

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 21.1.025.01, СОЗДАННОГО НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО БЮДЖЕТНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ «НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР ДЕТСКОЙ ГЕМАТОЛОГИИ, ОНКОЛОГИИ И ИММУНОЛОГИИ ИМЕНИ ДМИТРИЯ РОГАЧЕВА» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ, ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ ДОКТОРА МЕДИЦИНСКИХ НАУК

аттестационное дело № _____

Решение диссертационного совета от 14 марта 2024 года № 1
о присуждении Шаманской Татьяне Викторовне, гражданке Российской Федерации, ученой степени доктора медицинских наук по специальностям: 3.1.6 – Онкология, лучевая терапия; 3.1.21 – Педиатрия.

Диссертационная работа «Оптимизация терапии нейробластомы группы высокого риска у детей и подростков» по специальностям 3.1.6 - Онкология, лучевая терапия; 3.1.21 – Педиатрия в виде рукописи принята к защите 12 декабря 2023 года (протокол № 28) диссертационным советом 21.1.025.01 (Д 208.050.02), созданным на базе федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ГСП-7, 117997, г. Москва, улица Саморы Машела, д. 1) приказ Минобрнауки от 24 мая 2017 г. №508/нк (приказ от 24 сентября 2021 г. №974/нк , от 07 декабря 2022 № 1700/нк об изменении состава).

Соискатель Шаманская Татьяна Викторовна, 1972 года рождения, в 1996 году окончила педиатрический факультет Крымского медицинского института им. С.Г. Георгиевского по специальности «Педиатрия». Диссертацию на соискание ученой степени кандидата медицинских наук на тему «Дескриптивная эпидемиология гемобластозов у детей и подростков в Московской области» по

специальностям 14 00 09 - Педиатрия 14 00.29 - Гематология и переливание крови защитила в 2005 году.

Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук выполнена на базе ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Министерства Здравоохранения Российской Федерации. В период выполнения диссертации соискатель работала в 2010-2015 гг. в должности старшего научного сотрудника, в 2015-2020 гг. в должности ученого секретаря Института онкологии, радиологии и ядерной медицины, с 2020 года по настоящее время - в должности заведующей отделом изучения эмбриональных опухолей ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Министерства Здравоохранения Российской Федерации.

Научные консультанты:

Новичкова Галина Анатольевна – доктор медицинских наук, генеральный директор ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Министерства Здравоохранения Российской Федерации.

Румянцев Александр Григорьевич - академик РАН, профессор, доктор медицинских наук, научный руководитель ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Министерства Здравоохранения Российской Федерации.

Официальные оппоненты:

Шароев Тимур Ахмедович - доктор медицинских наук, профессор, руководитель научного отдела Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям имени В.Ф. Войно-Ясенецкого» Департамента здравоохранения города Москвы.

Козель Юлия Юрьевна - доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела детской онкологии, заведующая отделением детской онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии» г. Ростов-на-Дону, Министерства Здравоохранения Российской Федерации.

Ильенко Лидия Ивановна - доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач Российской Федерации, декан педиатрического факультета, заведующая кафедрой госпитальной педиатрии №2 педиатрического факультета

ФГАОУ ВО "Российский Национальный Исследовательский Медицинский Университет им. Н.И. Пирогова" Министерства Здравоохранения Российской Федерации.

