

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора Ильенко Лидии Ивановны 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

1. Актуальность темы исследования

Диссертационная работа Шаманской Т.В. посвящена актуальной проблеме в детской онкологии – изучению характера заболевания и ведению пациентов с нейробластомой (НБ). Нейробластома (НБ) занимает значительный удельный вес в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями у детей, уступая место лишь гемобластозам и опухолям центральной нервной системы. Пик заболеваемости НБ приходится на детей раннего возраста, что подчеркивает сложность ведения этой популяции больных. Половину всех случаев заболевания составляют пациенты группы высокого риска. Обычно для них характерно превалирование метастатической формы заболевания и его неблагоприятное течение с высоким риском развития рецидива/прогрессии. Информированность о клинических проявлениях НБ и своевременное выполнение всего комплекса обследования помогают в ранней диагностике заболевания, определении характера распространенности опухолевого процесса, выделении прогностических маркеров и своевременному началу специфического лечения. Современные протоколы терапии НБ группы высокого риска включают полихимиотерапию, хирургическое лечение, трансплантацию периферических стволовых клеток, лучевую терапию. Однако, несмотря на общие подходы к лечению детей с НБ группы высокого риска в различных международных исследованиях, остаются нерешенными вопросы о выборе оптимального режима индукционной химиотерапии, подхода к ведению пациентов с первично-рефрактерным течением заболевания, выбором оптимальных сроков и объема хирургического вмешательства и лучевой терапии.

Несмотря на такой многокомпонентный подход в лечении, только при использовании стандартных методов терапии в группе высокого риска, показатели выживаемости оставались на крайне низких значениях и не превышали 20% для детей с 4 стадией заболевания, особенно в сочетании с выявлением амплификации гена *MYCN*. Поэтому разработка оптимального терапевтического плана и внедрение новых методов лечения, например, таких как иммунотерапия моноклональными антителами, является важной задачей в детской онкологии.

Все это обуславливает актуальность темы диссертационной работы, которая ориентирована на решение научной задачи, направленной на улучшение результатов терапии пациентов с НБ группы высокого риска путем разработки нового протокола лечения с использованием инновационных технологий.

2. Научная новизна, теоретическая и практическая значимость в диссертации

Автором впервые в РФ на большой когорте пациентов с НБ группы высокого риска были изучены основные опухолевые характеристики и их влияние на выживаемость, что позволяет в дальнейшем выделить подгруппы больных, имеющих наиболее благоприятный прогноз с возможностью отказа выполнения некоторых высокотоксичных методов лечения, а именно, высокодозной химиотерапии и ТГСК. Это позволит не только сохранить высокие показатели общей и бессобытийной выживаемости, но и снизить частоту отдаленных побочных эффектов терапии, что крайне важно когда мы говорим о лечении детей раннего возраста.

В работе проведен детальный анализ основных элементов терапевтического протокола при лечении детей с НБ группы высокого риска. Первым и важным элементом этой схемы лечения является индукционная терапия. Автором была показана выполнимость этого этапа в рамках проведенного исследования, а также подходы к ведению больных имеющих неудовлетворительный ответ на индукционную терапию. Было показано, что лучший ответ на индукционный этап

лечения приводит к увеличению бессобытийной и общей выживаемости. Это было доказано не только результатами собственного исследования, но данными мета-анализа международных работ.

Продемонстрированная в работе эффективность нового режима высокодозной химиотерапии на основе комбинации треосульфана и мелфалана и более низкие показатели летальной токсичности, позволяют его широко рекомендовать для внедрения в клиническую практику. Кроме того, впервые в РФ описаны подходы к новому инновационному методу в лечении детей с НБ группы высокого риска – иммунотерапии. Моноклональные антитела в лечение НБ вошли в широкую клиническую практику относительно недавно и привели к увеличению выживаемости на 10-15%. Детально проанализированные в работе токсичность и переносимость иммунотерапии, а также эффективность, позволяют ее рекомендовать для широкого применения в клинической практике и возможность выполнения в региональных специализированных онкологических отделениях.

