



Министерство здравоохранения Российской Федерации
федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования

"Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова"

Министерства здравоохранения Российской Федерации
(ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России)

Адрес: Санкт-Петербург, 191015, ул.Кирочная, д.41

ОКПО 30625447, ОКАТО 40298564000, ОГРН 1117847434990, ИНН 7842461679,

КПП 784201001, ОКВЭД 85.22; 86; 72.19; 84.21

Единая телефонная справочная: (812) 303-50-00, факс: (812) 303-50-35,

e-mail: rectorat@szgmu.ru

www.szgmu.ru

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по науке
и инновационной деятельности
федерального государственного
бюджетного образовательного
учреждения высшего образования
«Северо-Западный государственный
медицинский университет
имени И.И. Мечникова»

Министерства здравоохранения
Российской Федерации
доктор медицинских наук, профессор

Н.В. Бакулина

2026 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о научно-практической значимости диссертации Израеляна Эдгара Рудиковича на тему: «Лечение пациентов с герминогенными опухолями неблагоприятного прогноза», представленной к официальной защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

Актуальность темы диссертационной работы

Диссертационная работа Израеляна Э.Р. посвящена актуальной проблеме лечению пациентов с герминогенными опухолями

неблагоприятного прогноза. Герминогенные опухоли являются одним из наиболее курабельных солидных новообразований.

С середины 1980-х годов стандартом первой линии терапии диссеминированных герминогенных опухолей является режим блеомицин, этопозид, цисплатин вне зависимости от гистологического подтипа и группы прогноза. Согласно обновленным в 2021 году данным консорциума International Germ Cell Cancer Collaborative Group пятилетняя общая выживаемость пациентов с несеминомными герминогенными опухолями в группах благоприятного, промежуточного и неблагоприятного прогноза составила 96%, 89% и 67% соответственно. Неоднократные попытки улучшить результаты лечения именно в группе неблагоприятного прогноза – высокодозная химиотерапия, альтернирующие режимы химиотерапии, применение новых комбинаций – не смогли превзойти эффективность классического режима блеомицин, этопозид, цисплатин. Определение кинетики опухолевых маркеров (альфа-фетопротеина, бета-хорионического гонадотропина человека) после первого курса химиотерапии продемонстрировало свою прогностическую значимость среди пациентов с несеминомными герминогенными опухолями неблагоприятного прогноза согласно данным рандомизированного исследования GETUG13. Тем не менее, исследуемый интенсифицированный режим химиотерапии не смог улучшить общую выживаемость в сравнении с блеомицин, этопозид, цисплатин в подгруппе пациентов с замедленной скоростью снижения онкомаркеров.

Важным вопросом в лечении пациентов с несеминомными герминогенными опухолями неблагоприятного прогноза является определение наиболее оптимальной тактики ведения пациентов с крайне высокими уровнями онкомаркеров, осложнениями опухолевого процесса и неудовлетворительным соматическим статусом. У данной группы

пациентов сверхвысокого риска ввиду чувствительности герминогенных опухолей к цисплатин-содержащей химиотерапии имеются значимые риски развития фатальных осложнений (кровотечение, инфекция, дыхательная недостаточность, синдром лизиса опухоли) при проведении первого курса лечения.

Диссертационная работа Израеляна Э.Р. посвящена улучшению эффективности и переносимости первой линии терапии у пациентов с диссеминированными несеминовыми герминогенными опухолями неблагоприятного прогноза.

**Научная новизна исследования, полученных результатов,
выводов и практических рекомендаций, сформулированных в
диссертации**

Диссертационная работа Израеляна Э.Р. отличается научной новизной, удовлетворяет запросам фундаментальных направлений науки и практической медицины. Впервые в отечественной науке продемонстрировано отсутствие эффективности смены терапии первой линии пациентам с несеминовыми герминогенными опухолями неблагоприятного прогноза при замедленной кинетике маркеров после первого курса химиотерапии. Представлены непосредственные и отдаленные результаты лечения, а также частота возникновения жизнеугрожающих осложнений среди пациентов сверхвысокого риска ранней смерти в зависимости от дозового режима первого курса химиотерапии – «стабилизационный» или стандартный. Определена прогностическая значимость логарифмической формулы, рассчитывающей кинетику онкомаркеров после первого курса химиотерапии в стандартных дозах, на российской популяции пациентов. Продемонстрирована

биохимическая регрессия опухоли у пациентов, получивших «стабилизационный» курс химиотерапии.

Полученные Израеляном Э.Р. результаты, выводы, положения, практические рекомендации и перспективы дальнейшей разработки темы имеют научную и практическую значимость.

