

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, заведующего отделением онкоурологии федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации Носова Александра Константиновича на диссертационную работу Израеляна 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

Герминогенные опухоли (ГО) относятся к группе редких онкологических заболеваний, при этом занимают второе место среди злокачественных новообразований у молодых мужчин. Обладая высокой чувствительностью к цисплатин-содержащей химиотерапии (ХТ), ГО являются одним из наиболее курабельных заболеваний в солидной онкологии. С середины 1980-х годов стандартом первой линии ХТ является режим ВЕР (блеомицин, этопозид, цисплатин).

Согласно обновленным данным консорциума International Germ Cell Cancer Collaborative Group (IGCCCG), представленным в 2021 году в сравнении с первой версией от 1997 года, продемонстрировано улучшение пятилетней общей выживаемости (ОВ) пациентов с несеминомными ГО (НГО) во всех прогностических группах: благоприятном с 92% до 96%, промежуточном с 80% до 89% и неблагоприятном с 48% до 67%. Несмотря на наибольший прирост ОВ в группе неблагоприятного прогноза, требуется

изучение новых лекарственных подходов для достижения лучших результатов.

Неоднократные попытки улучшить эффективность лекарственной терапии именно в группе неблагоприятного прогноза по IGCCCG оказались безуспешными – режим ВЕР так и остается стандартом первой линии лечения.

Пациенты с диссеминированными НГО неблагоприятного прогноза представляют собой крайне разнородную группу. Смена режима первой линии на основании только клинических параметров не показала своей эффективности. В то же время, проспективное исследование GETUG13 подтвердило прогностическую значимость такого биохимического показателя как скорость снижения опухолевых маркеров (альфа-фетопротеина (АФП) и бета-хорионического гонадотропина человека (бета-ХГЧ)) после первого курса ХТ. Тем не менее, в подгруппе пациентов с замедленной кинетикой маркеров применение экспериментального многокомпонентного режима не привело к улучшению ОВ по сравнению со стандартным ВЕР.

Особая сложность в проведении ХТ отмечается среди пациентов сверхвысокого риска, имеющих высокие уровни онкомаркеров, осложненное течение заболевания и/или тяжелый соматический статус. Высокая чувствительность ГО к ХТ создает у таких пациентов значительный риск развития жизнеугрожающих осложнений (кровоотечений, инфекций, дыхательной недостаточности, синдрома лизиса опухоли) уже на первом курсе лечения. При этом оптимальные подходы к ведению и лечению этой категории пациентов остаются не до конца разработанными.

Таким образом, актуальность и обоснованность диссертационного исследования, направленного на повышение эффективности и улучшение

переносимости первой линии терапии у пациентов с диссеминированными НГО неблагоприятного прогноза (IGCCCG), не вызывают сомнений.

Научная новизна

Впервые в российской клинической практике на репрезентативной выборке пациентов с редкой нозологией изучены результаты смены первой линии терапии у больных НГО неблагоприятного прогноза на основании замедленной кинетики опухолевых маркеров после первого курса. Оценены непосредственные и отдаленные исходы лечения, а также частота жизнеугрожающих осложнений у пациентов сверхвысокого риска ранней смерти (СВРРС) в зависимости от режима первого курса («стабилизационный» или стандартный). Дополнительно на российской популяции определена прогностическая значимость логарифмической формулы, оценивающей скорость регрессии онкомаркеров, и изучена биохимическая регрессия опухоли у пациентов после «стабилизационного» курса ХТ.

Обоснованность и достоверность полученных результатов, выводов и практических рекомендаций

Данные диссертационной работы Израеляна Эдгара Рудиковича основаны на про- и ретроспективном материале, включившем 230 пациентов с диссеминированными НГО неблагоприятного прогноза, проходивших лекарственное и/или комбинированное лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Полученные в исследовании данные имеют огромное практическое и теоретическое значение, поскольку на их основании не продемонстрирована эффективность смены ХТ первой линии до режима Т1Р на основании

замедленной кинетики маркеров, показана необходимость в проведении первого курса ХТ в «стабилизационном» варианте пациентам СВРРС.

Сбор, систематизация и анализ полученной информации соответствовали современным требованиям. Статистическая обработка данных осуществлялась с использованием программы MedCalc – version 23.0.5 (MedCalc Software Ltd, Остенде, Бельгия). Высокий научно-профессиональный уровень проведения исследования и изложения полученных данных дает основание считать результаты, представленные исследователем, достоверными. Полученные результаты, сформулированные выводы и практические рекомендации являются научно-обоснованными положениями, достоверность которых достигается за счет соответствия сформированной выборки пациентов поставленным цели задачам исследования, правильным статистическим подходом к обработке полученных данных исследования.

