

## ОТЗЫВ

на автореферат диссертационной работы Шаманской Татьяны Викторовны на тему «ОПТИМИЗАЦИЯ ТЕРАПИИ НЕЙРОБЛАСТОМЫ ГРУППЫ ВЫСОКОГО РИСКА У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.6 – Онкология, лучевая терапия и 3.1.21 – Педиатрия.

Нейробластома (НБ) является наиболее частой экстракраниальной солидной опухолью детского возраста и характеризуется значительной вариабельностью клинического течения и прогноза. Результатом проведения многочисленных международных клинических исследований явилась разработка концепции риск-адаптированной терапии НБ, позволяющей у части пациентов ограничиться только проведением хирургического вмешательства или даже наблюдения, а у пациентов, имеющих сочетание неблагоприятных прогностических факторов, напротив, использовать интенсивную мультимодальную терапию. Последняя группа больных, относящихся к группе высокого риска, и явилась предметом изучения в диссертационной работе Шаманской Татьяны Викторовны. Необходимо отметить, что на группу высокого риска приходится около 40% всех случаев заболевания НБ, при этом именно данные пациенты, ответственны за диспропорционально большой вклад НБ в структуру смертности детей от злокачественных новообразований, доходящий до 15%. Таким образом, улучшение результатов лечения детей и подростков с НБ группы высокого риска является чрезвычайно актуальной проблемой детской онкологии.

Современная модель лечения НБ группы высокого риска состоит из нескольких этапов, включая индукционную терапию и локальный контроль, высокодозную терапию и аутологичную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) и постконсолидационное лечение. Важно отметить, что критерии выделения пациентов группы высокого риска

крупными международными исследовательскими группами различаются. Кроме этого, открытыми остаются вопросы об оптимальных режимах индукционной полихимиотерапии (ПХТ), объеме хирургического вмешательства, режимах высокодозной терапии и ведении пациентов с плохим ответом на стандартную терапию. В Российской Федерации (РФ) большинство центров использовало программу лечения НБ группы высокого риска, разработанную немецкими авторами и основанную на протоколе GPOH-NB2004. При этом результаты лечения пациентов оставались относительно неудовлетворительными, 3-летняя бессобытийная выживаемость (БСВ) не превышала 35%.

В настоящей работе диссертантом проведен детальный анализ 220 пациентов с НБ группы высокого риска, получавших лечение по модифицированному протоколу GPOH-NB2004. Необходимо отметить, что сформированная автором когорта пациентов является наиболее крупной в РФ. Автор провела анализ клинических, молекулярно-генетических характеристик пациентов с НБ группы высокого риска, а также критическую оценку основных элементов терапии. Представленный анализ эффективности новых терапевтических элементов, таких как режим кондиционирования треосульфан/мелфалан, радиоизотопная терапия  $^{131}\text{I}$ -метайодбензилгуанидиом ( $^{131}\text{I}$ -МЙБГ) и GD2-направленная терапия, ранее на таких больших когортах больных в РФ не проводилась.

Полученные автором выводы являются чрезвычайно важными для дальнейшего улучшения результатов лечения пациентов с НБ группы высокого риска.

Автором показано, что ответ на индукционную терапию является независимым прогностическим фактором, что позволяет уже на ранних этапах лечения выделить подгруппу пациентов, характеризующуюся неблагоприятным прогнозом. Украшением работы служит систематический анализ и мета-анализ литературных данных, включающий более трех тысяч

пациентов и убедительно подтверждающий прогностическое значение ответа на индукционную терапию. Кроме того, в работе Шаманской Т.В. были представлены подходы к ведению пациентов с неудовлетворительным ответом на индукционный этап терапии. Использовались две схемы химиотерапии на основе применения ингибиторов топоизомеразы I топотекана и иринотекана. При этом у части пациентов отмечалось улучшение ответа и больные в дальнейшем переходили к этапу высокодозной химиотерапии и ауто-ТГСК. Полученные в работе данные позволят в дальнейшем сформировать более оптимальный подход к ведению пациентов, достигших ответа на индукционную терапию хуже частичного.

Роль локального контроля у пациентов с НБ группы высокого риска, особенно в случае наличия отделенных метастазов (4 стадия) является предметом широких дискуссий в международной научной литературе. В настоящей работе четко продемонстрирована важность выполнения резекции первичной опухоли, оказывающей положительное влияние на прогноз, при этом полученные данные свидетельствуют о возможности оставления фрагментов опухоли на жизненно важных анатомических структурах с целью снижения риска интра- и послеоперационных осложнений. Кроме этого, продемонстрирована эффективность локальной лучевой терапии на ложе первичной опухоли. В группе пациентов, которым лучевая терапия проводилась, включая расширенные показания к ее проведению по сравнению с оригинальным немецким протоколом, результаты лечения были статистически значимо лучше. Последний факт поднимает вопрос о пересмотре показаний к назначению лучевой терапии в сторону их расширения.

Роль ауто-ТГСК у пациентов с НБ группы высокого риска подтверждена в нескольких проспективных рандомизированных исследованиях. В настоящей работе автором показано, что внедрение нового режима кондиционирования на основе тресульфана и мелфалана, не только не ухудшает результаты

лечения, но характеризуется гораздо лучшей переносимостью и снижением трансплантационно-ассоциированной летальности.

Впервые на большой группе пациентов проведен анализ переносимости и эффективности постконсолидационной иммунотерапии анти-GD2 моноклональными антителами. Показано, что применение иммунотерапии у пациентов, достигших хорошего ответа на индукционную терапию, позволяет улучшить прогноз заболевания за счет снижения частоты рецидивов и прогрессирований. При этом четкое следование протоколу сопроводительной терапии со своевременной коррекцией возникающих нежелательных реакций позволяет провести запланированную иммунотерапию большинству пациентов.

Практическая ценность диссертационной работы Шаманской Т.В. очевидна и вытекает из полученных результатов. Проведенный автором анализ прогностических факторов позволяет оптимизировать терапию в группе высокого риска с внедрением новых терапевтических элементов.

Достоверность полученных в работе данных обусловлена большим количеством пациентов, включённых в исследование, длительным периодом наблюдения, использованием методов современной статистики для анализа полученных результатов.


Полученные автором результаты неоднократно докладывались на российских и международных конференциях и представлены в печатных работах.

Автореферат полностью отражает весь объем проведенных исследований, написан в соответствии с установленными требованиями.

Принципиальных замечаний к автореферату нет.

Таким образом, диссертационная работа Шаманской Татьяны Викторовны «Оптимизация терапии нейробластомы группы высокого риска у детей и подростков» является законченным научным трудом и 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.

Доктор медицинских наук, профессор,  
заведующая отделением химиотерапии  
(противоопухолевой лекарственной терапии)  
и комбинированного лечения опухолей у детей  
Государственного бюджетного учреждения здравоохранения  
«Санкт-Петербургский клинический  
научно-практический центр специализированных видов  
медицинской помощи  
(онкологический) им. Н.П.Напалкова» \_\_\_\_\_  Белогурова М.Б.

*15 февраля 2024*

Подпись Белогуровой М.Б. заверяю

Начальник отдела кадров  Игнатова Е.А.



Адрес: 197758, Санкт-Петербург, п. Песочный, Ленинградская ул., д. 68А, лит. А  
ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр  
специализированных видов медицинской помощи (онкологический) им. Н.П. Напалкова»  
Тел.: +7 (812) 573-91-60  
Эл. почта: [nponkcentr@zdrav.spb.ru](mailto:nponkcentr@zdrav.spb.ru)  
Интернет-сайт: [www.oncocentre.ru](http://www.oncocentre.ru)