Значимость полученных результатов для медицинской науки и практики

В диссертации автором показана нецелесообразность смены режима химиотерапии первой линии с блеомицин, этопозид, цисплатин на паклитаксел, ифосфамид (+месна), цисплатин при замедленной кинетике онкомаркеров после первого курса лечения. Проведение первого курса химиотерапии пациентам сверхвысокого риска ранней смерти в «стабилизационном» варианте в сравнении с полнодозовым ассоциировано со снижением риска развития жизнеугрожающих осложнений на 22%, при этом отдаленные онкологические результаты не различались. Определены факторы неблагоприятного прогноза для общей выживаемости при проведении первой линии химиотерапии. Прогностическая значимость формулы, рассчитывающей скорость снижения онкомаркеров, не продемонстрирована на отечественной популяции пациентов с несеминомными герминогенными опухолями неблагоприятного прогноза. Полученные автором результаты исследования легли в основу лечения пациентов с несеминомными герминогенными опухолями неблагоприятного прогноза.

Значимость результатов исследования подтверждается интересом медицинского сообщества к их публичному представлению в периодических изданиях, на российских и международных научно-практических мероприятиях, успешным внедрением в учебный процесс

профильной кафедры ФГБУ НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, а также в лечебно-диагностический процесс нескольких федеральных и региональных учреждений.

**Степень обоснованности и достоверности научных положений,
выводов, практических рекомендаций, сформулированных в
диссертации**

Результаты, приведенные в диссертационной работе, достоверны благодаря большому числу включенных пациентов для подобной редкой нозологии (n=230), использованию современных режимов химиотерапии, централизации пациентов в референсном центре по лечению герминогенных опухолей, наличию проспективной части работы (по оценке роли эскалации терапии при замедленной кинетике онкомаркеров), а также применению современных методик статистического анализа полученных данных. Задачи и дизайн, а также используемые методы исследований адекватны и обеспечивают достижение поставленной цели. Сформулированные в диссертации выводы, положения и рекомендации аргументированы и логично вытекают из системного анализа результатов выполненной работы. Полученные автором результаты исследования легли в основу лечения пациентов с несеминомными герминогенными опухолями неблагоприятного прогноза. Результаты исследования свидетельствуют о решении поставленных задач, выводы логичны, практические рекомендации обоснованы.

Содержание диссертационной работы и ее оформление

Диссертационная работа характеризуется единством, логической последовательностью изложения, обоснованным выбором цели и задач исследования. Диссертация написана в классическом стиле на 134

страницах машинописного текста, включает следующие разделы: введение, четыре главы, заключение, выводы, практические рекомендации, список сокращений и условных обозначений, список литературы, включающий 122 источника, среди которых 7 отечественных и 115 зарубежных. Диссертация хорошо иллюстрирована 21 рисунком и 19 таблицами. Диссертация выполнена и оформлена согласно требованиям, предъявляемым к диссертационным работам, написана в классическом стиле, материал грамотно систематизирован, результаты собственных исследований хорошо изложены и проиллюстрированы.

Во введении обоснованы актуальность работы, степень научной разработанности темы, цель и задачи исследования, научная новизна, теоретическая, практическая значимости работы и внедрение результатов, методология и методы исследования, положения, выносимые на защиту, степень достоверности и апробация результатов, публикации по теме диссертации, объем и структура диссертации, личный вклад автора.

В первой главе «Обзор литературы» четко изложены современные сведения по эпидемиологии заболевания, исторический обзор лечения пациентов с диссеминированными несеминомными герминогенными опухолями, а также современные методы терапии, в полной мере отражающие состояние проблемы и целесообразность выполнения исследования. Обзор литературы состоит из 7 разделов, четко структурирован.

Во второй главе «Материалы и методы» описаны критерии включения и исключения пациентов, режимы лекарственной терапии, указан дизайн проспективной части работы, а также примененные методы статистической обработки.

Третья глава «Результаты исследования» содержит данные о характеристике включенных пациентов, эффективности исследуемых

подходов при проведении первой линии терапии, безопасности лечения, влияния различных факторов на отдаленные онкологические результаты. Данная глава представлена в виде 4 разделов в соответствии со сформулированными задачами.

В первой подглаве представлены результаты проспективной части работы по определению эффективности смены режима химиотерапии первой линии с блеомицин, этопозид, цисплатин на паклитаксел, ифосфамид (+месна), цисплатин при замедленном снижении онкомаркеров после первого курса химиотерапии в режиме блеомицин, этопозид, цисплатин у пациентов с несеминомными герминогенными опухолями неблагоприятного прогноза ($n=34$). Набор в исследование прекращен преждевременно в связи с невозможностью достижения первичной конечной точки – однолетней выживаемости без прогрессирования 75%. Формальная эффективность режима паклитаксел, ифосфамид (+месна), цисплатин при замедленном снижении онкомаркеров соответствует историческим результатам для пациентов группы неблагоприятного прогноза вне зависимости от кинетики онкомаркеров.

