

## ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора Шароева Тимура Ахмедовича на диссертационную работу Шаманской Татьяны Викторовны «Оптимизация терапии нейробластомы группы высокого риска у детей и подростков», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.6 – Онкология, лучевая терапия; 3.1.21 – Педиатрия

### **Актуальность темы исследования**

Нейробластома (НБЛ) – опухоль симпатической нервной системы занимает значительный структурный вес в эпидемиологии детских опухолей, на ее долю приходится 8% от всех случаев злокачественных новообразований у детей. Основные клинические параметры (возраст и стадия заболевания) и молекулярно-генетические маркеры легли в основу стратификации пациентов с НБЛ на группы риска, которые характеризуются различными подходами к терапии и результатами отдаленного прогноза. При этом если в группе низкого риска высоких показателей выживаемости можно достигнуть только при выполнении хирургического лечения, то в группе высокого риска при использовании мультимодального подхода к терапии (химиотерапии, хирургического лечения, лучевой терапии) отдаленные показатели выживаемости не превышают 50%. Основными критериями стратификации пациентов с НБЛ в группу высокого риска является старший возраст (старше 12-18 мес.), выявление неблагоприятных цитогенетических маркеров (амплификации гена *MYCN*) и метастатическая форма заболевания. При этом остается дискуссионным вопрос в отношении ведения пациентов от 12 до 18 мес. больных 4 стадией НБЛ и пациентов с локализованными и радикально удаленными опухолями, но при выявлении амплификации гена *MYCN*, в протоколах международных исследовательских групп такие больные могут быть стратифицированными в различные группы риска (группу низкого риска, промежуточного и высокого).

Кроме того, несмотря на то, что в настоящее время сформировалась общая концепция ведения больных с НБЛ группы высокого риска, состоящая из трех основных элементов, имеются в отличия в интенсивности индукционного этапа лечения, сроках проведения и объемах хирургической резекции первичной опухоли, режимах высокодозной химиотерапии перед аутологичной трансплантации периферических стволовых клеток (ауто-ТГСК), подходах к лучевой терапии. За последние десятилетия внедрение новых методов лечения – радиоизотопной терапии I-131-МЙБГ, иммунотерапии моноклональными GD2-направленными антителами привело к некоторому увеличению показателей выживаемости в этой группе больных, которая, однако, в настоящее время остается все еще неудовлетворительной и не превышает 60%.

В настоящее время продолжают исследования, направленные на поиск оптимальных стратификационных критериев в группу высокого риска, особенно в условиях внедрения новых терапевтических элементов, а также разработка оптимальных протоколов терапии, которые должны привести к увеличению выживаемости в данной когорте пациентов.

Таким образом, изучение прогностической роли, как клинических параметров заболевания, так и терапевтических элементов, внедрение новых подходов к лечению детей с НБЛ группы высокого риска, является крайне актуальной задачей в детской онкологии и направлено на улучшение результатов отдаленного прогноза у этой крайне сложной категории больных.

### **Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Впервые в Российской Федерации (РФ) на большой когорте больных (220 пациентов) с НБЛ группы высокого риска, получивших терапию по модифицированную протоколу немецкой группы GPOH NB2004, проведен подробный анализ клинических и молекулярно-генетических прогностических факторов, а также выполнимость и прогностическое значение основных терапевтических элементов протокола, представлены

отдаленные результаты терапии. Впервые был проведен анализ выполнимости и эффективности современных терапевтических элементов, таких как радиоизотопная терапия и иммунотерапия у пациентов группы высокого риска на большом количестве больных. Автором были тщательно сформулированы основная цель и задачи исследования. Анализ полученных данных был выполнен на высоком методологическом уровне с использованием современных статистических методов и с проведением однофакторного и многофакторного анализа. Впервые был проведен мета-анализ и систематический обзор данных о влиянии ответа на индукционный этап терапии на показатели выживаемости с включением в анализ 12 международных работ и данных 3431 пациентов и сравнение полученных результатов с данными настоящего диссертационного исследования.

В ходе выполнения диссертационной работы на защиту были вынесены пять положений, которые четко демонстрируют полученные результаты и выводы. Все данные представлены в таблицах и графиках и отражены в тексте диссертации. Длительный период катамнестического наблюдения с медианной равной 35,1 мес. для всех больных и 58,5 мес. для выживших пациентов гарантирует достоверность полученных результатов по общей и бессобытийной выживаемости.