Оппоненты дали положительные отзывы о диссертационной работе. В отзывах указано, что диссертация является завершенной научно-квалификационной работой, в которой решена важная научная проблема, актуальная для детской онкологии - лечение пациентов с нейробластомой группы высокого риска. Отмечено, что проведена оптимизация терапевтического протокола для пациентов с нейробластомой группы высокого риска на основе оценки ответа на индукционный этап терапии и внедрения новых терапевтических элементов. Показано, что лучший ответ на индукционную терапию приводит к увеличению выживаемости, продемонстрированы подходы к интенсификации данного этапа терапии при неудовлетворительном ответе. Внедрен новый режим высокодозной химиотерапии перед аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) на основе комбинации треосульфана и мелфалана, позволивший сохранить ожидаемые показатели выживаемости при снижении трансплантационной летальности. Показана роль локального контроля в лечении пациентов с нейробластомой группы высокого риска с рекомендациями по выполнению хирургического удаления первичной опухоли в максимально радикальном объеме, но с сохранением всех жизненно важных структур (почки, магистральные сосуды). Так же продемонстрирована роль лучевой терапии в увеличении показателей выживаемости при снижении риска развития локальных рецидивов, что позволяет более широко рекомендовать использование данного метода терапии у пациентов с нейробластомой группы высокого риска. Разработаны подходы к этапу постконсолидационной терапии с внедрением иммунотерапии GD2-направленными моноклональными антителами для пациентов с удовлетворительным ответом на индукционный этап терапии. Выполненный сравнительный анализ основных клинических параметров позволил выделить подгруппы пациентов с более благоприятным прогнозом,

нуждающихся в снижении интенсивности терапии с отказом от проведения высокодозной химиотерапии и ауто-ТГСК.

В отзывах оппонентов указано, что результаты диссертации основаны на собственном репрезентативном уникальном материале, включающем анализ 220 пациентов с нейробластомой группы высокого риска и длительным периодом наблюдения. Достоверность и обоснованность выводов, представленных в работе, не вызывает сомнений, исходя из большого объема выполненных исследований, применения методов современной статистики для анализа данных, а также результатах мета-анализа проведенного в соответствии с необходимыми требованиями. Практические рекомендации основаны на полученных данных и четко сформулированы. Результаты работы имеют несомненный научный и практический интерес.

Отмечено, что по своей актуальности, новизне и научно-практической значимости диссертационная работа полностью соответствует критериям пунктов 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 (с изменениями и дополнениями) «О порядке присуждения ученых степеней», предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук.

Выбор официальных оппонентов обосновывается тем, что доктор медицинских наук, профессор Шароев Тимур Ахмедович, доктор медицинских наук, профессор Козель Юлия Юрьевна, доктор медицинских, профессор Ильенко Лидия Ивановна являются ведущими специалистами в области детской онкологии и педиатрии. Они возглавляют профильные подразделения и кафедру, известны своими публикациями, близкими к теме настоящей диссертационной работы. Официальные оппоненты дали свое письменное согласие.

Ведущая организация: Научно-исследовательский институт детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова в своём положительном отзыве, составленном доктором медицинских наук, профессором, заместителем директора по трансплантации

Зубаровской Людмилой Степановной, доктором медицинских наук, заведующим кафедрой онкологии факультета послевузовского образования Захаренко Александром Анатольевичем отметили: впервые в Российской Федерации на большой когорте пациентов с нейробластомой группы высокого риска была проведена оценка клинической симптоматики в дебюте заболевания и определено прогностическое значение клинических и молекулярно-генетических параметров. Детально проанализированы все элементы оптимизированного терапевтического протокола. В ходе работы показаны подходы к интенсификации индукционного режима для пациентов с неудовлетворительным ответом с использованием двух химиотерапевтических режимов на основе применения ингибиторов топоизомеразы I типа (топотекан и иринотекан). У пациентов с нейробластомой группы высокого риска были доказаны преимущества применения новых методов терапии, таких как иммунотерапия анти-GD2 моноклональными антителами на этапе постконсолидационного лечения с оценкой переносимости и токсичности данного вида терапии. Результаты проведенного исследования и данные мета-анализа показали, что достижение полного и очень хорошего частичного ответа на индукционный этап терапии приводит к улучшению выживаемости. Оценка роли локального контроля, продемонстрировала важность хирургического удаления первичной опухоли при допустимом сохранении остаточного компонента опухоли в случае ее сложного анатомического расположения, а также лучшие показатели выживаемости при проведении лучевой терапии.

Впервые в Российской Федерации на большой группе пациентов с нейробластомой высокого риска был проведен всесторонний, углубленный анализ с оценкой клинико-молекулярных характеристик заболевания, их прогностического значения, а также оценкой показателей эффективности терапии, в частности долгосрочной выживаемости.

