/прогрессирования путем добавления на этапе консолидации ремиссии тандемного режима высокодозной полихимиотерапии с трансплантацией аутологичных стволовых клеток крови и на этапе постконсолидации моноклональных антител в сочетании с дифференцировочной терапией 13-цис-ретиноевой кислотой позволяет повысить показатели общей выживаемости на 50%.

Актуальность исследования

Нейробластома (НБ) - эмбриональная опухоль симпатической нервной системы, возникающая в процессе внутриутробного или раннего постнатального этапов развития ребенка из стволовых клеток нервного гребня. Это самая частая экстракраниальная солидная опухоль, которая в структуре всей злокачественной патологии составляет 8%. Исключительными чертами нейрогенных опухолей являются как способность к спонтанной регрессии образования (обычно у детей в возрасте до 18 мес) или к созреванию (дифференцировке) в доброкачественный вариант - ганглионеврому, индуцированному лечением, так и агрессивный неуправляемый рост, и бурное метастазирование.

Биологическое поведение и клиническая разнородность уникального заболевания «нейробластома» делают его лечение крайне сложной задачей. Приблизительно половина пациентов с определенным вариантом течения процесса излечиваются практически в 100% случаев с использованием деэскалированной терапии. Оставшаяся половина, к сожалению, имеет неблагоприятный прогноз; показатели выживаемости этой группы едва достигают 50% даже при интенсификации программы и использовании дополнительных опций иммунного и таргетного лечения. Современная система стратификации пациентов на группы риска учитывает помимо клинических параметров (возраст, локализация, распространенность процесса), также гистологические (классификация INPC-Shimada system ([I]nternational

[N]euroblastoma [P]athology [C]lassification), количество клеток с митозом и апоптозом) и генетические (хромосомные aberrации, статус гена MYCN, делеция локусов 1p36 и 11q, увеличение длинного плеча хромосомы 17 и др.) детерминанты, плоидность. В группу с благоприятным прогнозом включаются дети в возрасте младше 1,5 лет, имеющие стадию 1, 2 или 4S, без амплификации гена NMYC и сегментарных aberrаций, с полисомией клеток. Среди промежуточных факторов прогноза у детей старше 1,5 лет можно выделить наличие локализованной опухоли с поражением лимфатических узлов, у детей младше 1,5 лет - метастатическое поражение костей и костного мозга, отсутствие амплификации MYCN и сегментарных хромосомных aberrаций. К факторам неблагоприятного прогноза относятся возраст пациента старше 1,5 лет, метастатическое поражение костей и костного мозга, наличие сегментарных хромосомных aberrаций, делеция короткого плеча хромосомы 11 (del 11q), амплификация MYCN), недифференцированный вариант нейробластомы по INPC-Shimada system, высокий митотический индекс. В группе низкого риска рецидива/прогрессирования можно ограничиться только наблюдением, тогда как в группе высокого риска используются максимальные интенсивные мультимодальные программы.

Одним из дискуссионных вопросов на сегодняшний день остается режим кондиционирования, особенно его усиление с помощью двухзвеньевой (или тандемной) высокодозной полихимиотерапии (ВДПХТ) с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК). В дополнение к текущей терапии нейробластомы группы высокого риска в настоящее время изучается ряд стратегий, в которых проводится клиническая оценка на более 500 исследованиях, среди которых около 50 исследований посвящено разработке иммунотерапии у детей. Однако, даже несмотря на такие колоссальные дополнения к лечению нейробластомы группы высокого риска рецидива/прогрессирования, долгосрочная выживаемость детей раннего возраста удручает и требует новых и улучшенных терапевтических схем. За последнее десятилетие лечение больных нейробластомой группы высокого риска рецидива/прогрессирования эволюционировало с включением для лечения минимального остаточного заболевания биологической терапии.

Научная новизна

Впервые на достаточно большом клиническом материале проведен анализ непосредственных и отдаленных результатов лечения детей с нейробластомой с применением интенсивных режимов консолидации и постконсолидации ремиссии.

У пациентов группы высокого риска рецидива/прогрессирования в режиме консолидации ремиссии разработаны варианты тандемной высокодозной полихимиотерапии (ПХТ) с аутооттрансплантацией гемопоэтических стволовых клеток.

В качестве постконсолидации у пациентов группы высокого риска рецидива/прогрессирования использованы антиGD2 моноклональные антитела. Доказана воспроизводимость и толерабельность их применения.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

В исследование включены сведения о 80 пациентах детского возраста с нейробластомой. Достоверность доказательств и убедительность рекомендаций основаны на использовании в диссертационной работе современных методов статистической обработки. Все сведения о пациентах были внесены в базу данных Microsoft Excel, которая давала возможность сортировать, фильтровать, редактировать, систематизировать и структурировать информацию. С помощью программ Microsoft Excel и Statistica Version 10 создавались графики, таблицы, диаграммы, составление расчетов.

