

## ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, заведующей отделением химиотерапии (противоопухолевой лекарственной терапии) и комбинированного лечения опухолей у детей, профессора кафедры педиатрии, МСЭ и реабилитации детей-инвалидов Федерального государственного бюджетного учреждения дополнительного профессионального образования «Санкт-Петербургский институт усовершенствования врачей-экспертов» **Белогуровой Маргариты Борисовны** на диссертационную работу **Казанцева Ильи Викторовича** на тему «Роль трансплантации гемопоэтических стволовых клеток и таргетной терапии в лечении детей с нейробластомой» представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.28 «гематология и переливание крови» и 3.1.6 «онкология, лучевая терапия».

### **Актуальность темы исследования.**

Нейробластома — это первая по частоте детская экстракраниальная солидная опухоль. Несмотря на то, что в группе наблюдения и промежуточного риска долгосрочная бессобытийная выживаемость детей с нейробластомой (НБ) достигает 80-90%, в группе высокого риска результаты значительно хуже и пятилетняя бессобытийная выживаемость не превышает 40% несмотря на применение интенсивных комплексных схем терапии, включающих в себя высокодозную терапию (ВДПХТ) с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК). Отдельной проблемой остается лечение пациентов с первично-резистентными формами и рецидивами заболевания. В отсутствии единого стандарта лечения этой группы пациентов большинство используемых схем терапии позволяют добиться лишь кратковременного ответа. В сложившейся ситуации особенный интерес представляют как стратификация пациентов группы высокого риска, позволяющая выделить подгруппы детей с наименее благоприятным прогнозом, так и разработка методов лечения, основанных на применении таргетной и иммунотерапии, которые потенциально эффективны при химиорезистентных вариантах заболевания. В рассматриваемой диссертационной работе оцениваются факторы риска, оказывающие влияние на эффективность ВДПХТ с ауто-ТГСК. Кроме того, оценивается эффективность комплексных схем лечения, включающих в себя комбинированную химио- и таргетную терапию, а также иммунотерапию на «платформе» аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток от гаплоидентичного донора (гапло-ТГСК).

Таким образом, тема диссертационной работы Казанцева И.В., посвященной изучению роли трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, таргетной терапии и иммунотерапии в лечении детей с нейробластомой является актуальной для современного этапа развития детской онкологии.

#### **Научная новизна основных положений и результатов исследования.**

В рецензируемой диссертационной работе впервые в России описаны эффективность и токсичность режима высокодозной терапии на основе бусульфана и мелфалана у пациентов с НБ, а также подробно охарактеризованы факторы, влияющие на исход ВДПХТ с ауто-ТГСК. Проведено сравнение эффективности режимов химиотерапии и комбинированных режимов, дополнительно включающих в себя таргетную терапию, у пациентов с первично-резистентной формой или рецидивом заболевания. Впервые описана эффективность иммунотерапии на «платформе» гапло-ТГСК, в том числе при использовании режимов профилактики реакции «трансплантат-против-хозяина» на основе посттрансплантационного циклофосфана. Достоверность результатов обеспечивается достаточным размером исследуемой когорты, позволяющей эффективно использовать методы статистической обработки полученных данных.

#### **Практическая значимость работы.**

В диссертационной работе выполнена оценка факторов риска и выделены отдельные факторы, оказывающие влияние на исход ВДПХТ с ауто-ТГСК. Данные клинические факторы позволяют выделить отдельные подгруппы пациентов, вероятность рецидива в которых более высока, что может стать основанием для изменения терапевтической тактики. Кроме того, автором работы предложена тактика лечения, потенциально способная позволить добиться длительного ответа у пациентов с первично резистентными формами и рецидивами НБ, что открывает новые перспективы в лечении этой прогностически крайне неблагоприятной группы.

#### **Рекомендации по использованию результатов диссертации.**

Результаты и выводы диссертации целесообразно использовать в практической деятельности отделений детской онкологии-гематологии, в которых получают лечение пациенты с НБ. Полученные данные могут также лечь в основу дальнейших

исследований, позволяющих повысить эффективность используемых методов лечения, в том числе за счет применения посттрансплантационной иммунотерапии.

#### **Полнота изложения основных результатов работы в научной печати.**

Результаты диссертационной работы отражены в 11 печатных работах, в том числе в 2 работах в журналах, рекомендованных ВАК. Кроме того, результаты неоднократно представлялись в виде устных и постерных докладов на профильных Российских и Международных конференциях, в том числе межрегиональных совещаниях НОДГО, Международных симпозиумах, посвященных памяти Раисы Максимовны Горбачевой «Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток у детей и взрослых», Международном онкологическом форуме «Белые ночи», конгрессах SIOP, EBMT.