На большой группе больных с НБ высокого риска проанализированы элементы локального контроля. Автором проведена оценка влияния объема хирургического удаления первичной опухоли на прогноз заболевания. Результатом этого анализа, стали рекомендации по возможности отказа от радикального удаления опухоли в случае ее сложного анатомического расположения и высокого риска операционных осложнений, без ухудшения показателей выживаемости. А более широкое использование лучевой терапии позволяет снизить риска развития локальных рецидивов заболевания.

В своей работе автор подчеркивает возможность межцентрового взаимодействия между специализированными лечебными учреждениями в лечении пациентов группы высокого, что при налаженной кооперированной работе позволяет сохранить приемлемые результаты терапии.

3. Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций

Автором проведен углубленный анализ литературных данных по выбранной тематике, мета-анализ по оценке прогностического влияния ответа на индукционного этапа терапии, который включил 12 международных публикаций и 3421 больных и выполнен в соответствии с рекомендациями Кокрановского сообщества по предпочтительным элементам отчетности для систематических обзоров и мета-анализов (PRISMA). При проведении систематического обзора и мета-анализа были определены четкие критерии включения, проведен статистический анализ и оценка качества доказательств.

Достоверность, полученных в результате проведения диссертационной работы данных, основана включении большого количества больных в исследование (220 детей с НБ группы высокого риска), тщательном анализе всех терапевтических элементов протокола и применении методов статистики для проведения однофакторного и многофакторного анализа.

Выводы диссертационной работы соответствуют поставленным целям. Сформулированы пять положений, выносимые на защиту, которые полностью раскрывают тематику и результаты исследования по анализу внедрения модифицированного протокола для лечения пациентов с НБ группы высокого риска с использованием современных методов терапии.

4. Оценка оформления диссертации, автореферата и завершенности работы

Диссертация Шаманской Т.В. оформлена в соответствии с текущими требованиями и изложена на 314 печатных страницах. Результаты исследования для больше наглядности проиллюстрированы 85 рисунками и 93 таблицами. Работа состоит из литературного обзора, материалов и методов исследования, собственных результатов, обсуждения полученных данных и выводов исследования. Список литературы состоит из 25 отечественных и 259 зарубежных литературных источников.

Во введении диссертации четко изложена актуальность исследования, научная новизна и практическая значимость, четко сформулированы цель и задачи исследования.

В обзоре литературы представлены современные подходы к лечению пациентов с НБ группы высокого риска, которые основаны на концепциях трех крупных международных групп: американской, европейской и немецкой. За основу лечения больных в представленной диссертационной работе принят протокол немецкой группы GPOH NB-2004. В литературном обзоре последовательно описаны подходы к индукционному режиму в различных исследованиях, хирургическому лечению, высокодозной химиотерапии и трансплантации, лучевой терапии. Так же представлены данные и относительно новых методов лечения НБ группы высокого риска: радиоизотопной терапии ^{131}I -МЙБГ и иммунотерапии GD2-направленными антителами. Представлено описание прогностических факторов в группе высокого риска по результатам международных исследований. Так же продемонстрированы показатели бессобытийной и общей выживаемости, полученных в крупных международных и российских исследованиях.

В главе «Материалы и методы исследования» представлены критерии включения в исследования и стратификации в группу высокого риска, подробно описаны все этапы терапии: индукционный этап, консолидация и постконсолидация. Указаны отличия в используемом протоколе лечения от оригинального протокола GPOH NB-2004. Определены основные характеристики событий: ответ на терапию, рецидив/прогрессия. Описаны статистические методы, используемые для оценки данных, а также методология проведения мета-анализа.

