

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора Козель Юлии Юрьевны 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 (НБ) – это опухоль симпатической нервной системы, которая занимает значительный удельный вес в структуре заболеваемости экстракраниальными злокачественными опухолями в детской популяции. При этом на долю НБ в структуре смертности приходится до 10-15%, что обусловлено преимущественно пациентами группы высокого риска. Указанные статистические данные подчеркивают крайнюю актуальность изучения и ведения пациентов с НБ, особенно группы высокого риска, к которым в большинстве исследований относят больных старшего возраста с метастатической формой заболевания и пациентов с локализованными стадиями при выявлении неблагоприятных цитогенетических маркеров (амплификации гена *MYCN*). Отдельного внимания заслуживают дети с 4 стадией заболевания при отсутствии амплификации гена *MYCN* в возрасте от 12-18 месяцев и больные с 1 стадией при наличии амплификации гена *MYCN*, которые в различных международных исследованиях могут быть стратифицированы в группу наблюдения/промежуточного/высокого риска, что требует дальнейшего изучения данного вопроса.

В современных протоколах лечения пациенты с НБ группы высокого риска получают многокомпонентное лечение, которое включает полихимиотерапию, хирургическое лечение, высокодозную химиотерапию и трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток, лучевую терапию и иммунотерапию. При этом в различных международных исследованиях отличаются подходы к этапу

индукционной химиотерапии и особенно в тактике ведения больных с неудовлетворительным ответом в конце индукции. До сих пор остается спорным вопрос о роли радикальности хирургического удаления первичной опухоли у детей с НБ группы высокого риска. Это обусловлено, в том числе, различными подходами к локальному контролю, который включает также лучевую терапию.

Несмотря на результаты рандомизированных исследований, продемонстрировавших увеличение выживаемости в этой группе больных при добавлении к общей схеме лечения высокодозной химиотерапии и аутологичной ТГСК, до сих пор остается открытым вопрос о наиболее оптимальном режиме химиотерапии.

Применение только индукционной полихимиотерапии, хирургического лечения, ТГСК, лучевой терапии позволило повысить показатели выживаемости с 7-10%, которые были получены в 70-х годах прошлого века до внедрения протокольного лечения пациентов с НБ и метастатической формой заболевания, до 50%, что все еще является крайне неудовлетворительным. Внедрение новых методов лечения, таких как радиоизотопная I^{131} -МЙБГ-терапия и иммунотерапия моноклональными антителами, привели к дальнейшему повышению показателей на 10-15%.

Несмотря на достигнутые успехи в терапии пациентов с НБ группы высокого риска, у части больных неблагоприятные события в виде рецидива/прогрессии заболевания развиваются достаточно часто еще на этапах первичной терапии или сразу после ее завершения. Поэтому вопрос разработки оптимальных стратификационных маркеров и оптимизации подходов к терапии пациентов с НБ группы высокого риска является актуальной проблемой в детской онкологии. Внедрение новых методов лечения позволит повысить показатели выживаемости у этих детей. При этом увеличение интенсивности терапии не должно приводить к повышению риска развития отдаленных побочных эффектов терапии. Исходя из выше изложенного, цель диссертационного исследования Шаманской Т.В., несомненно, является актуальной.

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

Для достижения поставленной цели и задач диссертантом была сформирована база данных и проведена большая работа по анализу клинических, молекулярно-генетических и терапевтических аспектов лечения пациентов с НБ группы высокого риска на достаточно крупной когорте пациентов (n=220). Длительный период катамнестического наблюдения, который составил для выживших пациентов 58,5 месяцев, позволил достоверно оценить показатели выживаемости.

Проведенные однофакторный и многофакторный анализы прогностических маркеров (клинических показателей и терапевтических этапов) помогают доподлинно выделить подгруппы больных, нуждающихся в деэскалации терапии или интенсификации лечения, а также выделить важные терапевтические элементы.

Использование современных методов статистической обработки данных и применение мета-анализа для оценки влияния ответа на индукционный этап терапии на выживаемость, позволили сделать выводы логичными и вытекающими из поставленных в исследовании задач. Положения, выносимые на защиту, были четко сформулированы и обоснованы.

Автором была убедительно показана эффективность внедрения новых терапевтических элементов, например, таких как иммунотерапия, в увеличении показателей выживаемости детей с НБ группы высокого риска. В работе были детально описаны все этапы лечения и его отличия от оригинального протокола GPOH NB-2004. Также была продемонстрирована возможность маршрутизации пациентов на различные этапы терапии между национальными/федеральными и региональными специализированными онкологическими отделениями.

