**Михайлова Елена Андреевна**

 **дата защиты 21. 05. 2024г.**

Тема диссертации: «**Результаты риск-адаптированной терапии нейробластомы у детей**» по специальности 3.1.6 – онкология, лучевая терапия, представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 19 человек – все по специальности 3.1.6 – онкология, лучевая терапия, участвовавших в заседании из 28 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за –19, против - 0, недействительных бюллетеней – нет



ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 21.1.033.01, СОЗДАННОГО НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО БЮДЖЕТНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ «НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР ОНКОЛОГИИ ИМЕНИ Н. Н. ПЕТРОВА» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ, ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА МЕДИЦИНСКИХ НАУК МИХАЙЛОВОЙ ЕЛЕНЫ АНДРЕЕВНЫ

 аттестационное дело №\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

 решение диссертационного совета от 21.05.2024 № 10

О присуждении Михайловой Елене Андреевне, гражданину Российской Федерации, ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация «Результаты риск – адаптированной терапии нейробластомы у детей» по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия принята к защите 06.03.2024, протокол №6 диссертационным советом 21.1.033.01, созданным на базе федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68. Приказ №105/нк от 11.04.2012).

Соискатель Михайлова Елена Андреевна, дата рождения 18.09.1994, в 2018 году окончила федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Новосибирск) по специальности «Педиатрия». В 2020 году окончила клиническую ординатуру по специальности «Детская онкология» в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России. В 2023 году завершила обучение в очной аспирантуре по специальности «Онкология» в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России. С 2020 года работает врачом-детским онкологом детского онкологического отделения ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России.

Справка №589 от 11.07.2023 о сдаче кандидатских экзаменов выдана ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России.

Диссертация выполнена в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России на базе научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации.

Научный руководитель:

- доктор медицинских наук Кулева Светлана Александровна, ведущий научный сотрудник научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации, заведующий детским онкологическим отделением ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России.

Официальные оппоненты:

Варфоломеева Светлана Рафаэлевна – доктор медицинских наук, профессор, директор научно – исследовательского института детской онкологии и гематологии имени академика РАМН Л. А. Дурнова федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва);

Семенова Елена Владимировна – доктор медицинских наук, профессор кафедры гематологии, трансфузиологии и трансплантологии с курсом детской онкологии факультета послевузовского образования имени профессора Б. В. Афанасьева, декан педиатрического факультета федерального бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Санкт–Петербург).

Официальные оппоненты дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Ростов-на-Дону) в своем положительном отзыве, подписанном доктором медицинских наук, профессором Козель Юлией Юрьевной, заведующим отделением детской онкологии, указала, что диссертация Михайловой Елены Андреевны на тему «Результаты риск – адаптированной терапии нейробластомы у детей», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.6 – онкология, лучевая терапия, является самостоятельной, законченной, научно-квалифицированной работой, в которой на основании проведенных автором исследований, содержится новое научно – обоснованное решение актуальной научной задачи по улучшению результатов лечения детей с нейробластомой. По объему выполненного исследования, новизне полученных результатов, актуальности работы диссертация удовлетворяет необходимым требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ № 842 от 24 сентября 2013 года (в редакции от 25 января 2024 г. № 62), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор Михайлова Елена Андреевна заслуживает присвоения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

Соискатель имеет 27 опубликованных работ, в том числе 12 работ по теме диссертации, из них 4 в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК Министерства науки и высшего образования Российской Федерации для публикации основных научных результатов диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, из которых 2 – в изданиях международной реферативной базы данных и системы цитирования.

Основные работы:

Фасеева Н. Д. Опыт применения пассивной иммунотерапии у пациентов с нейробластомой группы высокого риска / Н. Д. Фасеева, С. А. Кулева, С. В. Иванова, Э. Д. Гумбатова, Е. М. Сенчуров, А. Ю. Субора, Е. А. Михайлова, А. А. Гогун, Р. И. Изможерова, К. М. Борокшинова // Российский журнал детской гематологии и онкологии (РЖДГиО). – 2019. – Т. 6, №4. – С. 33-39. DOI. 10.21682/2311-1267-2019-6-4-33-39. Авторский вклад 80%. В работе представлен опыт применения иммунотерапии на этапе постконсолидации ремиссии у пациентов с нейробластомой группы высокого риска рецидива/прогрессирования; оценена токсичность и переносимость пассивной иммунотерапии антиGD моноклональными антителами.