Таким образом, диссертационная работа Шаманской Т.В. по своей актуальности, научной новизне и практической значимости соответствует критериям, удовлетворяющим требованиям пунктов 4,5,7,10 паспорта

специальности 3.1.6 Онкология, лучевая терапия и пункту 3 паспорта специальности 3.1.21-Педиатрия, раздела II пунктов 9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденному Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук.

Отзыв утверждён проректором по научной работе ФГБОУ ВО ПСПбМУ им. акад. И.П. Павлова Министерства Здравоохранения Российской Федерации, академиком РАН, доктором медицинских наук, профессором Полушиным Ю.С. Выбор ведущей организации обосновывается тем, что ФГБОУ ВО ПСПбМУ им. акад. И.П. Павлова Министерства Здравоохранения Российской Федерации известен своими исследованиями и публикациями близкими по теме диссертации.

Основные научные положения, изложенные в диссертации и выносимые на защиту, **опубликованы** в 43 научных работах, из которых - 29 статей в журналах, включенных в перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные результаты диссертации на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук.

Общий объем публикаций 347 страниц (русские), авторский вклад 91%. Во всех вышеуказанных работах отмечается высокая степень личного участия автора: разработка и ведение базы данных пациентов с проспективной регистрацией случаев и катamnестическим наблюдением, разработка дизайна исследований, формулировка их целей и задач, сбор и анализ, полученного материала, изучение и детальный анализ литературных данных, формулировка выводов и практических рекомендаций.

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

1. Опухоли симпатической нервной системы: подходы к дифференциальной диагностике при локализации опухоли в забрюшинном пространстве / Т.В. Шаманская, Д.Ю. Качанов, Г.М.

- Муфтахова, Р.А. Моисеенко, А.Ю. Усычкина, С.Р. Талыпов, Г.В. Терещенко, Г.А. Новичкова, С.Р. Варфоломеева // Вопросы практической педиатрии. - 2014. - Т. 9. - №3. - С. 66-72.
2. Результаты мобилизации, афереза и аутореинфузии гемопоэтических стволовых клеток у детей с нейробластомой: роль мониторинга количества CD34+ клеток в периферической крови // Е.Е. Курникова, И.Б. Кумукова, И.В. Гуз, Р.Д. Хисматуллина, Т.В. Шаманская, М.С. Фадеева, С.Ю. Глушкова, В.В. Бриллиантова, С.Р. Варфоломеева, П.Е. Трахтман // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2017. – Т. 16.- №1. – С. 28-39.
 3. Легочные метастазы при нейробластоме у детей. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии / Т.В. Шаманская, Д.Ю. Качанов, В.И. Лихоткина, Г.В. Терещенко, Е.С. Терновская, А.П. Щербаков, Ю.Н. Ликарь, В.Ю. Роцин, Ю.В. Ольшанская, А.Н. Казакова, С.Р. Варфоломеева // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. - 2018. - Т. 17.- № 2. - С. 92-102.
 4. Интенсификация индукционной терапии у пациентов с нейробластомой группы высокого риска с плохим ответом на индукционную терапию: опыт НМИЦ ДГОИ им. Дм. Рогачева / Т.В. Шаманская, Д.Ю. Качанов, А.В. Думачева, М.В.Телешова, Д.В. Шевцов, Т.В. Сергеева, А.М. Сулейманова, Р.А. Моисеенко, Ю.Н. Ликарь, Кайлаш, С.Р. Варфоломеева // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2019. - №4. – С. 19-28.
 5. Фармакокинетика 13-цис-ретиноевой кислоты у пациентов с нейробластомой группы высокого риска / Е.А. Литвин, Д.Т. Уталиева, Д.Ю. Качанов, А.В. Пшонкин, М.Я. Ядгаров, Т.В. Шаманская // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. - 2020. - Т. 19. - № 4. - С. 20-31.