Автором были сформулированы практические рекомендации, вытекающие из полученных результатов, которые относятся к оптимизации уже существующих терапевтических методов лечения детей с НБ группы высокого

риска, и внедрение новых подходов, таких как иммунотерапия моноклональными GD2-направленными антителами.

По результатам диссертационной работы опубликовано 43 научные работы, из них 29 статей в изданиях, рекомендованных ВАК при Минобрнауки для публикации по специальностям 3.1.6. Онкология, лучевая терапия, 3.1.21. Педиатрия, а также 5 статей в зарубежных научных журналах.

Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций

Достоверность диссертационной работы Шаманской Т.В. обусловлена большой выборкой пациентов, тщательным анализом как клинических данных, так и терапевтических элементов протокола, использованием методов современной статистики. Автором выполнен мета-анализ литературных данных об оценке влияния ответа на индукционный этап терапии на прогноз, а полученные результаты были сравнены с данными оригинального исследования. Кроме того, влияние ответа на индукционный этап терапии на выживаемость была продемонстрирована с использованием новых диагностических методов, таких как полуколичественная оценка опухолевого распространения Curie Score при проведении сцинтиграфии с I^{123} -МЙБГ.

Научная значимость исследования обусловлена спектром и объемом полученных данных. Детально проанализированы новые элементы терапевтического протокола, отличающиеся от оригинального GPOH NB-2004, что позволяет более полно представить современную концепцию лечения детей с НБ группы высокого риска и возможность ее внедрения в практику детского онколога.

В работе впервые была продемонстрирована эффективность и более низкая трансплантационная летальность при внедрении нового режима высокодозной химиотерапии перед ауто-ТГСК. Сформулированы подходы к локальному контролю с возможностью отказа от радикального хирургического удаления

первичной опухоли при ее сложном анатомическом расположении и вовлечении сосудов, а также расширение показаний для проведения лучевой терапии.

Анализ токсичности и эффективности иммунотерапии моноклональными антителами на этапе постконсолидационного лечения, представленный в работе, позволяет рекомендовать его для широкого внедрения в клиническую практику.

Таким образом, убедительные результаты, полученные в работе, являются новыми научными знаниями и являются перспективными разработками в лечении больных с НБ группы высокого риска.

Оценка содержания диссертации и общая характеристика работы

Диссертационная работа Шаманской Т.В. написана по традиционному плану, изложена на 314 страницах машинописного текста и проиллюстрирована 85 рисунками и 93 таблицами, состоит из 5 глав, списка сокращений и списка литературы, состоящего из 25 отечественных и 259 зарубежных литературных источников.

Во введении автором обоснована актуальность темы диссертационного исследования, сформулированы цель и задачи диссертации, научная новизна и научно-практическая значимость работы, положения, выносимые на защиту.

Обзор литературы написан в соответствии с задачами исследования. В нем изложены основные эпидемиологические характеристики НБ, подробно описаны особенности стратификации пациентов в группу высокого риска. Последовательно изложены литературные данные об основных этапах терапии: индукционный этап, этап консолидации и постконсолидации. Описаны особенности проведения каждого из этапов лечения по данным трех крупных международных исследовательских групп, занимающихся изучением и лечением пациентов с НБ: SIOPEN (Международная европейская педиатрическая онкологическая группа по изучению нейробластомы), GPOH (Немецкое общество детской онкологии и гематологии), COG (Детская онкологическая группа, США). Представлены литературные данные по применению новых современных подходов в терапии группы высокого риска, таких как

иммунотерапия моноклональными антителами. Описаны основные прогностические факторы и общие результаты лечения в данной подгруппе пациентов.

В главе «Материалы и методы исследования» подробно описана методология исследования, представлены отличия применяемого в работе терапевтического протокола от оригинального немецкого исследования группы GPOH (протокол NB2004). Описаны методы статистики, применяемые для обработки полученных результатов. Подробно изложена концепция проведения мета-анализа литературных данных по оценке влияния ответа на индукционный этап терапии на общую и бессобытийную выживаемость.