Вторая подглава посвящена исследованию подгруппы пациентов сверхвысокого риска ранней смерти и, в особенности, определению режима первого курса – «стабилизационный» (дозоредуцированный режим этопозид, цисплатин/расщепленный блеомицин, этопозид, цисплатин) либо стандартный. Автором продемонстрировано снижение частоты жизнеугрожающих осложнений на 22% ($p=0,035$) при проведении «стабилизационной» химиотерапии, к тому же не показано негативного влияния на общую выживаемость в сравнении с полнодозовым первым курсом терапии в когорте пациентов сверхвысокого риска. Автором выявлены факторы, влияющие на общую выживаемость при проведении первой линии терапии, при многофакторном анализе ими явились

метастатическое поражение центральной нервной системы, нелегочные висцеральные метастазы, первичная локализация опухоли в средостении и ухудшение дыхательного статуса после первого курса терапии. Автором определены показания к проведению первого курса в «стабилизационном» варианте согласно результату логистического регрессионного анализа – исходные дыхательная недостаточность, инфекционные осложнения, а также отмечен тренд в сторону значимости для кровотечения до начала химиотерапии ($p=0,069$). Автором продемонстрировано отсутствие различий в отдаленных онкологических результатах и частоте нежелательных явлений между двумя «стабилизационными» режимами.

В третьей подглаве продемонстрирована прогностическая значимость кинетики опухолевых маркеров после первого курса химиотерапии в стандартном дозовом режиме при использовании логарифмической формулы из исследования GETUG13. Автором представлено отсутствие прогностической значимости скорости снижения онкомаркеров на российской популяции пациентов, хотя для общей выживаемости отмечен тренд в сторону значимости полученных различий ($p=0,064$).

В четвертой подглаве автором поставлена задача разработать алгоритм биохимической регрессии опухоли после двух курсов химиотерапии для пациентов, получивших первый курс в «стабилизационном» варианте. Применение двух методик расчета кинетики онкомаркеров (логарифмическая формула из исследования GETUG13 и формула Memorial Sloan Kettering Cancer Center) не позволило выявить ее прогностическую значимость среди пациентов, получивших первый курс в «стабилизационном» режиме.

В четвертой главе «Заключение» кратко отражены основные результаты проведенной диссертационной работы. Выводы отражают основные результаты диссертационной работы.

Содержание автореферата соответствует положениям и выводам диссертации.

**Внедрение основных результатов исследования и конкретные
рекомендации по использованию результатов и выводов
диссертационной работы**

Результаты диссертационной работы внедрены в практику НИИ клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России с перспективой применения в других специализированных медицинских учреждениях.

Результаты исследования Израеляна Э.Р. широко обсуждены на российских и европейских конференциях. По материалам диссертации опубликованы 2 печатные работы, из них 2 научные статьи в рецензируемых научных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации для публикации основных результатов диссертации на соискание ученой степени кандидата наук.

Представленные в диссертационной работе выводы и практические рекомендации направлены на улучшение эффективности первой линии терапии, а также ее переносимости. Результаты исследования могут быть использованы в практической работе врачей-онкологов специализированных онкологических лечебно-профилактических учреждений, а также в учебном процессе на кафедрах онкологии в последипломном образовании с целью совершенствования качества подготовки специалистов.

Замечания и вопросы по диссертационной работе

Принципиальных замечаний по содержанию и оформлению диссертационной работы нет. В качестве научной дискуссии автору задано несколько вопросов, которые не снижают общей положительной оценки диссертации:

1. Планируете ли Вы продолжить изучение эскалации первой линии химиотерапии иными режимами пациентам с несеминомными герминогенными опухолями неблагоприятного прогноза при замедленной кинетике маркеров после первого курса лечения?

2. В проведенном Вами анализе не продемонстрировано прогностической значимости логарифмической формулы, рассчитывающей кинетику опухолевых маркеров после первого курса химиотерапии, однако при расчете скорости снижения после второго курса статистическая значимость все же выявлена. Могли бы Вы объяснить подобные различия? Стоит ли задуматься об интенсификации терапии первой линии на основании кинетики после второго курса лечения?

3. Разработан ли в Вашем центре протокол ведения пациентов сверхвысокого риска ранней смерти во время проведения «стабилизационного» курса химиотерапии? На какие показатели и критерии Вы опираетесь для принятия решения о проведении второго курса в полнодозовом варианте?

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертация Израеляна Эдгара Рудиковича на тему: «Лечение пациентов с герминогенными опухолями неблагоприятного прогноза», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия, является завершенной научно-квалификационной работой, в которой на основании проведенных

автором исследований решена актуальная научная задача – улучшение эффективности и переносимости первой линии терапии пациентов с несеминомными герминогенными опухолями неблагоприятного прогноза, имеющая существенное значение для онкологии. По своей актуальности, новизне, объему выполненных исследований, глубине анализа полученных результатов и их доказательности, научной и практической ценности выводов и практических рекомендаций, диссертация полностью соответствует критериям Положения «О присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013 г., предъявляемых к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

Отзыв обсужден и одобрен на заседании кафедры онкологии ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, протокол №3 от «03» марта 2026 г.

Профессор кафедры онкологии
ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова
Минздрава России
доктор медицинских наук, профессор
Ульрих Елена Александровна