В главе «Результаты» автор представил общую характеристику больных, включенных в исследование, с оценкой прогностического значения, возраста, локализации первичной опухоли и метастазов, стадии заболевания и молекулярно-генетического профиля опухоли. Отдельное внимание диссертант уделил клинической презентации заболевания, подчеркнув, что большинство

больных в дебюте заболевания имело клиническую симптоматику, которая в 40% случаев носила неспецифический характер. Интересным является указание на выявление у двух больных паранеопластического синдрома – синдрома опсоклонус-миоклонус, что является редкостью для пациентов с НБ группы высокого риска. Представленные клинические данные имеют большое значение для педиатрической практике, что может способствовать своевременной постановке диагноза.

В дальнейшем в главе подробно представлены основные терапевтические элементы. Представлены результаты интенсификации индукционного этапа терапии для пациентов с неудовлетворительным ответом при использовании двух химиотерапевтических режимов (режим N8 и иринотекан/темозоломид). Показано, что часть неблагоприятных событий в виде прогрессии заболевания может развиваться уже на этапе индукционного лечения и прогноз для этих детей крайне неблагоприятный. В работе описаны подходы к хирургическому лечению, как на первичном этапе в момент поставки диагноза, так и отсрочено на фоне проведения индукционной терапии. Подчеркнуто, что у части больных при сложном анатомическом расположении опухоли хирургическая операция может быть выполнена после этапа высокодозной ПХТ и ауто-ТГСК. Инновационным являются результаты применения нового режима высокодозной химиотерапии на основе комбинации треосульфана и мелфалана, а также оценка токсичности и эффективности иммунотерапии моноклональными антителами. Завершает главу автор общими результатами лечения группы высокого риска, полученными в исследовании, с характеристикой сроков и характера развития неблагоприятных событий (прогрессии/рецидива). Прогностическая оценка клинических данных и терапевтический опций проведена автором с использованием однофакторного и много факторного анализа.

В обсуждение детально проанализированы полученные результаты и проведено сравнение с литературными данными из других исследований.

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

Практические рекомендации соответствуют полученным в исследовании результатам.

Автореферат отражает основные положения диссертационной работы.

5. Значимость результатов работы для науки и практики

Проведенное диссертантом исследование имеет большое научное и практическое значение. Описание клинической презентации заболевания и основных характеристик опухоли, локализации метастазов, может использоваться не только в практике врачей детских онкологов, но и педиатров. Выделение подгруппы благоприятного прогноза, позволит в последующих исследованиях снизить для них объем терапии и риск развития тяжелых побочных эффектов лечения. Комплексно, как с помощью собственных данных, так и результатов мета-анализа, доказано прогностическое значение ответа на индукционный этап терапии на выживаемость, что ложится в основу введения новых методов лечения, именно, на данном этапе терапии. Сформулированные подходы к локальному контролю, позволяют рекомендовать выполнение хирургических операций для улучшения результатов терапии всем пациентам с НБ группы высокого риса, но с возможным отказом от радикального удаления при сложном анатомическом расположении опухоли, и более широкое внедрение лучевой терапии.

Продемонстрированная автором приемлемая токсичность и эффективность иммунотерапии, делает ее обязательной терапевтической опцией на этапе постконсолидационной терапии с возможностью выполнения в региональный специализированных отделениях.

6. Подтверждение опубликования основных результатов диссертации в научных изданиях

По теме диссертации опубликовано 43 научные работы, из них 29 статей в центральных медицинских журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования РФ, а также 5 статей

в зарубежных журналах. Основные результаты работы докладывались на российских и международных научно-практических конференциях.

Принципиальных замечаний по работе нет.

Проведенное настоящее исследование имеет большое научное и практическое значение не только для онкологии, но и для организации здравоохранения и особенно педиатрии. По результатам диссертации необходимо подготовить методическое пособие для врачей амбулаторного звена по вопросу ранней диагностики опухолей у детей разного возраста, особенно у пациентов первого года жизни.

