

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, заведующего отделением клинической онкологии федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации Качанова Дениса Юрьевича на диссертационную работу Исраеляна Эдгара Рудиковича на тему «Лечение пациентов с герминогенными опухолями неблагоприятного прогноза», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

Актуальность темы диссертационной работы

Диссертационная работа Исраеляна Эдгара Рудиковича посвящена улучшению эффективности и переносимости первой линии терапии у пациентов с диссеминированными несеминомными герминогенными опухолями (НГО) неблагоприятного прогноза. Герминогенные опухоли даже при распространенном опухолевом процессе являются высококурабельными опухолями. Стандартным режимом первой линии терапии с конца прошлого столетия является комбинация ВЕР (блеомицин, этопозид, цисплатин).

В 2021 году представлены обновленные данные консорциума International Germ Cell Cancer Collaborative Group (IGCCCG), продемонстрировавшие пятилетнюю общую выживаемость (ОВ) пациентов с НГО в группах благоприятного, промежуточного и неблагоприятного прогноза равную 96%, 89% и 67%, соответственно.

Несмотря на изучение различных инновационных подходов для пациентов с НГО неблагоприятного прогноза по IGCCCG, включающих высокодозную химиотерапию (ХТ) и новые комбинации цитостатических препаратов, режим ВЕР до настоящего времени остается первым вариантом выбора согласно клиническим рекомендациям ведущих онкологических сообществ.

Пациенты с диссеминированными НГО неблагоприятного прогноза представляют собой довольно гетерогенную группу. Интенсификация лечения только на основании клинических параметров не показала своей эффективности. Оценка роли биохимического параметра – кинетики опухолевых маркеров (альфа-фетопротеина (АФП), бета-хорионического гонадотропина человека (бета-ХГЧ)) после первого курса ХТ – продемонстрировала свою прогностическую значимость среди пациентов с НГО неблагоприятного прогноза согласно данным рандомизированного исследования GETUG13. Однако экспериментальный дозоинтенсивный режим ХТ не смог улучшить показатели ОВ в сравнении с ВЕР в подгруппе пациентов с замедленной скоростью снижения онкомаркеров.

Треть пациентов с НГО неблагоприятного прогноза изначально имеют крайне высокие уровни онкомаркеров, осложнения опухолевого процесса и неудовлетворительный соматический статус. У данной подгруппы пациентов ввиду высокой чувствительности герминогенных опухолей к цисплатин-содержащей ХТ имеются значимые риски развития фатальных осложнений (кровотечение, инфекция, дыхательная недостаточность, синдром лизиса опухоли) при проведении первого курса лечения. Наиболее оптимальные алгоритмы ведения и лечения таких пациентов до конца не определены.

Таким образом, целесообразность и своевременность диссертационной работы, целью которой является улучшение

эффективности и переносимости первой линии терапии пациентов с диссеминированными НГО неблагоприятного прогноза по IGCCCG, не вызывает сомнения и является чрезвычайно актуальной.

Научная новизна

Впервые в Российской Федерации изучена эффективность смены терапии первой линии пациентам с НГО неблагоприятного прогноза при замедленной кинетике маркеров после первого курса ХТ. Изучены непосредственные и отдаленные результаты лечения, а также частота возникновения жизнеугрожающих осложнений среди пациентов сверхвысокого риска ранней смерти (СВРРС) в зависимости от дозового режима первого курса ХТ: «стабилизационный» режим или стандартный режим. Определена прогностическая значимость логарифмической формулы, рассчитывающей скорость снижения онкомаркеров после первого курса ХТ, на российской популяции пациентов. Изучена биохимическая регрессия опухоли у пациентов, получивших «стабилизационный» курс ХТ.

Обоснованность и достоверность полученных результатов, выводов и практических рекомендаций

Данные диссертационной работы Израеляна Эдгара Рудиковича основаны на про- и ретроспективном материале 230 пациентов с диссеминированными НГО неблагоприятного прогноза, проходивших лекарственное и/или комбинированное лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России с 2010 по 2024 годы. Результаты, приведенные в диссертационной работе, достоверны благодаря большому

числу включенных пациентов для подобной редкой патологии, использованию современных режимов ХТ, централизации пациентов в референсном центре по лечению ГО, наличию проспективной части работы по оценке роли эскалации терапии при замедленной кинетике онкомаркеров, а также применению современных методик статистического анализа полученных данных. Необходимо отметить, что результаты проспективной части работы получены в рамках четко спланированного проспективного исследования II фазы. Сформулированные в диссертации выводы, положения и рекомендации аргументированы и логично вытекают из системного анализа результатов выполненной работы. Полученные автором результаты исследования лягут в основу лечения больных с НГО неблагоприятного прогноза.

Научно-практическая значимость и внедрение результатов исследования

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 СВРРС 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 НГО

неблагоприятного прогноза. Полученные автором результаты исследования легли в основу лечения пациентов с НГО неблагоприятного прогноза.