#### **Структура и объём диссертации, основное содержание.**

Материалы диссертации изложены на 124 страницах машинописного текста. Работа состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, изложения собственных результатов, их обсуждения, заключения, выводов и практических рекомендаций. Текст иллюстрирован 14 таблицами, 30 рисунками. Библиографический указатель включает в себя 203 литературных источника, из них 187 - зарубежных авторов.

Введение составлено по схеме, рекомендованной ВАК, и включает в себя характеристику актуальности темы, описание целей и задач исследования, положения, выносимые на защиту, изложение основных положений, обуславливающих научную новизну и практическую значимость исследования.

Обзор литературы носит аналитический характер и содержит ссылки на основные работы, характеризующие особенности эпидемиологии и биологических характеристик НБ, описывающих особенности стадирования заболевания с выделением отдельных факторов риска, влияющих на тактику терапии. Кроме того, приводится подробная характеристика роли ВДПХТ с ауто-ТГСК и гапло-ТГСК.

Глава «Характеристика пациентов и методов исследования» содержит подробное описание отдельных групп пациентов, в том числе реципиентов ауто-ТГСК, терапии второй линии и комбинированной химио- и таргетной терапии, гапло-ТГСК. Подробно описаны использованные методы таргетной и иммунотерапии.

В третьей главе, описывающей результаты исследований, последовательно изложены данные, характеризующие долгосрочную эффективность алло-ТГСК, описаны факторы, оказывающие влияние на исход ауто-ТГСК в рамках одно- и многофакторного анализа. Кроме того, подробно охарактеризована токсичность использованных режимов кондиционирования и факторы, влияющие на сроки приживления трансплантата. Отдельный раздел посвящен сравнительному анализу эффективности режимов химиотерапии второй линии и комбинированного режима химио- и таргетной терапии. Кроме того, описаны результаты гапло-ТГСК и охарактеризована эффективность посттрансплантационной терапии. В четвертой главе проводится анализ результатов, полученных в группах реципиентов ауто-ТГСК, химиотерапии второй линии, химио- и таргетной терапии, гапло-ТГСК и посттрансплантационной терапии.

Выводы и практические рекомендации правильно сформулированы и корректно отражают полученные результаты, а также соответствуют поставленным целям и задачам.

Содержание автореферата соответствует основным положениям, изложенным в работе. Автореферат составлен в соответствии с действующими требованиями, предъявляемыми к оформлению согласно ГОСТ Р 7.0.11-2011, и в полной мере соответствует содержанию диссертационной работы.

#### **Замечания и вопросы по диссертации.**

Вопросов и замечаний, значимо влияющих на общую положительную оценку диссертации Казанцева И.В., нет.

#### **Заключение.**

Вышеизложенное позволяет сделать вывод о том, что представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук диссертационная работа Казанцева Ильи Викторовича на тему «Роль трансплантации гемопоэтических стволовых клеток и таргетной терапии в лечении детей с нейробластомой», выполненная под руководством доктора медицинских наук Семеновой Е.В. и доктора медицинских наук профессора Пунанова Ю.А., является законченной квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научно-практической задачи по выбору оптимального метода лечения у пациентов с нейробластомой группы высокого риска.

По своей актуальности, научной новизне и практической значимости, широкому охвату больных и представленным результатам, а также уровню внедрения и

обоснованности выводов представленная диссертационная работа отвечает всем требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней» утверждённого постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. N842 (с изменениями в редакции постановления Правительства РФ от 21 апреля 2016г., N335, и от 2 августа 2016г., N748), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.28 «гематология и переливание крови» и 3.1.6 «онкология, лучевая терапия».

Заведующая отделением химиотерапии  
(противоопухолевой лекарственной терапии) и  
комбинированного лечения опухолей у детей.  
Профессор кафедры педиатрии, МСЭ и  
реабилитации детей-инвалидов СПб ИУВэк



д.м.н. Белогурова М.Б.

«18» ноября 2021 г.

#### Контактные данные

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)»

197758, Санкт-Петербург, посёлок Песочный, Ленинградская ул., д. 68А, лит. А

<http://oncocentre.ru/>

адрес электронной почты: [deton.hospital31@inbox.ru](mailto:deton.hospital31@inbox.ru)

телефон: +7 (812) 573-91-60

Подпись Маргариты Борисовны Белогуровой заверяю:

Начальник отдела кадров Игусицаева Е.А.



«18» ноября 2021 г.