Так же была продемонстрирована возможность межцентрового ведения пациентов с НБЛ группы высокого риска с проведением некоторых элементов протокола в региональных специализированных отделениях и выполнением высокотехнологических этапов лечения, например, ТГСК в национальных/федеральных клиниках.

Материалы диссертационной работы неоднократно докладывались на различных российских и международных научно-практических конференциях. По теме диссертации опубликовано 43 печатные работы, в том числе 29 статей в журналах, входящих в перечень ВАК.

## **Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций**

В диссертационной работе Шаманской Т.В. подробно описаны существующие международные критерии стратификации пациентов с НБЛ в группу высокого риска, проведен анализ прогностических факторов на исследуемой популяции больных. Полученные собственные данные и анализ литературы, позволят в дальнейшем изменить существующие системы стратификации на группы риска и выделить подгруппы пациентов, требующих снижения интенсивности терапии за счет отказа от ТГСК, и интенсификации лечения, например, у пациентов с плохим ответом на индукционный этап терапии. Кроме того, продемонстрирована роль современных диагностических методов, таких как полуколичественная оценка опухолевого распространения методом Curie Score при выполнении сцинтиграфии с <sup>123</sup>I-МЙБГ, в оценке ответа на терапию и на показатели общей и бессобытийной выживаемости.

Впервые в рамках мета-анализа литературных данных и собственных результатов было продемонстрировано, что лучший ответ на индукционный этап терапии с максимальным уменьшением метастатических очагов приводит к увеличению выживаемости, что может кардинально поменять подходы к индукционному этапу лечения в виде интенсификации индукции для больных с неудовлетворительным ответом в виде добавления дополнительных курсов терапии или внедрения новых методов лечения (иммунотерапии) уже на первых курсах ПХТ.

В диссертационной работе была не только подчеркнута роль высокодозной ХТ и ТГСК в ведение больных с НБЛ группы высокого риска, но и продемонстрирована эффективность и низкая трансплантационная летальность при внедрении нового режима химиотерапии на основе комбинации треосульфана и мелфалана.

Проведен анализ роли локального контроля (хирургического лечения и лучевой терапии) в ведение детей из группы высокого риска. Полученные

данные подчеркивают важность выполнения хирургического удаления первичной опухоли с отказом от полностью радикального удаления у пациентов с наличием множественных хирургических факторов риска по данным визуализационных методов исследования, а также необходимость более широкого использования лучевой терапии у пациентов с НБЛ группы высокого риска.

Впервые в РФ на большой когорте пациентов проведена оценка эффективности новых методов терапии. Проведенный сравнительный анализ выживаемости у пациентов, получивших <sup>131</sup>I-МЙБГ и контрольной группы, продемонстрировал, что показания для данного метода терапии должны быть строго определены и данный метод лечения, может быть, одним из элементов этапа консолидации в лечение пациентов с НБЛ группы высокого риска. Также в работе было продемонстрировано, что внедрение новых терапевтических элементов - GD2-направленной иммунотерапия моноклональными антителами, не только выполнимо, но и приводит к улучшению показателей выживаемости.

Обработка полученных результатов проведена с использованием современных методов статистики и корректным их выбором в соответствии с поставленными задачами.

Полученные в результате проведения диссертационной работе выводы применимы на практике и позволяют внедрить их при работе и лечение пациентов с НБЛ группы высокого риска и могут найти широкое распространение в специализированных стационарах онкологического профиля.

### **Оценка содержания диссертации и общая характеристика работы**

Работа построена по традиционному принципу, оформление и последовательность изложения материала отвечают требованиям ВАК. Диссертация изложена на 314 печатных страницах формата А4 и состоит из «Введения», трех глав («Обзор литературы», «Материалы и методы», «Результаты»), «Заключения», «Выводов», «Практических рекомендаций»,

«Списка литературы». Библиографический указатель содержит 25 отечественных и 259 зарубежных источников. Работа иллюстрирована 85 рисунками и 93 таблицами.

Во введении последовательно обосновывается актуальность диссертационного исследования, указаны его цели и задачи, а также научная новизна и практическая значимость. Представлена информация о соответствии диссертационного исследования паспортам специальностей, указаны сведения о личном вкладе автора и публикациях основных результатов исследования.

Глава первая «Обзор литературы» состоит из четырех разделов.

**В первом разделе** главы описаны основные эпидемиологические характеристики НБЛ, представлены современные критерии стратификации в группу высокого риска.

