

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора, заведующей отделением детской онкологии федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации Козель Юлии Юрьевны 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

Рабдомиосаркома (РМС) является распространенным злокачественным новообразованием головы и шеи в детском возрасте. При первичном обследовании у многих детей (до 25%) выявляются метастазы в регионарных лимфоузлах и отдаленных органах, таких как легкие, кости и костный мозг. Современные методы лечения, включающие многокомпонентную химиотерапию, лучевую терапию, адекватное хирургическое лечение и улучшенную поддерживающую терапию, значительно повысили выживаемость пациентов с локализованной РМС. Однако, лептоменингеальное метастазирование, возникающее у 8% пациентов, остается серьезной проблемой, характеризующейся крайне неблагоприятным прогнозом. В связи с этим, работа Родиной А.Д., посвященная изучению эффективности инtrateкальной химиотерапии в комплексном лечении детей с параменингеальной рабдомиосаркомой с интракраниальным распространением и/или лептоменингеальным метастазированием, представляет большой научный и практический интерес.

Научная новизна

Научная новизна диссертации Родиной Анастасии Дмитриевны заключается в первом масштабном клиническом исследовании эффективности и безопасности инtrateкальной химиотерапии в комплексном лечении детей с рабдомиосаркомой и интракраниальным распространением/лептоменингеальным метастазированием. Проведен сравнительный анализ эффективности комплексной терапии с и без применения данной методики, показавший ее преимущества и приемлемый профиль токсичности, в частности, отсутствие увеличения частоты миелосупрессии. Анализ, выполненный автором, выявил, что

использование интратекальной химиотерапии в составе комплексной терапии рабдомиосаркомы параменингеальной локализации с интракраниальным распространением у детей, способствует снижению частоты лептоменингеального метастазирования.

Обоснованность и достоверность полученных результатов, обоснованность выводов и практических рекомендаций

Диссертационное исследование Родиной А.Д. посвящено изучению рабдомиосаркомы параменингеальной локализации с интракраниальным распространением и/или лептоменингеальным метастазированием на основе анализа данных 61 пациента. Сбор и обработка клинического материала, а также интерпретация результатов, выполнены в соответствии с современными методологическими стандартами. Достоверность полученных данных подтверждается использованием современных статистических программ и высоким научным уровнем исследования. Данное исследование позволило оценить эффективность и целесообразность применения интратекальной химиотерапии в зависимости статуса поражения центральной нервной системы при инициальной диагностики. Сформулированные выводы и практические рекомендации логически согласуются с полученными результатами, имеют под собой прочную доказательную базу и подтверждены успешным опытом клинического применения (акт проверки первичной документации от 27 ноября 2024 года).

Научно - практическая значимость и внедрение результатов исследований

Исследование, проведенное Родиной Анастасией Дмитриевной, позволило разработать практические рекомендации по клиническому применению интратекальной химиотерапии в составе комплексного лечения пациентов детского возраста с рабдомиосаркомой параменингеальной локализации с интракраниальным распространением и/или лептоменингеальным метастазированием. В рамках исследования был проведен сравнительный анализ профиля токсичности и оценка нейротоксического воздействия интратекальной химиотерапии, а также сравнительный анализ выживаемости пациентов, получавших и не получавших данную терапию. Полученные результаты свидетельствуют об эффективности и безопасности интратекальной химиотерапии в данной группе пациентов и позволяют рассматривать возможность ее широкого применения в клинической практике. Результаты, полученные соискателем, внедрены в учебный процесс кафедры детской онкологии имени академика РАМН Л. А. Дурнова федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального

образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации и в лечебный процесс 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

Диссертационная работа изложена в традиционном виде на 112 страницах машинописного текста, иллюстрирована 15 таблицами и 17 рисунками. Состоит из введения, трех глав (обзор литературы, материалы и методы, результатов исследования), заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы, включающего 126 источника, из которых отечественных – 26. Во *введении* автор излагает общее состояние затронутой темы, определяет научную новизну, практическую значимость работы и положения, выносимые на защиту, обосновывая необходимость своего исследования.

Глава 1 "Обзор литературы" начинается с ретроспективного анализа ключевых исследований по рабдомиосаркоме параменнгеальной локализации с интракраниальным распространением и/или лептоменингеальным метастазированием у детей, включая как исторические работы, так и современные публикации (последние 5 лет). Основное внимание уделено детальному описанию современной концепции комбинированного лечения. Автор демонстрирует, что представленные данные в достаточной мере обосновывают необходимость проведения интратекальной химиотерапии у данной категории пациентов.

В *главе 2 "Характеристика пациентов, методов обследования и лечения"* представлена методология исследования, обеспечивающая надежность и достоверность результатов. Описаны критерии включения и исключения пациентов, дизайн исследования, методы сбора данных и статистическая гипотеза. Применение современных методов статистического анализа позволит объективно оценить значимость полученных показателей и различий между группами пациентов, что важно для дальнейших выводов и практических рекомендаций.

Глава 3 "Результаты лечения детей с рабдомиосаркомой параменнгеальной локализации с интракраниальным распространением и/или лептоменингеальным метастазированием" посвящена результатам исследования и включает 3 подглавы. Проведено сравнение выживаемости пациентов в двух исследуемых группах. Кроме того, проанализировано, как состояние ЦНС при поступлении влияло на выживаемость пациентов,

получавших основное лечение. В разделе 3.3, представлен сравнительный анализ результатов лечения в контрольной и основной группах, демонстрирующий статистически значимое преимущество интратекальной химиотерапии в комплексной терапии детей с рабдомиосаркомой параменингеальной локализации с интракраниальным распространением и/или лептоменингеальным метастазированием. Применение данного метода, основанное на стратификации пациентов по ЦНС-статусу, ассоциировано с увеличением общей выживаемости до 65%. Данный факт представляет собой существенный вклад в научное понимание и лечение указанной патологии и является значимым преимуществом работы.

"Заключение" содержит обобщение и интерпретацию основных результатов лечения детей с рабдомиосаркомой параменингеальной локализации с интракраниальным распространением и/или лептоменингеальными метастазами. Автор анализирует показатели выживаемости, как общие, так и в различных группах пациентов, выделенных в рамках исследования, и представляет данные о побочных эффектах терапии. "Выводы" исследования полностью соответствуют полученным результатам и поставленным задачам. Раздел "Практические рекомендации" содержит алгоритмы, определяющие подходы к диагностике и применению интратекальной химиотерапии с учетом ЦНС-статуса пациентов. Установлена статистически значимая связь между применением различных режимов интратекальной химиотерапии и увеличением 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

Представленная диссертация Родиной Анастасии Дмитриевны является законченной, самостоятельной научно-квалификационной работой, отвечающей высоким требованиям, предъявляемым к подобным исследованиям. В работе проведена оценка эффективности и безопасности применения интратекальной химиотерапии в составе комплексного лечения детей, страдающих рабдомиосаркомой параменингеальной локализации с интракраниальным распространением и/или лептоменингеальным метастазированием. Полученные результаты имеют существенное практическое значение для специалистов в области детской онкологии.

Диссертация Родина Анастасии Дмитриевны «Интратекальная химиотерапия в комплексном лечении детей с рабдомиосаркомой параменингеальной локализации с