6. Офтальмологическая токсичность анти-GD2 иммунотерапии (динутуксимаб бета) у пациента с нейробластомой группы высокого риска: описание клинического наблюдения и обзор литературы / Н.А. Андреева, Е.О. Бездольнова, Д.Ю. Качанов, А.Б. Смирнова, М.В. Телешова, Д.Т. Уталиева, И.Г. Хамин, Т.В. Шаманская // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. - 2021. - Т. 100. - № 3. - С. 248-257.
7. Оценка влияния ответа на индукционный этап терапии у пациентов с нейробластомой группы высокого риска на бессобытийную и общую выживаемость: систематический обзор и метаанализ / Т.В. Шаманская, Д.Ю. Качанов, М.Я. Ядгаров // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2022. – Т. 21. - № 2. С. 141-156.
8. Нейробластома 1-й стадии с амплификацией гена *MYCN*: результаты ретроспективного мультицентрового исследования / М.Б. Белогурова, Т.В. Котлярова, Д.Ю. Качанов, Л.Г. Фечина, А.Н. Зайчиков, Е.С. Митрофанова, А.С. Слинин, Т.В. Шаманская // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. - 2022. – Т.21. - № 4. – С. 45-52.
9. Результаты терапии пациентов с нейробластомой группы высокого риска: опыт НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева / Т.В. Шаманская, С.Р. Варфоломеева, Д.Ю. Качанов, Р.А. Моисеенко, М.В. Телешова, Д.М. Коновалов, В.Ю. Роцин, А.Н. Казакова, Л.В. Земцова, А.Е. Друй, М.Я. Ядгаров, Г.В. Терещенко, А.П. Щербаков, Ю.Н. Ликарь, М.Н. Сухов, Н.С. Грачев, Д.Г. Ахаладзе, М.А. Масчан, А.В. Нечеснюк, А.В. Пшонкин, Е.Е. Курникова, Е.В. Скоробогатова, Л.А. Хачатрян, Д.К. Фомин, А.А. Масчан, А.Г. Румянцев, Г.А. Новичкова // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии.-2023. – Т.22. - № 2. – С. 65-91.

На автореферат диссертации поступили отзывы:

Пролесковской Инны Витальевны – кандидата медицинских наук, главного внештатного детского онкогематолога Министерства здравоохранения Республики Беларусь, заместителя директора по клинике ГУ «Республиканского научно-практического центра детской онкологии, гематологии и иммунологии»;

Солнцевой Анжелики Викторовны – доктора медицинских наук, профессора, директора ГУ «Республиканского научно-практического центра детской онкологии, гематологии и иммунологии»;

Кубирова Максима Сергеевича – кандидата медицинских наук, заведующего онкологическим отделением ГБУЗ «Морозовской детской городской клинической больнице Департамента здравоохранения города Москвы»;

Фечиной Ларисы Геннадьевны – кандидата медицинских наук, заслуженного врача Российской Федерации, заместителя главного врача по онкологии и гематологии автономной медицинской организации Свердловской области «Областной детской клинической больницы»;

Белогуровой Маргариты Борисовны – доктора медицинских наук, профессора, заведующей отделением химиотерапии (противоопухолевой лекарственной терапии) и комбинированного лечения опухолей у детей Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Санкт-Петербургского клинического научно-практического центра специализированных видов медицинской помощи (онкологической) им. Н.П. Напалкова.

Отзывы положительные, без критических замечаний. В отзывах отмечена актуальность выбранной темы, обоснованность сформулированных выводов и рекомендаций, подчеркнута важное научно-практическое значение полученных результатов. Содержание автореферата полностью отражает основные положения диссертации.