В главе «Результаты» представлена общая характеристика пациентов с НБ группы высокого риска, включенных в исследование. Подробно представлено влияние основных клинических и молекулярно-генетических факторов опухоли на прогноз заболевания для всей когорты пациентов и отдельно для больных с 4 стадией заболевания. В дальнейшем изложены основные этапы терапии, особенности их проведения и влияние на выживаемость. Проведен анализ переносимости, токсичности и эффективности новых терапевтических подходов – нового режима высокодозной химиотерапии на основе комбинации треосульфана и мелфалана, иммунотерапии динутуксимабом бета, применяющимся на этапе постконсолидационного лечения. Отдельно проведена сравнительная оценка эффективности радиоизотопной терапии I^{131} -МЙБГ как элемента консолидирующего этапа перед высокодозной химиотерапией, по сравнению с контрольной группой больных.

Важным элементом диссертационной работы явился проведенный мета-анализ влияния ответа на индукционный этап терапии на прогноз заболевания по данным международных исследований.

В пятой главе обобщены итоги работы. Обсуждение результатов проведено в сравнении с современными международными данными. Автору удалось достаточно логично и четко представить все этапы терапии пациентов с НБ группы высокого риска, обосновать и сформулировать важность основных

прогностических факторов. В современных условиях лечения пациентов группы высокого риска особую важность приобретает применение новых методов терапии и создание преемственности работы между региональными онкологическими отделениями и федеральными клиниками, где проводятся этапы высокоспециализированной помощи.

В «Заключении» кратко резюмированы итоги выполненного исследования, представлены перспективы дальнейшей разработки темы диссертации.

Выводы сформулированы четко, полностью соответствуют задачам исследования и согласуются с положениями, выносимыми на защиту.

Представленная работа свидетельствует о высоком уровне компетентности и профессионализма автора в вопросах лечения пациентов с НБ.

Работа оформлена по классическим критериям, написана хорошим литературным языком с соблюдением всех требований к научно-квалификационным работам на соискание ученой степени доктора медицинских наук.

Автореферат полностью соответствует содержанию диссертационной работы, оформлен с соблюдением всех необходимых требований.

Значимость результатов работы для науки и практики

Проведенное Шаманской Т.В. глубокое исследование имеет важное теоретическое и практическое значение, большой прикладной интерес в области детской онкологии. Разработанные прогностические критерии могут использоваться для дальнейших исследований в лечении пациентов с НБ группы высокого риска и при создании новых терапевтических протоколов.

Внедрение результатов работы в клиническую практику позволит в ряде случаев снизить токсичность терапии, например, при использовании нового режима высокодозной химиотерапии перед ТГСК, и определить четкие показания к I^{131} -МЙБГ-терапии. Важность влияния индукционной терапии на прогноз заболевания, продемонстрированная в исследовании с помощью однофакторного и многофакторного анализов, мета-анализа литературных

данных, может быть использована в дальнейшем при внедрении новых методов лечения именно на данном этапе терапии. Все это позволит улучшить результаты лечения в группе высокого риска и снизить риск развития рецидивов и прогрессии заболевания, а также снизить осложнений терапии и летальность от данного заболевания.

Замечания

Принципиальных замечаний по диссертационному исследованию Шаманской Т.В. не имеется. Однако, в порядке обсуждения хотелось бы получить ответы на следующие вопросы:

1. Уважаемая Татьяна Викторовна! Каковы, на Ваш взгляд, перспективы применения GD2-направленной иммунотерапии в детской онкологии, кроме пациентов с нейробластомой?

2. С учетом предложенного протокола интенсификации терапии пациентов с нейробластомой, насколько, на Ваш взгляд, будет доступным своевременное получение динутуксимаба бета региональными центрами?

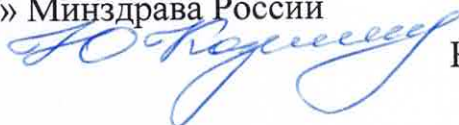
Заключение

Таким образом, диссертационная работа Шаманской Татьяны Викторовны на тему: «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 законченным самостоятельным научно-квалификационным исследованием, содержащим новые подходы к терапии пациентов с нейробластомой группы высокого риска. Проведенная работа имеет важное научное и клиническое значение. Внедрение новых методов стратификации и терапии в группе высокого риска позволит улучшить результаты лечения и представляет большой интерес в области детской онкологии.

По актуальности, научной и практической значимости, объему проведенных исследований, объему публикаций исследований в рецензируемых изданиях и личному вкладу автора представленная диссертационная работа соответствует критериям п. 9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 №842 (со всеми изменениями и дополнениями в последующих редакциях), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора 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,
главный специалист по детской онкологии МЗ РО,
заведующая отделением детской онкологии
ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России



Козель Юлия Юрьевна

Почтовый адрес места работы: 344037, Российская Федерация, г. Ростов-на-Дону, 14-я линия, 63.

