

УТВЕРЖДАЮ

Генеральный директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор



Грачев Н.С.

12 февраля 2025 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России) на диссертационную работу «Экстракраниальные злокачественные рабдоидные опухоли у детей»

Диссертационное исследование Телешовой Маргариты Викторовны «Экстракраниальные злокачественные рабдоидные опухоли у детей» выполнено в отделении клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России.

Телешова Маргарита Викторовна окончила в 2011 году ГОУ ВПО «Российский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию», г. Москва по специальности «Педиатрия».

Соискатель Телешова Маргарита Викторовна в период подготовки диссертации и по настоящее время работает в должности врача – детского онко-

лога отделения клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, г. Москва. В период подготовки диссертационной работы Телешова М.В. была прикреплена соискателем к кафедре детской онкологии, клинической онкологии и радиологии (приказ № 149/24 от 06.09.2024г).

Справка о сдаче кандидатских экзаменов №2-25 выдана ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России 16.01.2025г.

Научные руководители:

Варфоломеева Светлана Рафаэлевна, доктор медицинских наук, профессор Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Научного исследовательского института детской онкологии и гематологии им. академика РАМН Л.А. Дурнова, директор.

Качанов Денис Юрьевич, доктор медицинских наук, доцент Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, отделение клинической онкологии, заведующий отделением.

По итогам обсуждения принято следующее заключение:

Актуальность темы исследования

Злокачественные рабдоидные опухоли (ЗРО) представляют собой группу крайне редких злокачественных новообразований детского возраста, без определенной анатомической локализации, что обуславливает многообразие их клинических проявлений и сложности дифференциальной диагностики [Kodet R., 1991; Reinhard H., 2008].

Являясь высокоагрессивными опухолями, они отличаются крайне неблагоприятным прогнозом, что обусловлено как биологическими характери-

стиками, так и преимущественно поражением детей раннего возраста, что вызывает сложности и при проведении системной терапии, и в возможности использования адекватных опций локального контроля [Reinhard H. 2008; Sultan I. 2010; Nemes K., 2022].

Ввиду своей редкости и сложности дифференциального диагностического ряда, до недавнего времени единых стандартов системной терапии представлено не было. Описывались единичные группы пациентов, однако общий молекулярный патогенез ЗРО (инактивирующая мутация гена-супрессора опухолевого роста *SMARCB1*, реже *SMARCA4*, приводящая как к спонтанному развитию опухолей, так и к возникновению их в рамках синдромов предрасположенности к развитию злокачественных рабдоидных опухолей 1 и 2 типов (СПЗРО 1 и 2)) диктовал необходимость использования единого протокола лечения, независимо от локализации поражения, что нашло свое отражение в протоколе Европейского регистра рабдоидных опухолей (EU-RHAB), продемонстрировавшего свою эффективность у больных с ЗРО [Nemes K., 1993; Nemes K., 2022].

Следует отметить, что на территории РФ стандартов лечения пациентов с ЗРО не существует, что делает необходимым внедрение универсального протокола лечения, включающего в себя дозо-интенсивные режимы полихимиотерапии (ПХТ) (ввиду быстрого приобретения опухолью резистентности к проводимому лечению), а также четкие рекомендации о методах локального контроля, включая показания к проведению лучевой терапии (ЛТ) у детей раннего возраста. В данной работе будут представлены результаты вышеописанного подхода к терапии.

Все это определяет актуальность темы диссертационного исследования, его теоретическую и практическую значимость, а также правильность поставленной цели и задач исследования.

**Личное участие автора в получении результатов,
изложенных в диссертации**

Совместно с научными руководителями автором были определены цели, задачи и методы данного исследования. Автором выполнен преаналитический этап работы в виде сбора клинической информации с формированием научной базы данных, проведена часть цитогенетических и молекулярно-генетических исследований с анализом полученных результатов. Автором проведена лечебная работа согласно представленному в диссертации протоколу терапии. Автором лично написан текст диссертации, проведена статистическая обработка материала с анализом полученных результатов исследования, их сравнение с опубликованными международными данными. По результатам проведенной работы непосредственно автором осуществлялись устные доклады и были опубликованы печатные работы.

Степень достоверности результатов исследования

Достоверность полученных результатов обусловлена, учитывая редкость нозологии, проанализированной большой выборкой, включающей 59 пациентов с верифицированным диагнозом ЭЗРО, репрезентативностью полученных данных и корректным выбором методов статистического анализа в соответствии с решаемыми задачами. Достоверность полученных результатов также подтверждается публикациями в рецензируемых журналах и докладами на научно-практических конференциях.