Основные положения диссертационного исследования были представлены Израеляном Эдгаром Рудиковичем в 2022 г. на конференции Российского общества клинической онкологии «XXVII Российский онкологический конгресс», в 2024 г. на конференции Европейского общества медицинских онкологов «Конгресс Европейского общества медицинских онкологов 2024», в 2025 г. на конференции Европейского общества медицинских онкологов «Конгресс Европейского общества медицинских онкологов 2025». По теме диссертации опубликовано 2 работы в рецензируемых журналах, включенных ВАК Минобрнауки России в список изданий, рекомендуемых для опубликования основных научных результатов диссертации на соискание ученой степени кандидата наук. Результаты, полученные соискателем, успешно внедрены в учебную и практическую деятельность ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина».

Структура и содержание диссертации

Диссертационная работа оформлена в традиционном 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 иллюстрирована 21 рисунком и 19 таблицами.

Во введении обоснованы актуальность работы, степень научной разработанности темы, цель и задачи исследования, научная новизна, теоретическая, практическая значимости работы и внедрение результатов,

представлены 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 герминогенных опухолей, исторический обзор лечения пациентов с диссеминированными НГО, а также современные методы терапии, в полной мере отражающие состояние проблемы и целесообразность выполнения диссертационного исследования. Диссертант ориентируется в литературных источниках, глубоко погружен в проблему, детально анализирует каждый литературный источник в сопоставлении с данными других исследователей, которые приведены в разделе «Список литературы». Особое внимание уделено публикациям, оценивающим прогностическую роль кинетики опухолевых маркеров (ЛФП, бета-ХГЧ) после первого курса ХТ. Обзор литературы состоит из 7 разделов, четко структурирован, написан хорошим литературным языком.

Во второй главе «Материалы и методы» описаны критерии включения и исключения пациентов, проходивших лекарственное и/или комбинированное лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» с 2010 по 2024 годы. Дополнительно в анализ включены пациенты СВРРС, получившие полную дозу первый курс до 2005 года, для оценки эффективности и частоты жизнеугрожающих осложнений в сравнении со «стабилизационным» курсом ХТ. Перечислены режимы лекарственной терапии, полученные пациентами за указанный период времени, описан дизайн проспективной части работы - одорукавного исследования II фазы по оценке эффективности смены режима ХТ первой линии с ВЕР на ТПР после первого курса лечения. Представлены критерии выделения группы

СВРРС: уровень АФП ≥ 100000 нг/мл, бетаХГЧ ≥ 200000 мМЕ/мл, наличие осложнений опухолевого процесса, неудовлетворительный соматический статус ввиду распространенности заболевания. Представлены задачи диссертационной работы и конечные точки проспективного исследования (первичная конечная точка – однолетняя выживаемость без прогрессирования (ВБП) 75%). Статистическая обработка выполнена с помощью адекватных, современных алгоритмов, включая метод Каплан-Мейера для оценки ВБП и ОВ. Достоверность определяли с использованием теста log-rank. Замечаний к этому разделу нет.

Третья глава «Результаты исследования» содержит данные о характеристике включенных пациентов, эффективности изучаемых 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 автором задачами.

В первом разделе представлены результаты проспективной части работы по изучению эффективности смены режима ХТ первой линии с ВЕР на ТПР при замедленном снижении онкомаркеров после первого курса ХТ в режиме ВЕР у пациентов с НГО неблагоприятного прогноза. В исследование включено 34 пациента с 2017 по 2023 годы. Набор в исследование прекращен преждевременно в связи с невозможностью достижения первичной конечной точки. У 22 пациентов (64,8%) первичная опухоль локализовалась в яичке, в средостении – у 6 (17,6%). При медиане наблюдения 47,1 мес. однолетняя ВБП составила 57,1%, однолетняя ОВ – 74,4%. Формальная эффективность режима ТПР при замедленном снижении онкомаркеров соответствовала историческим результатам для пациентов

группы неблагоприятного прогноза по IGCCCG вне зависимости от кинетики онкомаркеров.

Стоит отметить, что первой локализацией прогрессирования в 8 случаях (34%) явилась центральная нервная система, что, возможно, обусловлено заменой этопозиды на ифосфамид в первой линии терапии, имеющего меньшую пенетрантность через гематоэнцефалический барьер. Частота нежелательных явлений соответствовала данным зарубежных авторов. Обращает на себя внимание развитие синдрома лизиса опухоли (эмпиема плевры, хилоторакс, рецидивирующий пневмоторакс) у одного пациента с первичной средостенной локализацией опухоли после первого курса ТПР. Несмотря на это пациенту проведено 3 курса ТПР с редукцией доз с последующим хирургическим лечением в объеме удаления опухоли переднего средостения, резекции перикарда, санации правой плевральной полости.