Научно-практическая значимость и внедрение результатов исследования

В диссертации автором показано отсутствие необходимости в смене режима ХТ первой линии с ВЕР на ТПР при замедленной кинетике онкомаркеров после первого курса лечения. Пациенты СВРРС нуждаются в проведении первого курса ХТ в «стабилизационном» варианте в связи со снижением риска развития жизнеугрожающих осложнений на 22% по сравнению с полнодозовым подходом, при этом различий в отдаленных онкологических показателях не отмечено. Определены факторы неблагоприятного прогноза для ОВ при проведении первой линии ХТ. Прогностическая значимость логарифмической формулы, рассчитывающей кинетику онкомаркеров, не показана на российской популяции пациентов с

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

Основные положения диссертационного исследования Израеляна Эдгара Рудиковича были представлены на научных конференциях и конгрессах. 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 виде на 134 страницах машинописного текста, иллюстрирована 21 рисунком и 19 таблицами. Состоит из введения, четырех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы, включающего 122 источника, из которых 7 отечественных и 115 зарубежных.

Во введении автор излагает общее состояние темы, определяет научную новизну, практическую значимость работы и положения, выносимые на защиту, обосновывая необходимость своего исследования.

Первая глава – обзор литературы содержит как современные публикации (за последние 5 лет), так и классические работы по данной теме. Состоит из 7 разделов, структурирован. В главе представлены этапы развития лекарственного лечения НГО от монокимиотерапии до высокодозных режимов. Также указаны проспективные исследования, целью которых явилась интенсификация лечения на основе клинических параметров (первичная медиастинальная локализация опухоли, метастатическое поражение головного мозга), что не показало своей

эффективности. Учитывая результаты данных работ, диссертант последовательно приводит читателя к необходимости изучения новых прогностических параметров, в частности, оценки кинетики опухолевых маркеров (АФП, бета-ХГЧ) после первого курса ХТ. Описаны ограничения в уже имеющихся исследованиях, посвященных данной проблеме, и необходимость в продолжении изучения данного биохимического параметра.

Отдельным важным вопросом, поднимаемым диссертантом, является определение оптимальной тактики лечения и ведения пациентов сверхвысокого риска ранней смерти, составляющих треть от общего числа пациентов с НГО неблагоприятного прогноза. Учитывая редкость патологии, зачастую тяжелый соматический статус на момент начало лечения, этические вопросы, проведение проспективных работ среди этой группы пациентов ожидать не стоит. Описание немногочисленных ретроспективных работ, а также подгрупповых анализов проспективных исследований не позволяют ответить на важный вопрос – ухудшает ли проведение первого курса в «стабилизационном» режиме ОВ пациентов. Ввиду этого Израелян Э.Р. обосновывает необходимость в более глубоком изучении данного вопроса в рамках диссертационной работы.

В главе два - «Материалы и методы» - представлены критерии включения и исключения пациентов, дизайн проспективной части работы, основные методы исследования и статистическая гипотеза, конечные точки исследования, задачи диссертационной работы, принципы статистической обработки полученных данных. Указаны режимы лекарственной терапии, полученные пациентами с 2010 по 2024 годы. Даны четкие критерии пациентам, отнесенным к СВРРС: уровень АФП ≥ 100000 нг/мл, бетаХГЧ ≥ 200000 мМЕ/мл, наличие осложнений опухолевого процесса, неудовлетворительный соматический статус ввиду распространенности

заболевания. Современная статистическая обработка результатов позволяет судить о высокой значимости полученных показателей и различий.

Третья глава посвящена результатам исследования и включает 4 раздела в соответствии со сформулированными задачами.

Первая подглава посвящена результатам изучения целесообразности смены режима ХТ первой линии с ВЕР на ТПР при замедленной кинетике онкомаркеров после первого курса ХТ в режиме ВЕР у пациентов с НГО неблагоприятного прогноза. Согласно статистической гипотезе в работу планировалось включить 45 пациентов для достижения первичной конечной точки – однолетней ВБП 75%, однако набор в исследование прекращен преждевременно в связи с невозможностью достижения первичной конечной точки. Стоит отметить, что в сравнении с исследованием GETUG13, на которое часто ссылается диссертант, в российском исследовании преобладает число пациентов с неудовлетворительным соматическим статусом, что могло повлиять на итоговые результаты. При медиане наблюдения 47,1 мес. однолетняя ВБП равнялась 57,1%, однолетняя ОВ – 74,4%, что соответствует историческому контролю для пациентов с НГО неблагоприятного прогноза.

Во второй подглаве представлены непосредственные и отдаленные результаты лечения подгруппы пациентов СВРРС с упором на определение наиболее оптимального дозового подхода первого курса – «стабилизационный» либо стандартный. В данной части работы пациенты разделены на 3 группы: сверхвысокого риска, получившие «стабилизационный» первый курс; сверхвысокого риска, получившие полнодозовый первый курс; пациенты без критериев сверхвысокого риска (стандартный риск). Продемонстрирована сопоставимая эффективность между двумя дозовыми подходами среди пациентов сверхвысокого риска при меньшей частоте жизнеугрожающих осложнений в группе

«стабилизации» (снижение на 22% ($p=0,035$)). Трехлетняя ОВ в вышеуказанных группах равнялась 44,5%, 50,5% и 76,0%, соответственно, медиана ОВ – 25,7 мес., 62,3 мес. и не достигнута ($p=0,0023$).