Дальнейшее развитие детей перенесших сложную терапию по поводу онкологических заболеваний представляет самостоятельный интерес, а также может быть представлено в отдельном руководстве для врачей онкологов и педиатров по их дальнейшему наблюдению (профилактики и реабилитации).

Заключение

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 законченной научно-квалификационной работой, содержащих решение актуальных научных проблем в лечение больных с НБ группы высокого риска, основанных за разработке прогностических критериев и внедрении новых методов терапии.

По актуальности, научной и практической значимости, объему проведенных исследований, объему публикаций исследований в рецензируемых изданиях и личному вкладу автора диссертационная работа Шаманской Т.В. соответствует критериям п. 9, п.10, п.11 «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:

декан педиатрического факультета,
заведующий кафедрой госпитальной педиатрии № 2 ПФ
ФГАОУ ВО "РНИМУ имени Н.И. Пирогова"
Минздрава России
д.м.н., профессор

Ильенко Лидия Ивановна

Подпись д.м.н., профессора Ильенко Лидии Ивановны заверяю:

Ученый секретарь
ФГАОУ ВО "РНИМУ имени Н.И. Пирогова"
Минздрава России
к.м.н., доцент



Демина Ольга Михайловна

«16» апреля 2024

Почтовый адрес места работы:

ФГАОУ ВО "РНИМУ имени Н.И. Пирогова"
Минздрава России 117997, Российская Федерация,
г. Москва, ул. Островитянова д. 1

Сайт учреждения: <https://rsmu.ru/>

Телефон: +7 (495) 434-22-66 доб. 50-00

СВЕДЕНИЯ

об официальном оппоненте

по защите диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук Шаманской Татьяны Викторовны на тему «Оптимизация терапии нейроblastомы 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

№	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.	Ильенко Лилия Ивановна	1951, Российская Федерация	Декан педиатрического факультета, заведующий кафедрой госпитальной педиатрии №2 ФГАОВ ВО "Российского национального исследовательского Медицинского Университета им. Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения РФ	Доктор медицинских наук Докторская диссертация по специальности – шифр – специальность 14.00.09, 14.00.01	Профессор	3.1.6 Онкология, лучевая терапия 3.1.21 Педиатрия	– 1. Богданова С.В., Ильенко Л.И., Гарашенко Т.И., Гуреев А.Н. Нужна ли онкологу педиатрия. А педиатру онкология? // Российский вестник перинатологии и педиатрии. - 2022. - Т. 67. № 4. С. 172-173. 2. Наумова А.С., Тиганова О.А., Ильенко Л.И., Лаврухин Д.Б., Кондратчик К.Л., Байбак О.И., Бронин Г.О., Мальцева М.А., Махмудова Г.Н., Махортых Т.Ж., Муторова О.Ю., Непокульчицкая Н.В., Сапелкина Т.С., Томилин И.Я., Фукс О.Ю., Шершакова Е.А. Результаты терапии лимфомы

						<p>Ходжкина у детей и подростков с использованием протокола ГРОН-НД-2003 в ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы» // Российский журнал детской гематологии и онкологии. - 2020. - Т. 7. № 1. С. 31-40.</p> <p>3. Наумова А.С., Тиганова О.А., Ильенко Л.И., Кондратчик К.Л., Шершакоева Е.А. // Трудности диагностики лимфомы Ходжкина у подростка 14 лет // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. - 2019. - Т. 98. № 5. С. 247-252.</p>
--	--	--	--	--	--	--

Декан педиатрического факультета,
 заведующий кафедрой госпитальной педиатрии №2
 ФГАОУ ВО "Российский Национальный
 Исследовательский Медицинский Университет им. Н.И. Пирогова"
 Министерства здравоохранения РФ
 Д.М.Н., профессор

Подпись Д.М.Н., профессора Ильенко Лидии Ивановны удостоверяю

Ученый секретарь
 К.М.Н., доцент

16 февраля 2024



[Handwritten signature]

Ильенко Лидия Ивановна

Демина Ольга Михайловна