Отмечено, что проведение анализа влияния клинических и молекулярно-генетических параметров нейробластомы в группе высокого риска позволяет выделить подгруппы больных с более благоприятным прогнозом для

деэскалации терапии и возможным отказом от высокодозной химиотерапии и ауто-ТГСК. На основе анализа собственных данных и результатах метаанализа продемонстрировано влияние лучшего ответа на индукционную терапию на повышение показателей выживаемости, представлены результаты интенсификации индукционного этапа терапии для пациентов с неудовлетворительным ответом. Впервые были показаны результаты применения нового режима высокодозной химиотерапии на основе комбинации треосульфана и мелфалана, что приводит к снижению трансплантационной летальности при сохранении ожидаемых показателей выживаемости. Подробно представлены подходы к локальному контролю в лечении больных с нейробластомой группы высокого риска с акцентом на важность выполнения хирургического удаления первичной опухоли в максимально радикальном, но и максимально безопасном объеме, и влияние лучевой терапии на снижение риска развития локальных рецидивов и повышения показателей общей и бессобытийной выживаемости. Проведен анализ переносимости и токсичности иммунотерапии моноклональными антителами, проводимой на этапе постконсолидационного лечения, и доказан вклад данного вида терапии в повышение показателей бессобытийной выживаемости.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

- **разработана** риск-адаптированная программа терапии пациентов с нейробластомой группы высокого риска на основе интенсификации индукционного этапа лечения для пациентов с неудовлетворительным ответом и внедрения нового режима высокодозной химиотерапии, радиоизотопной терапии и иммунотерапии моноклональными антителами;
- **доказано**, что ответ на индукционный этап терапии является важным прогностическим маркером, влияющим на бессобытийную и общую выживаемость, выполнение хирургического удаления первичной опухоли и проведение лучевой терапии являются важными элементами локального контроля. Новый режим высокодозной химиотерапии на основе комбинации треосульфана и мелфалана позволяет сохранить результаты терапии при

снижении трансплантационной летальности. Внедрение иммунотерапии моноклональными антителами сопряжено с развитием прогнозируемой токсичности и улучшением выживаемости;

- **предложены** подходы к интенсификации индукционного этапа терапии для пациентов с неудовлетворительным ответом на основе применения ингибиторов топоизомеразы I типа (топотекан, иринотекан), выполнению хирургического удаления первичной опухоли с допустимым сохранением макроскопически остаточной опухоли при сложном анатомическом расположении, использованию режима тресульфан/ мелфалан в качестве базового режима высокодозной терапии, более широкому применению лучевой терапии на ложе первичной опухоли и внедрению иммунотерапии на этапе постконсолидационного лечения;

- **доказана** возможность проведения терапии пациентов с нейробластомой группы высокого риска на основе многоцентрового взаимодействия с проведением этапов высокотехнологичной медицинской помощи (сложных хирургических вмешательств, высокодозной химиотерапии и ауто-ТГСК, радиоизотопной терапии) в национальных/федеральных клиниках;

- **показано**, что разработанная стратегия лечения пациентов с нейробластомой группы высокого риска позволяет достигнуть 5-летней бессобытийной выживаемости равной 32,5% и 5-летней общей выживаемости 48,9%;

- **введены** предложения по уточнению критериев выделения группы высокого риска с возможностью деэскалации терапии у пациентов с 1 стадией нейробластомы с наличием амплификации гена *MYCN* и пациентов с 4 стадией заболевания в возрасте 12-18 месяцев без амплификации гена *MYCN*; по оптимизации оценки ответа на терапию с использованием полуколичественного метода Curie Score при приведении диагностической сцинтиграфии с ¹²³I-МЙБГ.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

- **доказано**, что проведение многокомпонентной специфической терапии пациентов с нейробластомой группы высокого риска, основанной на выделении трех основных этапов с оптимизацией каждого из элементов лечения и

внедрения новых методов терапии с принципиально отличным механизмом противоопухолевого воздействия (радиоизотопная терапия, GD2-направленная иммунотерапия моноклональными антителами), позволяет улучшить показатели бессобытийной и общей выживаемости;

- **применительно к проблематике диссертации результативно использован** комплекс существующих клинических и молекулярно-генетических характеристик опухоли, ответа на индукционный этап терапии, в том числе с использованием полуколичественного метода по данным сцинтиграфии с ¹²³I-МЙБГ (Curie Score); статистические методы анализа;

- **изложены** аспекты, касающиеся клинической презентации заболевания, сроков установления диагноза и начала терапии, клинические характеристики опухоли и молекулярно-генетический профиль, этапы лечения пациентов с нейробластомой группы высокого риска (индукционная терапия, консолидация, постконсолидационная терапия), а также сроки развития и характер рецидивов;