При помощи многофакторного анализа диссертантом изучены факторы, влияющие на ОВ при проведении первой линии терапии среди пациентов НГО неблагоприятного прогноза. Ими явились метастатическое поражение центральной нервной системы, нелегочные висцеральные метастазы, первичная медиастинальная локализация опухоли и ухудшение дыхательного статуса после первого курса терапии, отмечен лишь тренд в сторону худшей ОВ при исходно имеющемся кровотечении ($p=0,069$).

С целью определения показаний к проведению «стабилизационного» курса ХТ проведен логистический регрессионный анализ. По результатам ими явились исходные дыхательная недостаточность, инфекционные осложнения, а также отмечен тренд в сторону значимости для кровотечения до начала ХТ ($p=0,068$).

Ввиду того, что оптимальный режим «стабилизационной» ХТ не определен, диссертантом проведено сравнение дозоредуцированного ЕР и расщепленного ВЕР, различий в отдаленных онкологических результатах и частоте жизнеугрожающих осложнений не отмечено.

В третьей подглаве проанализирована прогностическая значимость снижения концентрации онкомаркеров после первого курса ХТ в стандартном дозовом режиме при использовании формулы из исследования GETUG13 на российской популяции пациентов. В данный анализ включено 130 пациентов, у 20% (28 пациентов) отмечено удовлетворительное снижение и у 80% (102 пациента) – замедленное. При оценке исходных характеристик выяснено, что пациенты из группы замедленной кинетики чаще ($p=0,017$) нуждались в «стабилизационном» первом курсе терапии и отнесены к группе сверхвысокого риска ($p=0,008$). Статистически

значимых различий ни в отношении ВБП (3-летняя ВБП 70,5% и 53,5%, $p=0,094$), ни ОВ (3-летняя ОВ 89% и 63,3%, $p=0,064$) между двумя группами не продемонстрировано.

В четвертой подглаве диссертант ставит перед собой задачу разработки алгоритма биохимической регрессии опухоли после двух курсов ХТ с акцентом на пациентов, получивших первый курс в «стабилизационном» режиме. Анализ проведен на 141 пациенте, из которых 42 составили исследуемую группу («стабилизация»), а 99 вошли в группу сравнения (стандартный подход). Расчет по формуле, принятой в исследовании GETUG13, продемонстрировал свою прогностическую значимость только в группе стандартного подхода, причем как в отношении ВБП ($p=0,0014$), так и ОВ ($p=0,0009$). В то же время, применение формулы Memorial Sloan Kettering Cancer Center также не позволило достичь статистически значимых различий у пациентов в группе «стабилизационного» подхода, что подчеркивает актуальность поиска новых алгоритмов для данной категории больных.

Четвертая глава посвящена обсуждению полученных результатов в сравнении с имеющимися литературными данными. Автор описывает преимущества и недостатки проведенной работы, предлагает концепцию новых исследований по изучаемой теме.

Выводы и практические рекомендации четко сформулированы, обоснованы, соответствуют цели и задачам исследования.

Основные результаты проведенного исследования опубликованы в 2 печатных работах в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России, а также доложены на российских и международных конференциях.

Замечания и вопросы:

Принципиальных замечаний при анализе научной работы не выявлено. В тексте диссертации имеются отдельные стилистические неточности и опечатки, не влияющие на общую положительную оценку работы.

В рамках научной дискуссии соискателю предлагается ответить на вопрос:

1. В чем Вы видите перспективы развития лечения больных герминогенными опухолями неблагоприятного прогноза?

Заключение

Диссертационная работа Израеляна Эдгара Рудиковича на тему «Лечение пациентов с герминогенными опухолями неблагоприятного прогноза» является законченной, самостоятельной научно-квалификационной работой, выполненной на высоком научном и методическом уровне, в которой осуществлено решение научной задачи по улучшению эффективности и переносимости первой линии терапии пациентов с НГО неблагоприятного прогноза. Работа имеет важное практическое 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 онкоурологии, старший научный сотрудник
научного отделения онкологии и урологии

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

доктор медицинских наук

(3.1.6. Онкология, лучевая терапия в действующей номенклатуре)



Носов Александр Константинович

«30» 03 2026 г.

Подпись д.м.н. Носова А.К. «заверяю»

Ученый секретарь

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

Доктор медицинских наук

Иванцов Александр Олегович



Контактная информация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Адрес: 197758, г. Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д.68.

8-812-439-95-55, e-mail: center.petrova@niioncologii.ru, www.niioncologii.ru