**Во втором разделе** первой главы подробно представлены данные об основных терапевтических элементах протоколов по лечению пациентов группы высокого риска с акцентом на различия, которые отмечаются в международных группах, занимающихся изучением и лечением НБЛ (SIOPEN, COG, GPOH): подробно описаны подходы к индукционному этапу терапии, этапу консолидации с детальной оценкой двух элементов терапии: I-131-МЙБГ-терапии и различных режимов высокодозной химиотерапии и ТГСК; этапу постконсолидационной терапии с оценкой токсичности и эффективности иммунотерапии. Детально проанализированы подходы к локальному контролю, который состоит из двух терапевтических элементов: хирургического лечения и лучевой терапии.

**В третьем разделе** первой главы описываются изучаемые прогностические факторы в группе пациентов с НБЛ высокого риска, с акцентом на прогностическое значение ответа на индукционный этап терапии.

**Четвертый раздел** посвящен отдаленным результатам лечения пациентов с НБЛ группы высокого риска в рамках российских и международных исследований.

Во второй главе «**Материалы и методы**» представлены методология сбора материала и критерии включения пациентов в исследование, подробно описаны основные этапы терапии (индукционный этап, консолидация и постконсолидация), отличия данного исследования от оригинального протокола немецкой группы GPOH NB-2004. Представлен общий протокол лечения пациентов с НБЛ группы высокого риска. В разделе «Статистические методы» подробно описаны методы статистического анализа и методология проведения мета-анализа.

В третьей главе «**Результаты**» представлены итоги собственного исследования, имеющего достаточный объем клинических и терапевтических данных. Проведен анализ выживаемости в зависимости от локализации и распространенности опухолевого процесса, молекулярно-генетических характеристик заболевания, сроков постановки диагноза и сроков начала специфической терапии. Последовательно описано выполнение всех терапевтических элементов протокола и их влияние на прогноз заболевания. Отдельно проанализированы результаты проведения I-131-МЙБГ терапии и сравнение их с контрольной группой пациентов. Отдельный раздел посвящен эффективности и токсичности иммунотерапии моноклональными антителами, применяемыми на этапе постконсолидации. Результаты работы хорошо иллюстрированы в виде таблиц и графиков выживаемости. Следует отметить, что проведен, как однофакторный, так и многофакторный анализ клинических параметров заболевания и основных терапевтических элементов, влияющих на общую и бессобытийную выживаемость. Так же оценены сроки и характер развития неблагоприятных событий (прогрессия/рецидив).

В главе «**Обсуждение**» автор обобщает итоги работы, полученные в ходе исследования, проводит сравнительную оценку с результатами других исследовательских международных групп и данными из российских публикаций.

**Практические рекомендации**, сформулированные в работе, носят прикладной характер и помогут врачам-детским онкологам в ведение пациентов с НБЛ группы высокого риска на всех этапах терапии.

Работа оформлена с соблюдением всех требований к научным квалификационным работам на соискание ученой степени доктора медицинских наук.

**Автореферат** Шаманской Т.В. полностью соответствует установленным требованиям и в полной мере отражает содержание работы.

### **Значимость результатов работы для науки и практики**

Разработанные соискателем прогностические показатели могут быть использованы для более оптимальной стратификации пациентов с НБЛ в группу высокого риска, что позволит избежать необоснованного назначения интенсивных методов терапии у одних пациентов и тем самым снизить риск и количество отдаленных побочных эффектов терапии и в то же время интенсифицировать терапию с внедрением новых методов лечения у другой подгруппы больных, что позволит повысить у них показатели выживаемости.

Результаты исследования будут способствовать улучшению риск-адаптированной терапии пациентов с НБЛ при сохранении преемственности между лечебными учреждениями разного профиля.

При прочтении диссертации у меня появился один вопрос, не умаляющий достоинства выполненной работы: с учетом проведенного Вами анализа: «Какой объем хирургической резекции первичной опухоли является оптимальным у пациентов с НБЛ группы высокого риска?»

### **Заключение**

Диссертационная работа Шаманской Татьяны Викторовны «Оптимизация терапии нейробластомы группы высокого риска у детей и подростков», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.6 – Онкология, лучевая терапия; 3.1.21 – Педиатрия, является законченной и самостоятельной научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная проблема

повышения эффективности терапии пациентов группы высокого риска путем внедрения нового терапевтического протокола, основанного на интенсификации индукционного этапа лечения и внедрении нового режима высокодозной химиотерапии, радиоизотопной и иммунотерапии.

