

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Шаманской Татьяны Викторовны
«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;
3.1.21 – Педиатрия

Диссертационная работа Шаманской Татьяны Викторовны «Оптимизация терапии нейробластомы группы высокого риска у детей и подростков» является актуальной и своевременной. Нейробластома занимает лидирующее место в структуре смертности детского населения в развитых странах, располагаясь на 3-м месте и уступая только лейкозам и опухолям ЦНС. При этом ее доля в структуре смертности высока, преимущественно за счет пациентов группы высокого риска.

Диссертационная работа посвящена решению важной медицинской и социальной проблемы — разработке оптимальной комплексной стратегии и улучшению результатов лечения пациентов с одной из самых частых экстракраниальных солидных опухолей детского возраста — нейробластомой группы высокого риска — на основе модификации протокола NB2004, которая включает интенсификацию этапа индукции, изменение режима высокодозной химиотерапии, более частое использование лучевой и иммунотерапии. На сегодняшний день для пациентов групп низкого и промежуточного риска достигнуты результаты выживаемости, близкие к 100 %, актуальные исследования ведутся в плане возможной деэскалации терапии без уменьшения ее эффективности. Однако для пациентов группы высокого риска результаты продолжают оставаться неудовлетворительными, 5-ти летняя общая выживаемость составляет около 35 %, несмотря на использование всего арсенала, имеющегося в распоряжении детского онколога. Совершенствование подходов к лечению в этой группе детей и подростков — одна из основных задач педиатрии и детской онкологии.

Автор на достаточной когорте 220 пациентов с нейробластомой группы высокого риска, пролеченных в рамках модифицированного протокола GPOH-NB2004, проанализировала клинические, молекулярно-генетические характеристики заболевания с выделением ведущих предикторов прогноза. Определение в качестве прогностических критериев возраста пациента на момент постановки диагноза и стадии позволило обосновать деэскалацию терапии за счет отказа от выполнения высокодозной химиотерапии и

аутотрансплантации гемопоэтических стволовых клеток у детей и подростков с благоприятным прогнозом и интенсифицировать лечение у пациентов с неблагоприятным профилем опухоли.

Представляет значительный научный и практический интерес доказательство важности выполнения сцинтиграфии с ^{123}I -МЙБГ и использования полуколичественной системы оценки метастатического распространения опухоли Curie Score в качестве оценочного маркера эффективности терапии и прогноза заболевания. Автором показана ассоциация лучшего ответа на индукционную терапию (менее 2 баллов по Curie Score) и более высокими показателями выживаемости пациентов.

В диссертационной работе автор провела комплексный анализ эффективности основных элементов многокомпонентной модели терапии пациентов детского возраста с нейробластомой группы высокого риска и убедительно продемонстрировала их влияние на прогноз заболевания. Было показано значимость полноты ответа на этап индукции лечения пациентов этой группы на показатели выживаемости: установлено, что лучший ответ с максимальным уменьшением метастазов ведет к наиболее оптимальным показателям выживаемости. Автором при неудовлетворительном ответе на этот этап терапии рекомендована его интенсификация с выполнением дополнительных курсов химиотерапии перед этапом высокодозной химиотерапии и аутотрансплантации гемопоэтических стволовых клеток.

Заслуживает внимания и предложенный Шаманской Т. В. новый режим высокодозной химиотерапии по схеме тресульфан и мелфалан, отсутствие его тяжелой токсичности при сохранении аналогичных результатов лечения в сравнении с режимом карбоплатин, этопозид, мелфалан (протокол GPOH-NB2004), что позволило уменьшить трансплантационную летальность у пациентов группы высокого риска.