Новизна и практическая значимость исследования

Результаты проведенного исследования продемонстрировали гетерогенность популяции пациентов с ЭЗРО с преобладанием в структуре заболеваемости детей младшей возрастной группы.

Разработан диагностический алгоритм ведения пациентов, включая верификацию диагноза и оценку наличия СПЗРО на основании поиска соматических и герминальных событий с использованием молекулярно-генетических методов исследования.

Показана возможность проведения высокоинтенсивных режимов ПХТ у пациентов первого года жизни с ЭЗРО.

На основании результатов клинических и молекулярно-генетических факторов была выделена группа пациентов, характеризующихся прогностически более неблагоприятным течением заболевания.

Полученные результаты лечения пациентов с эЗРО на основе дозоинтенсивной программной ПХТ и методов локального контроля позволяют рекомендовать данный подход для внедрения в широкую клиническую практику.

Ценность научной работы соискателя

Заключается в том, что в диссертационной работе представлен анализ клинических и молекулярно-генетических данных пациентов с эЗРО и их связь с прогнозом заболевания. Показано положительное влияние на показатели выживаемости инициальной специфической для данной нозологии химиотерапии, а также опций агрессивного локального контроля, таких как радикальное хирургическое вмешательство и лучевая терапия. Описана сопоставимая с пациентами более старшего возраста токсичность терапии у детей первого года жизни. Данные результаты могут послужить в формировании единой тактики лечения пациентов с эЗРО.

Публикации по теме диссертации

По теме диссертационного исследования опубликовано 7 научных работ в изданиях, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России, а также в изданиях, индексируемых МБД:

1. Kachanov, D. Malignant rhabdoid tumor of the liver presented with initial tumor rupture / D. Kachanov, **M. Teleshova**, E. Kim, K. Dobrenkov, R. Moiseenko, A. Usyckina, A. Filin, A. Semenov, A. Mitrofanova, D. Konovalov, T. Shamanskaya, G. Novichkova, S. Varfolomeeva // Cancer Genetics. – 2014. – Vol. 207. – № 9. – P. 412-414.
2. Михайленко, Д.С. Мутации гена SMARCB1 в опухолях различной локализации / Д.С. Михайленко, **М.В. Телешова**, Г.Д. Ефремов, Б.Я. Алексеев // Almanac of Clinical Medicine. – 2016. – Т. 44. – № 5. – С. 558-567.

3. Михайленко, Д.С. Герминальные нонсенс-мутации в гене SMARCB1 у российских пациентов с рабдоидными опухолями почек / Д.С. Михайленко, **М.В. Телешова**, Д.В. Перепечин, Г.Д. Ефремов, Д.Ю. Качанов, Е.В. Райкина, В.О. Бобрынина, С.Г. Лаврина, А.М. Митрофанова, Д.М. Коновалов, С.Р. Варфоломеева, Б.Я. Алексеев // Онкоурология. – 2017. – Т. 13. – № 2. – С. 14-19.

4. **Телешова, М.В.** Злокачественные рабдоидные опухоли мягких тканей у детей. Обзор литературы / М.В. Телешова // Российский журнал детской гематологии и онкологии (РЖДГиО). – 2017. – Т. 4. – № 4. – С. 56-66.

5. **Телешова, М.В.** Злокачественная рабдоидная опухоль почки у детей: результаты моноцентрового исследования / М.В. Телешова, Д.Ю. Качанов, Н.Н. Меркулов, Д.М. Коновалов, А.М. Митрофанова, Е.В. Райкина, С.Г. Манн, Ю.В. Ольшанская, А.Е. Друй, Л.А. Ясько, Н.С. Грачев, Г.В. Терещенко, А.В. Нечеснюк, Т.В. Шаманская, С.Р. Варфоломеева // Педиатрия. Журнал Им. Г.п. Сперанского. – 2019. – Т. 98. – № 4. – С. 40-48.

6. Nemes, K. Clinical and genetic risk factors define two risk groups of extracranial malignant rhabdoid tumours (eMRT/RTK) / K. Nemes, S. Bens, D. Kachanov, **M. Teleshova**, P. Hauser, T. Simon, S. Tippelt, W. Woessmann, O. Beck, C. Flotho, L. Grigull, P.H. Driever, P.-G. Schlegel, C. Khurana, K. Hering, R. Kolb, A. Leipold, F. Abbink, M.J. Gil-Da-Costa, M. Benesch, K. Kerl, S. Lowis, C.H. Marques, N. Graf, K. Nysom, C. Vokuhl, P. Melchior, T. Kröncke, R. Schneppenheim, U. Kordes, J. Gerss, R. Siebert, R. Furtwängler, M.C. Frühwald // European Journal of Cancer (Oxford, England: 1990). – 2021. – Vol. 142. – P. 112-122.