Второй раздел посвящен изучению подгруппы пациентов СВРРС и, в особенности, определению оптимального дозового подхода первого курса – «стабилизационный» (дозоредуцированный режим EP/расщепленный ВЕР) либо стандартный. В данном анализе пациенты разделены на 3 группы: первая – пациенты сверхвысокого риска, получившие «стабилизационный» первый курс, вторая – пациенты сверхвысокого риска, получившие первый курс в полных дозах, третья – пациенты без критериев сверхвысокого риска (стандартный риск). Автором продемонстрировано снижение частоты жизнеугрожающих осложнений на 22% ($p=0,035$) при проведении первого курса в «стабилизационном» варианте среди пациентов сверхвысокого риска. Трехлетняя ОВ в вышеуказанных группах составила 44,5%, 50,5% и 76,0%, соответственно, медиана ОВ – 25,7 мес., 62,3 мес. и не достигнута ($p=0,0023$). Статистически значимые различия в ОВ показаны для группы

стандартного риска в сравнении с группами сверхвысокого риска, между группами СВРРС (группа 1 и группа 2) различия не выявлены.

Изучены факторы, влияющие на ОВ 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; отмечена тенденция в сторону худшей ОВ при исходно имеющемся кровотечении ($p=0,069$).

Автором проведен практически значимый анализ – определение показаний к проведению первого курса в «стабилизационном» варианте. Согласно результату логистического регрессионного анализа, данными показаниями явились исходные дыхательная недостаточность, инфекционные осложнения, также отмечена тенденция в сторону значимости для кровотечения до начала ХТ ($p=0,068$).

Принимая во внимание тот факт, что применялось 2 варианта проведения "стабилизационной" ХТ – дозоредуцированный ЕР и расщепленный ВЕР, дополнительно выполнен анализ по сравнению эффективности и частоте нежелательных явлений между ними. Диссертантом продемонстрировано отсутствие различий в вышеуказанных показателях между двумя «стабилизационными» подходами.

В третьем разделе изучена прогностическая значимость кинетики опухолевых маркеров после первого курса ХТ в стандартном дозовом режиме при использовании логарифмической формулы из исследования GETUG13. В анализ включено 130 пациентов, у 28 отмечено удовлетворительное снижение онкомаркеров и у 102 – замедленное. Пациенты в группе замедленной кинетики статистически чаще получали «стабилизационный» первый курс терапии и отнесены к группе сверхвысокого риска. При медиане наблюдения 63,9 мес. показатели 3-

летней ВБП составили 70,5% и 53,5% ($p=0,094$) в группах удовлетворительного и замедленного снижения соответственно, имеется тенденция в сторону улучшения ОБ в группе пациентов с удовлетворительной кинетикой (трехлетняя ОБ – 89% и 63,3% (ОР 0,45; $p=0,064$)).

В четвертом разделе автором поставлена задача разработать алгоритм биохимической регрессии опухоли после двух курсов ХТ для пациентов, получивших первый курс в «стабилизационном» варианте. В анализ включен 141 пациент (42 из группы «стабилизационной» терапии и 99 из группы стандартного подхода). При расчете кинетики по формуле из исследования GETUG13 ее прогностическая значимость после двух курсов показана только в группе стандартного подхода как для ВБП ($p=0,0014$), так и для ОБ ($p=0,0009$). Расчет кинетики онкомаркеров по формуле Memorial Sloan Kettering Cancer Center не позволил выявить ее прогностическую значимость среди пациентов, получивших первый курс в «стабилизационном» режиме.

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

Выводы и практические рекомендации четко сформулированы, обоснованы, логично вытекают из результатов собственных исследований, изложенными в других главах.

Диссертация выполнена и оформлена согласно требованиям, предъявляемым к диссертационным работам, и соответствует положениям и выводам диссертации. По материалам диссертации опубликованы 2 печатные работы в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для публикации основных результатов

диссертационных исследований на соискание ученой степени кандидата наук.

Автореферат полностью отражает результаты, изложенные в диссертации.

Замечания

В целом, диссертационная работа Израеляна Эдгара Рудиковича заслуживает положительной оценки. Принципиальных замечаний к диссертационной работе нет.

Заключение

Диссертационная работа Израеляна Эдгара Рудиковича на тему «Лечение пациентов с герминогенными опухолями неблагоприятного прогноза», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является законченной, самостоятельно выполненной на высоком научном и методическом уровне работой с использованием современных методов исследования, в которой содержится решение научной задачи по улучшению эффективности и переносимости первой линии терапии пациентов с НГО неблагоприятного прогноза, имеющее важное значение для клинической онкологии.

По своей актуальности, уровню и объему проведенных исследований, научной новизне полученных результатов и их практической значимости, способу решения поставленных задач диссертационная работа Израеляна Э.Р. соответствует всем требованиям пп. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013 г. (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 г. №1786, от 25 января 2024 г. №62), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

Даю согласие на сбор, обработку, хранение и передачу персональных данных в диссертационный совет 21.1.032.01, созданного на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

Официальный оппонент

заведующий отделением клинической онкологии

ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России

Доктор медицинских наук, доцент

(3.1.6. Онкология, лучевая терапия в действующей номенклатуре)

Качанов Денис Юрьевич

Подпись д.м.н., доцента Качанова Д.Ю. «заверяю»

Ученый секретарь

ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России

Доктор медицинских наук, профессор

Блинов Дмитрий Сергеевич



«18» марта 2026 г.

Контактная информация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Адрес: 117198, г. Москва, ул. Саморы Машела, д.1.

8-495-287-65-70, e-mail: info@dgoi.ru, www. fnkc.ru