Апробация диссертации состоялась на собрании научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России (выписка из протокола № 9 от 28.08.2023). Основные положения диссертационной работы доложены и обсуждены на Ежегодной конференции с международным участием V Школе по диагностике и лечению эмбриональных опухолей и I Школе по детской онкохирургии (1-3 октября 2020 года, г. Москва), Российском конгрессе «Детская онкология, гематология и иммунология XXI века: от науки к практике» (27-29 мая 2021 года, г. Москва), VI Международной научно-практической конференции прикаспийских государств «Актуальные вопросы современной медицины» (7-8 октября 2021 года, г. Астрахань), II Объединенном конгрессе НОДГО и РОДО «Актуальные проблемы и перспективы развития детской онкологии и гематологии в Российской Федерации - 2021» (25-27 ноября 2021 года, г. Москва), Конференции-марафоне «Перинатальная медицина: от прегравидной подготовки к здоровому материнству и детству» (10-12 февраля 2022 года, г. Санкт-Петербург), V Юбилейном международном форуме онкологии и радиотерапии FOR LIFE (20-22 сентября 2022 года, г. Москва), II Научно-практической конференции «Педиатрия XXI века: новые парадигмы в современных реалиях» (16-18 февраля 2023 года, г. Санкт-Петербург), XI Общероссийской конференции «FLORES VITAE. Педиатрия и неонатология» (7-8 апреля 2023 года, г. Москва).

Научно-практическая значимость работы

Усовершенствование терапии пациентов с нейробластомой группы высокого риска рецидива/прогрессирования путем добавления на этапе консолидации ремиссии тандемного режима высокодозной полихимиотерапии с трансплантацией аутологичных стволовых клеток крови и на этапе постконсолидации моноклональных антител в сочетании с дифференцировочной терапией 13-цис-ретиноевой кислотой позволяет повысить показатели общей выживаемости с 30 до 80%.

В настоящей работе доказана воспроизводимость, переносимость методов лечения, применяемых у детей с нейробластомой; изучены непосредственные и отдаленные результаты применения тандемной ВДПХТ с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток и последующим усилением постконсолидации с добавлением антиGD2 моноклональных антител.

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.

Внедрение результатов работы в практику

Основные положения диссертации и практические рекомендации внедрены в образовательную и клиническую программу отдела учебно-методической работы (акт внедрения от 20.10.2023) и в практику детского онкологического отделения вышеуказанного центра (акт внедрения от 20.10.2023) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России.

Личный вклад автора

Автор принимал непосредственное участие в лечении всех детей с нейробластомой. Автором выполнен анализ мировой и отечественной литературы по теме исследования, сформирована база данных, произведена обработка материала исследования, интерпретация полученных результатов, выводов и предложены практические рекомендации. Доля автора в накоплении информации - 100%, в статистической обработке – 80%, обобщении и анализе материала - 100%. Личный вклад автора также состоит в подготовке основных научных публикаций по выполненной работе и апробации результатов исследования диссертационной работы на международных и всероссийских научно-практических конференциях.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационная работа «Результаты риск-адаптированной терапии нейробластомы у детей», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, соответствует специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапии (медицинские науки), пункту 6. Согласно формуле специальности, результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что разработанные подходы способствуют совершенствованию методов диагностики, лечения и профилактики в области педиатрической онкологии.

**Полнота изложения материалов диссертации в работах,
опубликованных соискателем**

По теме диссертации опубликовано 12 печатных работ, из них 4 в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК Министерства науки и высшего образования Российской Федерации для публикации основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, из которых 2 - в изданиях международной реферативной базы данных и системы цитирования.

В диссертации соискателя отсутствуют заимствования материалов или отдельных результатов без ссылок на автора или источник заимствования.

**Список научных работ соискателя ученой степени, в которых
опубликованы результаты диссертационной работы:**

1. Михайлова Е. А. Опыт применения стереотаксического облучения у пациентов с локальным рецидивом нейробластомы в центральной нервной системе в контексте комбинированной терапии / Е. А. Михайлова, С. А. Кулева, С. В. Иванова, С. Н. Новиков, Е. М. Сенчуров, Э. Д. Гумбатова, Р. И. Хабарова, К. М. Борокшинова, А. А. Гогун // Медицинский алфавит. – 2021. - Т.3, №31. – С. 25-30.

2. Иванова С. В. Синхронные первично-множественные опухоли (нейробластома и аденома паращитовидной железы) у ребенка: клинический случай и обзор литературы / С. В. Иванова, С. А. Кулева, Е. А. Михайлова, Е. М. Сенчуров, Р. И. Хабарова, К. М. Борокшинова, С. А. Тятков, В. В. Гридасов // Российский журнал детской гематологии и онкологии (РЖДГиО). – 2021. – Том 8, № 1. – С. 93-98.

3. Кулева С. А. Тандемная высокодозная полихимиотерапия с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток у детей с нейробластомой группы высокого риска рецидива: опыт одного центра / С. А. Кулева, А. А. Абаджева, Е. А. Михайлова, М. А. Кулев, Ю. Г. Федюкова, Р. И. Хабарова // Российский журнал детской гематологии и онкологии (РЖДГиО). – 2023. – Том 10, № 1. – С. 25-32.