Сайт учреждения: <https://www.rnioi.ru>

Телефон: +7 (863) 200 1000, +7 (863) 3000 200

E-mail: onco-sekretar@mail.ru



Подпись доктора медицинских наук, профессора Козель Юлии Юрьевны
заверяю:

Ученый секретарь

ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России

доктор биологических наук, профессор



Дженкова Елена Алексеевна

«14» февраля 2024 г.

СВЕДЕНИЯ

об официальном оппоненте

по диссертации 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 пифра специальности, по которой защищена диссертация)	Ученое звание (по специальности или по кафедре)	Основные работы
1.	Козель Юлия Юрьевна	1973, Российская Федерация	главный специалист по детской онкологии Министерства здравоохранения Ростовской области, заведующая отделением детской онкологии федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии»	Доктор медицинских наук 14.01.12 – Онкология	Профессор по научной специальности «Онкология»	1. Козель Ю.Ю., Юрченко Д.Ю., Ульянова Е.П., Сагакинц А.Б., Мкртчян Г.А., Пак Е.Е., Дмитриева В.В., Старжецкая М.В., Козюк О.В., Бестагова А.И., Поповян О.П., Коваленко В.А., Куштова Л.Б. Оценка экспрессии маркеров ММР-2, ММР-9, фибронектина как предикторов прогрессии заболевания в ткани первичной опухоли локализованных и генерализованных форм саркомы Юинга у детей и подростков // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2023. -том 102, № 3, с. 33-40. 2. Гуськова Н.К., Селютина О.Н., Лысенко И.Б., Козель Ю.Ю., Козюк

		<p>Министерства здравоохранения Российской Федерации 344037, г. Ростов-на- Дону, ул. 14-я линия, 63; +7 (863) 3000 200, доб. 235; onco-sekretar@mail.ru</p>		<p>О.В., Дмитриева В.В., Баранenkova М.А., Ноздричева А.С. Особенности диагностики отсрого мегакариобластного лейкоза у ребенка с синдромом Дауна // Онкогематология. - 2023. -Т. 18. № 1. с. 31-38. 3. Рогова Т.С., Сахун П.Г., Вошедский В.И., Власов С.Г., Козель Ю.Ю., Дмитриева В.В., Козюк О.В., Асланян К.С., Васильева Е.В. Постлучевые осложнения у детей с острым лимфобластным лейкозом, прошедших курс краниального облучения // Южно- Российский онкологический журнал. - 2022. Т. 3. № 2. С. 22-30. 4. Кузнецов С.А., Колесников Е.Н., Шевченко А.Н., Козель Ю.Ю., Мкртчян Г.А., Старжецкая М.В., Беспалова А.И., Пак Е.Е., Юрченко Д.Ю., Поповян О.П. Хирургическое лечение нейробластом забрюшинной локализации у детей Опыт клиники // Южно-Российский онкологический журн. – 2022. - том 3, № 1, с. 22-30. 5. Юрченко Д.Ю., Кузнецов С.А., Козель Ю.Ю., Францияни Е.М., Мкртчян Г.А., Пак Е.Е., Старжецкая М.В., Беспалова А.И., Поповян О.П., Козюк О.В., Дмитриева В.В. Опыт ведения больных саркомой Юингта</p>
--	--	---	--	--

					<p>детского и подросткового возраста в условиях детского онкологического отделения ФГБУ «НМИЦ Онкологии» Минздрава России // Российский журнал детской гематологии и онкологии. - 2021. - Т. 8. № 2. С. 26-34.</p> <p>6. Максимова Н.А., Козель Ю.Ю., Ильченко М.Г., Мкртчян Г.А. Возможности ультразвуковой диагностики опухолей малого таза у детей // Южно-Российский онкологический журнал. - 2020. - Т. 1. № 2. С. 13-21.</p>
--	--	--	--	--	--

Не являюсь членом экспертного совета ВАК. На обработку персональных данных согласна.

главный специалист по детской онкологии МЗ РО,

заведующая отделением детской онкологии

ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России

доктор медицинских наук, профессор

Подпись д.м.н. профессора Козель Юлии Юрьевны удостоверяю:

Ученый секретарь ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России,

доктор биологических наук, профессор

14 февраля 2022



Дженкова Елена Алексеевна



Козель Юлия Юрьевна