По актуальности, научной и практической значимости, объему проведенных исследований, объему публикаций в рецензируемых изданиях и личному вкладу автора диссертационная работа Шаманской Т.В. соответствует критериям п. 9, п. 10 п. 11 раздела II «Положения о порядке присуждения ученых степеней» утвержденному постановлением правительства РФ от 24.09.2013 №842 (в редакции Постановления Правительства РФ от 30.07.2014 г. №723, от 21.04.2016 г. №335, от 02.08.2016 г. №748, от 29.05.2017 г. №650, от 28.08.2017 г. №1024, от 26.05.2020 г. №751, от 11.09.21 г. №1539), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук, а ее автор Шаманская Татьяна Викторовна заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.6 – Онкология, лучевая терапия; 3.1.21 – Педиатрия.

**Официальный оппонент:**

доктор медицинских наук, профессор,  
руководитель научного отдела ГБУЗ

«НПЦ спец. мед. помощи детям ДЗМ» Шароев Тимур Ахмедович

**Почтовый адрес места работы:** 119620, Российская Федерация, г. Москва,  
ул. Авиаторов, 38.

**Сайт учреждения:** <http://www.npcmed.ru/>

**Телефон:** +7 (499)-730-98-29

Подпись доктора медицинских наук, профессора

Шароева Тимура Ахмедовича **заверю**

Начальник отдела кадров

«12» февраля 2024 г.



Попова Елена Николаевна

## СВЕДЕНИЯ

### об официальном оппоненте

по защите диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук Шаманской Татьяны Викторовны на тему «Оптимизация терапии нейробластомы группы высокого риска у детей и подростков», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.6 – Онкология, лучевая терапия, 3.1.21 – Педиатрия

№	Ф.И.О.	Год рождения, гражданство	Место основной работы (с указанием организации, министерства, ведомства, города, должности)	Ученая степень (с указанием шифра специальности, по которой защищена диссертация)	Ученое звание (по специальности или по кафедре)	Шифр специальности и отрасли науки	Основные работы
1.	Шароев Тимур Ахмедович	1951, Российская Федерация	Руководитель научного отдела ННЦ специализированной медицинской помощи детям имени В.Ф. Войно-Ясенецкого департамента здравоохранения города Москвы; профессор кафедры детской онкологии им. академिका Л.А. Дурнова ФГБОУ ДПО «РМАНПО» МЗ РФ; профессор кафедры педиатрии ФУВ ГБУЗ МО «МОНКИ им. М.Ф. Владимирского»	Доктор медицинских наук Докторская диссертация защищена по специальности Онкология – 14.00.14	Профессор	3.1.6 – Онкология, лучевая терапия 3.1.21 – Педиатрия	1. Т.В. Постникова, Н.М. Иванова, <b>Т.А. Шароев</b> , Ю.А. Нестерова, О.Б. Полушкина, К.Ф. Савлаев, Д.К. Нипонов, М.А. Рохоев, А.В. Петриченко, А.В. Корнеева, Ю.Л. Ипугтина, Л.Д. Ворона, О.В. Климчук. Комплексный подход в диагностике и лечения солидных злокачественных опухолей у детей первого года жизни // Российский журнал детской гематологии и онкологии. – 2019. – Т. 6. – № S1. – С. 110. 2. А.А. Очкуренко, А.В. Петриченко, П.А. Романов, <b>Т.А. Шароев</b> , Н.М. Иванова, О.А. Тиганова. Современные возможности и трудности диагностики костных сарком у

							<p>детей // Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. – 2020. – Т. 99. – № 4. – С. 56-62. – DOI 10.24110/0031-403X-2020-99-4-56-62.</p> <p>3. К.Ф. Савлаев, А.В. Петриченко, Д.К. Нишинов, Н.М. Иванова, <b>Т.А. Шаров.</b> Остеосаркома III пястной кости у девочки 13 лет (клиническое наблюдение) // Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. – 2020. – Т. 10. – №. 4. – С. 445-451.</p> <p>4. К.Ф. Савлаев, А.В. Петриченко, Е.А. Букреева, И.А. Шавырин, <b>Т.А. Шаров,</b> Н.М. Иванова. Органосохраняющее лечение опухолей костей у детей // Вопросы онкологии. – 2022. – Т. 68. – № S3. – С. 289-290.</p> <p>5. <b>М.А. Рохоев, Т.А. Шаров.</b> Применение метода водоструйной диссекции при операциях по поводу опухолей почек у детей // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2022. – Т. 21. – № 2. – С. 89-94. – DOI 10.24287/1726-1708-2022-21-2-89-94.</p>
--	--	--	--	--	--	--	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