Михайлова Е. А. Опыт применения стереотаксического облучения у пациентов с локальным рецидивом нейробластомы в центральной нервной системе в контексте комбинированной терапии / Е. А. Михайлова, С. А. Кулева, С. В. Иванова, С. Н. Новиков, Е. М. Сенчуров, Э. Д. Гумбатова, Р. И. Хабарова, К. М. Борокшинова, А. А. Гогун // Медицинский алфавит. - 2021. – Т. 3, №31. – С. 25-30. DOI: 10.33667/2078-5631-2021-31-25-30. Авторский вклад 95%. В работе продемонстрирован редкий клинический случай применения стереотаксического облучения у пациента с локальным рецидивом нейробластомы в центральной нервной системе. Успех лечения был обусловлен комбинацией химиолучевой терапии с использованием алкилирующих радиопротективных агентов, стереотаксической терапии с минимизацией токсичности для окружающих структур и последующей иммунотерапии антиGD2 моноклональными антителами.

Иванова С. В. Синхронные первично – множественные опухоли у ребенка: клинический случай и обзор литературы / С. В. Иванова, С. А. Кулева, Е. А. Михайлова, Е. М. Сенчуров, Р. И. Хабарова, К. М. Борокшинова, С. А. Тятьков, В. В. Гридасов // Российский журнал детской гематологии и онкологии (РЖДГиО). – 2021. – Т. 8, №1. – С:93-98. DOI. 0.21682/2311-1267-2021-8-1-93-98. Авторский вклад 90%. В статье представлен клинический случай синхронного развития первично – множественных опухолей (нейробластома левого надпочечника и аденома правой нижней паращитовидной железы) у ребенка 11 лет. В литературе описаны несколько примеров первично – множественных опухолей, одной из которых была нейрогенная, потребовавших индивидуального подхода в лечении, обсуждена связь возникновения полинеоплазий с генетическими мутациями.

Кулева С. А. Тандемная высокодозная полихимиотерапия с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток у детей с нейробластомой группы высокого риска рецидива: опыт одного центра / С. А. Кулева, А. А. Абаджева, Е. А. Михайлова, М. А. Кулев, Ю. Г. Федюкова, Р. И. Хабарова // Российский журнал детской гематологии и онкологии (РЖДГиО). – 2023. – Т.10, №1. – С.25-32.DOI.10.21682/2311-1267-2023-10-1-25-32. Авторский вклад 90%. В работе представлен опыт применения тандемного режима высокодозной полихимиотерапии с последующей трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток на этапе консолидации ремиссии у пациентов с нейробластомой группы высокого риска рецидива/прогрессирования. В исследуемую когорту были включены пациенты с нейробластомой, первично стратифицированных в группу высокого риска рецидива. Тандемный режим консолидации включал в себя схемы TC ([T]hiotepa, [C]yclophosphamide – тиотепа, циклофосфамид) и CEM ([C]arboplatin, [E]toposide, [M]elphalan – карбоплатин, этопозид, мелфалан). Продемонстрирована приемлемая токсичность тандемного режима кондиционирования.

Материалов или отдельных результатов, используемых в диссертации без ссылок на авторов и (или) источников заимствования, нет. Недостоверные сведения об опубликованных соискателем ученой степени работах, в которых изложены основные научные результаты диссертации, отсутствуют.

На автореферат поступило 2 отзыва от:

- кандидата медицинских наук Диникиной Юлии Валерьевны, заведующей отделением химиотерапии онкогематологических заболеваний и трансплантации костного мозга для детей федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Санкт-Петербург);

- кандидата медицинских наук Силкова Вячеслава Борисовича, заведующего отделением детской онкогематологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Санкт-Петербург).

Отзывы положительные, не содержат замечаний.

Выбор официальных оппонентов обосновывался тем, что они являются ведущими специалистами по теме представленной диссертации и дали свое согласие, а ведущей организации – тем, что она является ведущей научной организацией в области онкологии.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

оценены исходы в терапевтических группах с и без применения высокодозной полихимиотерапии с трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток у пациентов группы высокого риска рецидива/прогрессирования;

проведен анализ отдаленных результатов лечения пациентов с нейробластомой, первично стратифицированных в группы низкого, среднего и высокого риска рецидива/прогрессирования;

проанализирована эффективность лечения пациентов с нейробластомой группы высокого риска рецидива/прогрессирования с и без использования пассивной иммунотерапии антиGD2 моноклональными антителами;

оценена безопасность интенсификации консолидации и постконсолидации у пациентов, первично стратифицированных в группу высокого риска рецидива/прогрессирования.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