7. Nemes K. Infants and newborns with atypical teratoid rhabdoid tumors (ATRT) and extracranial malignant rhabdoid tumors (eMRT) in the EURHAB registry: a unique and challenging population / K. Nemes, P.D. Johann, M. Steinbügl, M. Gruhle, S. Bens, D. Kachanov, **M. Teleshova**, P. Hauser, T. Simon, S. Tippelt, W. Eberl, M. Chada, V. Santa-Maria Lopez, L. Grigull, P. Hernáiz-

Driever, M. Eyrich, J. Pears, T. Milde, H. Reinhard, A. Leipold, M. van de Wetering, M. João Gil-da-Costa, G. Ebetsberger-Dachs, K. Kerl, A. Lemmer, H. Boztug, R. Furtwängler, U. Kordes, C. Vokuhl, M. Hasselblatt, B. Bison, T. Kröncke, P. Melchior, B. Timmermann, J. Gerss, R. Siebert, M.C. Frühwald // *Cancers*. – 2022. – Vol. 14. – № 9. – P. 2185.

Результаты работы обсуждены на научно-практических конференциях и симпозиумах, в том числе: на V объединенном Конгрессе РОДОГ «Актуальные проблемы и перспективы развития детской онкологии и гематологии в Российской Федерации» (Москва, 2023), XVI Конгрессе Азиатского общества детских онкологов SIOP Asia, (Йокогама, Япония, 2024), IV объединенном Конгрессе РОДОГ «Актуальные проблемы и перспективы развития детской онкологии и гематологии в Российской Федерации» (Москва, 2024).

Специальности, которым соответствует диссертация

Диссертационная работа выполнена по специальностям 3.1.6 – Онкология, лучевая терапия и 3.1.21 – Педиатрия. Результаты исследования соответствуют области исследования специальности 3.1.6 по пунктам: 2 (Исследования на молекулярном, клеточном и органном уровнях этиологии и патогенеза злокачественных опухолей, основанные на современных достижениях ряда естественных наук), 5 (Внедрение в клиническую практику достижений фармакологии в области создания и использования цитостатиков, гормонов, биологически активных препаратов) и 6 (Изучение на молекулярном, клеточном и органном уровнях особенностей возникновения и развития онкологических заболеваний в детском и подростковом возрасте. Разработка и совершенствование методов диагностики, лечения и профилактики в области педиатрической онкологии); 3.1.21 по пункту 5 (Разработка научных, методологических и практических подходов к ведению детей с врожденными пороками развития, наследственно обусловленными болезнями и нарушениями обмена веществ).

Диссертация Телешовой Маргариты Викторовны «Экстракраниальные злокачественные рабдоидные опухоли у детей» рекомендуется к защите на

соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.6 – Онкология, лучевая терапия и 3.1.21 – Педиатрия.

Заключение принято на совместном расширенном заседании экспертных комиссий по секции «Онкология, лучевая диагностика и лучевая терапия» и по секции «Гематология, иммунология и педиатрия» ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, при участии сотрудников отделения клинической онкологии и отдела исследования эмбриональных опухолей.

Присутствовало на заседании 25 человек, из них 8 докторов наук по специальности 3.1.6 – Онкология, лучевая терапия и 7 докторов наук по специальности 3.1.21 – Педиатрия.

Результаты голосования: «за» 25 чел., «против» нет, «воздержались» нет.

Протокол № 3 от «12» февраля 2025 г.

Председатель заседания:

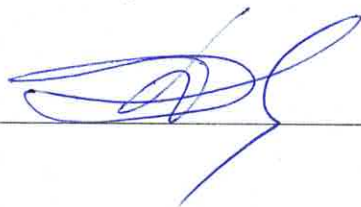
Заведующая отделом исследования эмбриональных опухолей ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, доктор медицинских наук, доцент


_____ Т.В. Шаманская

Подпись д.м.н. Т.В. Шаманской заверяю:

Ученый секретарь ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева»
Минздрава России, доктор медицинских наук, доцент





_____ Д.С. Блинов