4. Фасеева Н. Д. Опыт применения пассивной иммунотерапии у пациентов с нейробластомой группы высокого риска / Н. Д. Фасеева, С. А. Кулева, С. В. Иванова, Э. Д. Гумбатова, Е. М. Сенчуров, А.Ю. Субора, Е. А. Михайлова, А. А. Гогун, Р. И. Изможерова, К. М. Борокшинова // Российский журнал детской гематологии и онкологии (РЖДГиО). – 2019. – Том 6, № 4. – С. 33-39.

5. Н.Д. Фасеева, С.А. Кулева, С.В. Иванова, Э.Д. Гумбатова, Е. М. Сенчуров, А.Ю. Субора, Р.И. Изможерова (Хабарова), Е.А. Михайлова, К.М. Борокшинова, А.А. Гогун. Применение анти-GD2-антител у детей с нейробластомой группы высокого риска: опыт НМИЦ

онкологии им. Н.Н. Петрова // Тезисы. Российский журнал детской гематологии и онкологии (РЖДГиО). – 2020. – № 156. – С. 115-116.

6. Н.Д. Фасеева, С.А. Кулева, С.В. Иванова, Э.Д. Гумбатова, Е. М. Сенчуров, А.Ю. Субора, Р.И. Изможерова (Хабарова), Е.А. Михайлова, К.М. Борокшинова, А.А. Гогун. Применение анти-GD2 антител у детей с нейробластомой группы высокого риска: опыт НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова // Тезисы. VI Петербургский международный онкологический форум «Белые ночи 2020». – 2020. – С. 251.

7. Е.А. Михайлова, С.А. Кулева, С.В. Иванова, Е.М. Сенчуров, Р.И. Хабарова, К.М. Борокшинова, Г.А. Сахаутдинов, В.В. Карташова. Предварительные результаты применения пассивной иммунотерапии в постконсолидацию ремиссии у пациентов с нейробластомой группы высокого риска // Тезисы. Детская онкология, гематология и иммунология XXI века: от науки к практике. – 2021. – Том 20. – С. 108.

8. С.А. Кулева, С.В. Иванова, Е.А. Михайлова, Р.И. Хабарова, М.В. Рогачев, А.М. Беляев. Создание дополнительной профессиональной программы повышения квалификации «Использование моноклональных антиGD2 антител в терапии нейробластомы группы высокого риска» // Тезисы. Детская онкология, гематология и иммунология XXI века: от науки к практике. – 2021. – Том 20. – С. 148.

9. Е.А. Михайлова, С.А. Кулева, С.В. Иванова, Е.М. Сенчуров, Р.И. Хабарова, К.М. Борокшинова. Осложнения иммунотерапии анти-GD2 моноклональными антителами у пациентов с нейробластомой группы высокого риска прогрессирования на этапе постконсолидации ремиссии // Тезисы. Российский журнал детской гематологии и онкологии (РЖДГиО). – 2021. – № 140. – С. 30.

10. Е.А. Михайлова, С.А. Кулева, С.В. Иванова, Е.М. Сенчуров, Э.Д. Гумбатова, К.М. Борокшинова, Р.И. Хабарова, Ю.Г. Федюкова. Высокодозная полихимиотерапия с ауто- и аллогенной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток у пациентов с рефрактерной и рецидивирующей нейробластомой // Тезисы. VIII Петербургский международный онкологический форум «Белые ночи 2022». – 2022. – Том 68, № 3. – С. 281-282.

11. Е.А. Михайлова, С.А. Кулева, Е.М. Сенчуров, Р.И. Хабарова, К.М. Борокшинова, Э.Д. Гумбатова, Г.А. Сахаутдинов, Ю.К. Семенова. Результаты применения пассивной иммунотерапии в постконсолидацию ремиссии у пациентов с нейробластомой группы высокого риска // Тезисы. IX Петербургский международный онкологический форум «Белые ночи 2023». – 2023. – Том 69, №3s1. – С. 259-260.

12. Kulyova S., Khabarova R., Senchurov E., Mikhailova E., Borokshinova X., Subora N. Experience of tandem – transplantation with stem cell rescue for high – risk neuroblastoma patients // The New Armenian Medical Journal. – 2023. – Vol.17, №1. – С. 49.

Представленные сведения об опубликованных научных работах достоверны, отражают в полном объеме результаты диссертационного исследования, соответствуют требованиям к публикациям основных научных результатов диссертации, соответствуют требованиям Положения ВАК о порядке присуждения ученых степеней.

Заключение

Диссертация «Результаты риск – адаптированной терапии нейробластомы у детей» рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

Заключение принято на заседании научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России.

Присутствовало на заседании 20 чел.

Результаты голосования: «за» - 20 чел., «против» - нет, «воздержалось» - нет.

Протокол № 12 от «24» октября 2023 г.

Заведующий научным отделом
инновационных методов
терапевтической онкологии и
реабилитации,
доктор медицинских наук, профессор



Т.Ю. Семиглазова