разработаны риск – адаптированные принципы терапии нейробластомы у детей путем деэскалации программы лечения в группе низкого риска рецидива/прогрессирования и интенсификацией этапов консолидации и постконсолидации в группе высокого риска рецидива/прогрессирования;

усовершенствован этап кондиционирования в группе высокого риска рецидива/прогрессирования с помощью использования тандемного режима высокодозной полихимиотерапии с аутотрансплантацией гемопоэтических стволовых клеток;

изучена безопасность интенсификации консолидации и постконсолидации у пациентов, первично стратифицированных в группу высокого риска рецидива/прогрессирования;

доказана воспроизводимость и толерабельность применения пассивной иммунотерапии на этапе постконсолидации ремиссии.

Значение полученных результатов исследования для практики подтверждается тем, что:

показано усовершенствование этапов консолидации и постконсолидации ремиссии у пациентов с нейробластомой группы высокого риска рецидива/прогрессирования, которые продемонстрировали высокие показатели выживаемости, а также непосредственные и отдаленные результаты применения пассивной иммунотерапии антиGD2 моноклональными антителами;

показано, что использование принципов риск – адаптированной терапии пациентов с нейробластомой оптимизирует программу лечения с ее деэскалацией в группе низкого риска рецидива/прогрессирования и интенсификацией этапов консолидации и постконсолидации в группе высокого риска рецидива/прогрессирования;

- определено, что усовершенствование методов сопроводительной терапии, приведшие к улучшению непосредственных результатов со снижением посттрансплантационной смертности, способствуют возможности использования совокупного эффекта тандемного режима на этапе консолидации ремиссии группы высокого риска рецидива/прогрессирования;

 - показано, что добавление в постконсолидацию ремиссии к дифференцировочной терапии 13 – цис – ретиноевой кислотой пассивной иммунотерапии антиGD2 моноклональными антителами позволяет добиться синергизма противоопухолевого эффекта на минимальную остаточную опухоль.

Основные положения диссертации и практические рекомендации внедрены в образовательную и клиническую программу отдела учебно–методической работы (акт внедрения от 20.10.2023) и в практику детского онкологического отделения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (акт внедрения от 20.10.2023).

Полученные в диссертационном исследовании результаты и предложенные практические рекомендации могут быть внедрены в повседневную клиническую практику специализированных учреждений, занимающихся диагностикой и лечением нейробластомы у детей. Фундаментальные теоретические положения могут быть использованы как в экспериментальной работе научно-исследовательских институтов, так и в научно-педагогической деятельности кафедр онкологии и кафедр смежного профиля медицинских ВУЗов.

Достоверность полученных результатов исследования подтверждаются дизайном работы со статистическим анализом ретроспективного и проспективного этапов, использованием современных методов лабораторной и инструментальной диагностики, достаточным объемом клинического материала (80 пациентов с нейробластомой). Достоверность научных положений определяется адекватным объемом проведенных исследований, применяемыми современными информативными методами диагностики, статистической доказанностью полученных данных.

Личный вклад автора заключается в анализе мировой и отечественной литературы по теме исследования, формированию базы данных, обработке материалов исследования, интерпретации полученных результатов и выводов. Автор принимала непосредственное участие во всех этапах лечения пациентов с нейробластомой. Личный вклад автора также состоит в подготовке основных научных публикаций и апробации результатов исследования диссертационной работы на международных и всероссийских научно – практических конференциях.

На заседании 21.05.2024 диссертационный совет пришёл к выводу, что в диссертации Михайловой Елены Андреевны на тему «Результаты риск – адаптированной терапии нейробластомы у детей» по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия решена актуальная научно-практическая задача по улучшению результатов лечения детей с нейробластомой: применение у детей высокого риска рецидива/прогрессирования на этапе консолидации ремиссии тандемного режима высокодозной полихимиотерапии с последующей трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток и усиление постконсолидационного режима антиGD2 направленной иммунотерапией.

Диссертационный совет принял решение присудить Михайловой Елене Андреевне степень кандидата медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

 При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве – 19 человек, из них докторов наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия – 19, участвовавших в заседании из 28 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за – 19, против – нет, недействительных бюллетеней – нет.

Председатель диссертационного совета,

доктор медицинских наук, профессор,

член-корреспондент РАН Беляев Алексей Михайлович

Ученый секретарь диссертационного совета,

доктор медицинских наук Филатова Лариса Валентиновна

21.05.2024