

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора, главного научного сотрудника государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям имени В.Ф. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения города Москвы» Ивановой Надежды Михайловны на диссертационную работу Родиной Анастасии Дмитриевны «Инtrateкальная химиотерапия в комплексном лечении детей с рабдомиосаркомой параменингеальной локализации с интракраниальным распространением и/или лептоменингеальным метастазированием», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия

Актуальность

У детей злокачественные опухоли параменингеальной локализации (полость носа, носоглотка, околоносовые пазухи, среднее ухо) представлены различными вариантами новообразований. Среди детских опухолей головы и шеи преобладают саркомы мягких тканей, и чаще всего встречается рабдомиосаркома (около 60% случаев). Серьезной проблемой в детской онкологии является лептоменингеальное метастазирование рабдомиосаркомы параменингеальной локализации, так как оно свидетельствует о поздней стадии заболевания и значительно ухудшает прогноз. Необходимо отметить, что злокачественные опухоли параменингеальной локализации относятся к высокой степени риска, так как в большей степени являются неоперабельными и рефрактерными к специальному противоопухолевому лечению. Данное научное исследование является актуальной работой в попытке преодоления опухолевой рефрактерности для повышения выживаемости детей с онкологическими заболеваниями неблагоприятного прогноза.

Научная новизна

В настоящем диссертационном исследовании впервые внедрена методика профилактической интратекальной химиотерапии в комплексном лечении детей с рабдомиосаркомой параменингеальной локализации с интракраниальным распространением.

Проведен тщательный анализ результатов лечения детей с рабдомиосаркомой параменингеальной локализации с интракраниальным распространением и/или лептоменингеальным метастазированием без и с применением интратекальной химиотерапии, как непосредственных, так и долгосрочных.

Обоснованность и достоверность полученных результатов, обоснованность выводов и практических рекомендации

Объем клинического материала, включающий данные 61 пациента (40 больных (контрольная группа) с рабдомиосаркомой параменингеальной локализации с интракраниальным распространением и 21 пациент (основная группа) с рабдомиосаркомой параменингеальной локализации с интракраниальным распространением и/или лептоменингеальным метастазированием), и период наблюдения, превышающий 3 года, обеспечивают достаточную статистическую мощьность для получения надежных и обоснованных выводов. В диссертации проведен всесторонний анализ данных с применением статистических методов, адекватных поставленным целям и задачам исследования. Результаты, полученные диссертантом, детально представлены в соответствующих главах диссертации и опубликованы в виде научных статей в авторитетных рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК. Сформулированные выводы и практические рекомендации логически вытекают из результатов исследования и четко соответствуют его задачам. Достоверность представленных данных подтверждена актом проверки первичной документации от 27 ноября 2024 года, что гарантирует оригинальность и подлинность результатов диссертационной работы.

Научно - практическая значимость и внедрение результатов исследований

В исследовании предложен алгоритм комплексной терапии пациентов с рабдомиосаркомой параменнгеальной локализации, осложненной интракраниальным распространением и/или лептоменингеальным метастазированием. Применение данного алгоритма улучшит показатели выживаемости и качество жизни пациентов. Интратекальная химиотерапия в сочетании с химиолучевой терапией позволяет достичь оптимального локального и системного контроля, что положительно влияет на выживаемость данной когорты пациентов. Разработанная методика может быть предложена в практическое здравоохранение в виде методических рекомендаций для детских онкологов и внедрена для применения не только в федеральных, но и регионарных детских онкологических отделениях.

Диссертационное исследование Родиной А.Д. впервые доказало ключевую роль интратекальной химиотерапии в улучшении результатов лечения детей с рабдомиосаркомой параменнгеальной локализации с интракраниальным распространением и/или лептоменингеальным метастазированием. Работа также впервые представила анализ выживаемости пациентов в зависимости от статуса центральной нервной системы до начала противоопухолевого лечения. Разработанные подходы успешно применяются в НИИ детской онкологии и гематологии им. Л.А. Дурнова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, что подтверждено соответствующими актами внедрения в научную и практическую деятельность (16.12.2024).

Структура и содержание диссертации

Работа построена по стандартному плану, изложена на 112 страницах текста, содержит 17 рисунков и 15 таблиц. Список литературы включает в себя

126 авторов. Во *введении* автор убедительно доказывает актуальность своего научного исследования, ясно формулирует цель и ставит четкие, конкретные задачи.

Глава 1 "Обзор литературы" представляет собой исчерпывающий анализ ключевых аспектов рабдомиосаркомы у детей. Автор детально рассматривает эпидемиологию заболевания, эволюцию терапевтических стратегий и современные подходы к лечению. Подробно освещены вопросы физической и биохимической защиты центральной нервной системы. В обзоре последовательно представлены детальная клиническая картина, методы диагностики и дифференциальной диагностики лептоменингеального метастазирования. Автор не оставляет без внимания ни один из существующих методов лечения лептоменингеальных метастазов рабдомиосаркомы, тщательно анализируя их сильные и слабые стороны.