Диссертантом на большой когорте пациентов с нейробластомой группы высокого риска проведена оценка эффективности и переносимости инновационных терапевтических методов (радиоизотопная терапия ^{131}I -МЙБГ, GD2-направленная иммунотерапия). Было показано, что GD2-направленная иммунотерапия у пациентов, достигших как минимум частичного ответа после индукционного этапа, является важным элементом лечения, который ведет к повышению 3-х летней бессобытийной выживаемости и 3-х летней общей выживаемости. Немаловажное практическое значение имеет и доказанное отсутствие токсической летальности при проведении иммунотерапии и низкий профиль токсичности, что значительно расширяет географию использования метода – в регионарных и федеральных специализированных лечебных учреждениях.

В свете вышеизложенного, диссертационная работа Шаманской Татьяны Викторовны, целью которой является оптимизация результатов лечения пациентов детского возраста с нейробластомой группы высокого риска, представляется актуальной для педиатрической практики.

Для достижения намеченной цели автором чётко сформулированы задачи исследования и положения, выносимые на защиту. Диссертационное исследование выполнено в соответствии с требованиями локального этического комитета в полном объёме.

Шаманская Т. В. с помощью современных методов исследования и математической статистики детально проанализировала клинические и молекулярно-генетические характеристики данной нозологии с выделением основных прогностических маркеров, оценила каждый элемент существующего протокола лечения с определением прогностического значения, провела мета-анализ оценки влияния ответа на индукционный этап лечения на дальнейшую бессобытийную выживаемость и общую выживаемость и экстраполировала на собственные результаты исследования. Статистическая обработка полученных результатов подтверждает достоверность полученных научных выводов. Изложенный в автореферате материал соответствует поставленной цели и задачам диссертационного исследования.

Значимым научным и практическим результатом данного диссертационного исследования является то, что проведенная модификация протокола NB2004, включающая интенсификацию этапа индукции, изменение режима высокодозной химиотерапии, более широкое использование лучевой и иммунотерапии, позволила улучшить и достигнуть 3-х летней бессобытийной выживаемости $39,3 \pm 3,5\%$ и 3-х летней общей выживаемости $59,9 \pm 3,4\%$.

Все положения диссертационной работы Шаманской Т. В. имеют практическое значение и могут быть рекомендованы для использования в ежедневной клинической практике лечебно-профилактических учреждений Российской Федерации, быть использован для дальнейшей разработки инновационных методов терапии у пациентов с нейробластомой.

По материалам диссертации опубликовано 43 научных работы, в том числе 29 публикаций в изданиях, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации, 5 статей в зарубежных научных журналах.

Результаты диссертационного исследования широко представлены на конференциях международного и регионального уровней, внедрены в работу отделений ФГБУ НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, специализированных

подразделений регионарных и федеральных клиник Минздрава России; использованы при разработке клинических рекомендаций Минздрава России по лечению пациентов с нейробластомой.

Автореферат оформлен в соответствии с требованиями ВАК. Принципиальных замечаний нет.

Таким образом, диссертационное исследование Шаманской Татьяны Викторовны «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; 3.1.21 – Педиатрия является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научно-практической задачи педиатрии и детской онкологии – улучшение результатов лечения пациентов с нейробластомой группы высокого риска путем разработки протокола терапии, основанного на интенсификации этапа индукции и внедрении нового режима высокодозной химиотерапии, радиоизотопной и иммунотерапии, и соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. N 842 (в действующей редакции), предъявляемым к докторским диссертациям, а ее автор Шаманская Татьяна Викторовна заслуживает присуждения искомой ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.6. – Онкология, лучевая терапия; 3.1.21 – Педиатрия.

Директор

Государственного учреждения
«Республиканский научно-практический
центр детской онкологии, гематологии и
иммунологии»,
доктор медицинских наук, профессор



Солнцева
Анжелика
Викторовна

ef
09 февраля 2024г.

223053, Минская обл., Минский р-н,
Боровлянский с/с, д.Боровляны,
ул.Фрунзенская, 43
Республика Беларусь
Сайт: <https://oncology.by/>
e-mail: mail@oncology.by