

ОТЗЫВ

на автореферат диссертационной работы Шаманской Татьяны Викторовны на тему «Оптимизация терапии нейробластомы группы высокого риска у детей и подростков», представленной к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.6 – Онкология, лучевая терапия; 3.1.21 – Педиатрия.

Диссертационная работа Шаманской Татьяны Викторовны посвящена решению актуальной задачи в детской онкологии – изучению лечения пациентов с нейробластомой (НБ) группы высокого риска на основе внедрения в клиническую практику оптимизирующих терапевтических элементов.

Основными современными критериями стратификации в группу высокого риска при НБ является метастатическая форма заболевания у пациентов старшего возраста (старше 18 мес.) и выявления амплификации гена *MYCN* у больных с локальными стадиями заболевания. Однако, до сих пор остается дискуссионным вопрос о ведении детей с 4 стадией в возрасте от 12 до 18 мес. и пациентов с радикально удаленными опухолями без метастазов при выявлении амплификации гена *MYCN*. Поэтому детальный анализ прогностического значения основных клинических и биологических факторов до сих пор остаётся актуальной проблемой в изучении НБ.

На современном этапе уже достаточно четко сложилась схема лечения больных с НБ группы высокого риска, состоящая из трех основных этапов. Первый этап – индукционная терапия, в которой до сих пор проходят исследования по выбору оптимального режима химиотерапии и ее длительности, а также подходов к лечению детей с плохим ответом на индукционный этап терапии. Второй этап – консолидация, включает в большинстве протоколов проведение высокодозной химиотерапии и ауто-ТГСК. При этом вопрос о показаниях к переходу на данный этап терапии и выбор оптимального режима химиотерапии остается открытым. Так же на современном этапе лечения НБ продолжает изучаться роль радиоизотопной

МЙБГ-терапии у первичных пациентов и подходы к локальному контролю. Третий этап – постконсолидация в современных международных схемах терапии усилен добавлением иммунотерапии моноклональными антителами (МАТ). В то же время при использовании столь интенсивных схем лечения показатели отдаленной выживаемости в группе высокого риска не превышают 60%, при этом данная группа детей имеет высокий риск развития отдаленных побочных эффектов терапии. Все это подчеркивает важность проведения дополнительного анализа стратификационных маркеров и поиск оптимальной терапевтической тактики для улучшения результатов терапии при минимализации побочных эффектов.

Диссертационное исследование Шаманской Т.В. проведено на большой когорте больных, в исследование включено 220 пациентов с НБ группы высокого риска. Детально изучены клинические параметры, биологические и молекулярно-генетические характеристики опухоли и их влияние на прогноз. Для пациентов с 4 стадией заболевания было показано, что не только выявление более одного метастатического компартмента, но и редкая локализация метастазов (легкие и печень) приводят к неблагоприятному исходу. Амплификация гена *MUCN* сохраняет свое неблагоприятное значение, как для всей когорты больных, так и для пациентов с метастазами.

Автором были изучены все этапы лечения, которое представляло собой модифицированный протокол немецкой группы GPOH NB-2004. На основе собственных данных и мета-анализа зарубежных исследований была продемонстрирована положительная роль лучшего ответа на индукционный этап терапии на выживаемость. При этом 23 пациента, что составило 10,5% от всех больных, включенных в исследование, с неудовлетворительным ответом на индукцию получили дополнительные курсы химиотерапии, что позволило им улучшить ответ в ряде случаев и перейти к этапу высокодозной ХТ.

В работе показана важность проведения локального контроля в группе высокого риска. Макроскопически радикальная операция была выполнена у

73/220 больных. Выполнение хирургического удаления первичной опухоли в любом объеме, показало более высокие показатели выживаемости, чем отказ от нее или проведение только биопсии. При этом было отсутствие статистической разницы в общей и бессобытийной выживаемости при полном удалении опухоли и наличии макроскопически остаточного компонента, что позволяет сформировать автору рекомендации по хирургическому подходу при сложном анатомическом расположении опухоли.

В работе показаны результаты применения МЙБГ-терапии. Данный лечения получили 45 пациентов. Проведенный сравнительный анализ выживаемости по сравнению с контрольной группой, подчеркивает важность четкого определения показаний для проведения данного метода терапии.

Впервые были показаны результаты применения нового режима высокодозной химиотерапии на основе треосульфана и мелфалана с более низкой трансплантационной летальностью и анализ токсичности и вклад в увеличение выживаемости иммунотерапии МАТ.

Таким образом, на основании полученных данных автором были выделены подгруппы больных которые нуждаются в десэкалации терапии (отказе от проведения высокодозной химиотерапии и ауто-ТГСК), сформирован алгоритм лечения пациентов с НБ группы высокого риска, основанный на ответе на индукционный этап терапии с интенсификацией индукции для больных с ответом хуже частичного, и применением иммунотерапии на этапе постконсолидации для детей с удовлетворительным ответом.

Сформулированные автором в диссертационной работе задачи выполнены в полной мере с достижением поставленной цели. Практические рекомендации представлены четко и вытекают из полученных результатов. Достоверность полученных данных основана на тщательном сборе и анализе материала и применении методов современной статистики. Результаты исследования были представлены автором в виде выступлений и печатных работ.

Структура диссертации является традиционной. Автореферат написан в соответствии с установленными требованиями. Принципиальных замечаний к автореферату нет.

Заключение

Автореферат Шаманской Татьяны Викторовны «Оптимизация терапии нейробластомы группы высокого риска у детей и подростков» полностью соответствует п.9, п.10 п.11, п. 13 и п.14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденному постановлением правительства РФ от 24.09.2013 №842 (со всеми изменениями и дополнениями), а ее автор Шаманская Татьяна Викторовна заслуживает присуждение ей искомой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.6 – Онкология, лучевая терапия; 3.1.21 – Педиатрия.

Кандидат медицинских наук, доцент,

Главный внештатный детский онкогематолог

Министерства здравоохранения Республики Беларусь,

Заместитель директора по клинике

ГУ «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии»

Дата

Подпись кандидата медицинских наук, Пролесковской И.В., «заверяю»

Должность

Ф.И.О.

Адрес организации:

Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии» 223053 Минский р-н, д. Боровляны, ул. Фрунзенская, д. 43

Тел. (375) – 17-287-10-01;

Сайт: <https://oncology.by>

e-mail: mail@oncology.by