В *главе 2 "Характеристика пациентов, методов обследования и лечения"* автор детально описывает исследуемые группы пациентов. Все больные с рабдомиосаркомой параменнгеальной локализации с распространением в полость черепа были разделены на две группы: контрольную (ретроспективное исследование результатов стандартного лечения) и основную (проспективное исследование комплексного лечения с добавлением интратекальной химиотерапии). В основной группе пациенты были разделены на подгруппы в зависимости от наличия поражения центральной нервной системы, для проведения профилактической или терапевтической интратекальной химиотерапии. Автор четко определяет критерии отбора пациентов для участия в исследовании и предоставляет подробную информацию о демографических характеристиках групп, включая пол и возраст. В работе подробно представлены схемы лечения, использованные для пациентов контрольной и основной групп. Наиболее значимые результаты получены в подгруппе основной группы с первичными лептоменингеальными метастазами, получивших интратекальную химиотерапию в качестве первой линии. У них

трехлетняя безрецидивная выживаемость составила 82%. Проблема лечения рецидивов лептоменингеальных метастазов требует дальнейшего изучения, однако, даже в этом случае выживаемость пациентов основной группы была существенно выше, чем в ретроспективной группе (20% против 0%).

В главе 3 "Результаты лечения детей с рабдомиосаркомой параменингеальной локализации с интракраниальным распространением и/или лептоменингеальным метастазированием", рассматриваются различные аспекты выживаемости. В частности, глава содержит подразделы, анализирующие выживаемость пациентов в обеих исследуемых группах, а также выживаемость пациентов основной группы в зависимости от их состояния центральной нервной системы (ЦНС) на момент начала лечения. В разделе 3.3. посвященном сравнению результатов лечения в контрольной и основной группах, автор представляет убедительные доказательства эффективности интратекальной химиотерапии в комплексном лечении детей с рабдомиосаркомой параменингеальной локализации с интракраниальным распространением и/или лептоменингеальным метастазированием. Показано, что применение данного метода, основанное на определении ЦНС-статуса, приводит к увеличению общей выживаемости до 65%. Данный результат является существенным вкладом в изучение данной проблемы и представляет собой значимое достоинство работы.

В «Заключении» автор обобщает и интерпретирует ключевые результаты лечения детей с рабдомиосаркомой параменингеальной локализации с интракраниальным распространением и/или лептоменингеальными метастазами. Диссертант анализирует показатели выживаемости пациентов в целом, а также в отдельных группах и подгруппах, выделенных в исследовании. Кроме того, в заключении представлены данные о побочных эффектах, возникших в результате проведенной терапии.

«Выводы» полностью обоснованы результатами проведенного исследования и соответствуют поставленным задачам.

Раздел "*Практические рекомендации*" содержит алгоритмы диагностики и применения интратекальной химиотерапии, учитывающие ЦНС-статус пациентов. Показано, что применение различных режимов интратекальной химиотерапии ассоциировано с улучшением показателей выживаемости у детей с рабдомиосаркомой параменингеальной локализации с интракраниальным распространением и/или лептоменингеальным метастазированием.

Замечания по диссертационной работе

Существенных замечаний по диссертационной работе не выявлено

Заключение

В диссертации Родиной А.Д. решена важная научная задача в детской онкологии: изучена эффективность интратекального введения противоопухолевых препаратов, которое позволяет обойти гематоэнцефалический барьер и значительно увеличить терапевтическую концентрацию противоопухолевых препаратов. Автор показывает, что этот подход может быть перспективным для профилактики и лечения лептоменингеального метастазирования рабдомиосаркомы параменингеальной локализации.

Диссертация Родиной А.Д. «Интратекальная химиотерапия в комплексном лечении детей с рабдомиосаркомой параменингеальной локализации с интракраниальным распространением и/или лептоменингеальным метастазированием» является самостоятельным научно – квалификационным трудом и полностью соответствует требованиям пп. 9–14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 года (в редакции постановлений Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 г. № 335, от 20 марта 2021 года №426, от 11 сентября 2021 г. №1539, от 26 октября 2023 года №1786, от 25 января 2024 г. №62).

По совокупности представленных материалов, теоретической, научно-практической значимости полученных результатов, Родина А.Д. заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

Официальный оппонент:

Главный научный сотрудник

ГБУЗ «НПЦ специализированной
медицинской помощи детям ДЗМ

доктор медицинских наук, профессор

Иванова Надежда Михайловна

«28» 08 2025 года

Контактные данные:

119620, г. Москва, ул. Авиаторов, д. 38

Контактный телефон: +7 (916) 711-75-26

Эл. Адрес: oo1-nrcmpd@zdrav.mos.ru

Подпись д.м.н., профессора Ивановой Надежды Михайловны удостоверяю:

Директор ГБУЗ «НПЦ специализированной
медицинской помощи детям ДЗМ»

доктор медицинских наук



Крапивкин Алексей Игорьевич