- **раскрыто**, что эффективность нового терапевтического протокола у пациентов с нейробластомой группы высокого риска, основана не только на оптимизации системной терапии, включающей интенсификацию индукционного этапа лечения, режима высокодозной терапии и постконсолидационной иммунотерапии, но и на улучшении методов локального контроля (хирургическое лечение и лучевая терапия на ложе первичной опухоли);

- **модернизирован** протокол терапии пациентов с нейробластомой группы высокого риска с интенсификацией индукционного этапа лечения для улучшения ответа перед высокодозной химиотерапией и ауто-ТГСК, более широким внедрением лучевой терапии, в том числе с облучением единичных метастатических очагов, добавлением иммунотерапии GD2-направленными моноклональными антителами на этапе постконсолидационной терапии.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:

- **разработан и внедрен в практику** риск-адаптированный протокол лечения пациентов с нейробластомой группы высокого риска в зависимости от ответа на индукционный этап терапии;

- **определено** при проведении многофакторного анализа, что возраст пациента, количество метастатических компартментов, проведение лучевой и иммунотерапии оказывает влияние на бессобытийную выживаемость, а статус гена *MYCN* и стадия по INSS оказывают влияние на общую выживаемость на всей когорте пациентов; ответ на индукционную терапию важен для улучшения общей выживаемости у пациентов с 4 стадией;

- **созданы** алгоритмы принятия решения при достижении неудовлетворительного ответа на индукционный этап терапии при лечении пациентов с нейробластомой группы высокого риска, выполнении хирургического лечения при сложном анатомическом расположении опухоли и вовлечении сосудов и прилежащих органов, **определены** показания для проведения ¹³¹I-МЙБГ-терапии и иммунотерапии моноклональными антителами.

- **представлены** долгосрочные результаты терапии пациентов с нейробластомой группы высокого риска в рамках модифицированного терапевтического протокола.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

- **теория** построена на известных проверяемых данных, согласуется с опубликованными независимыми данными по теме диссертации;

- **идея базируется** на обобщении передового опыта по лечению пациентов с нейробластомой группы высокого риска;

- **использовано** сравнение результатов, полученных автором в процессе диссертационного исследования и результатов, представленных ранее в работах по лечению пациентов группы высокого риска, а также результатов проведенного мета-анализа литературных данных по оценке влияния ответа на индукционный этап терапии на бессобытийную и общую выживаемость;

- **установлена** тесная взаимосвязь авторских и литературных данных по рассматриваемой тематике, а также их взаимодополняемость;

- **использованы** современные, высокотехнологичные методы клинико-лабораторных исследований, сбора информации и статистической обработки полученных клинических, лабораторных и диагностических данных, позволившие выполнить и представить результаты исследования на высоком научном и методическом уровне.

Личный вклад соискателя состоит:

в формировании цели и задач работы, создании клинического исследовательского протокола, участии в сборе клинических и катамнестических данных, обработке и интерпретации полученных результатов, непосредственном участии в лечении пациентов, апробации и анализе полученных результатов исследования, подготовке публикаций по выполненной работе и представлении результатов исследования на научных конгрессах и конференциях различного уровня.

В рамках дискуссии оппонентами были заданы вопросы

1. Какой объем хирургической резекции первичной опухоли является оптимальным у пациентов с НБЛ группы высокого риска?
2. Каковы перспективы применения GD2-направленной иммунотерапии в детской онкологии, кроме пациентов с нейробластомой?
3. С учетом предложенного протокола интенсификации терапии пациентов с нейробластомой, насколько будет доступным своевременное получение динутуксимаба бета региональными центрами?

Соискатель Шаманская Татьяна Викторовна аргументированно ответила на все задаваемые в ходе заседания вопросы. В ходе дискуссии не возникло вопросов в высокой значимости, актуальности и новизне работы.

Диссертация охватывает основные вопросы поставленной научной проблемы и соответствует критерию внутреннего единства, что подтверждается

