



МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ  
Федеральное государственное бюджетное учреждение  
**НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР  
ДЕТСКОЙ ГЕМАТОЛОГИИ, ОНКОЛОГИИ И ИММУНОЛОГИИ  
ИМЕНИ ДМИТРИЯ РОГАЧЕВА**  
(ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России)  
улица Саморы Машела, д.1, Москва, ГСП-7, 117997  
тел.: (495) 937-50-24, факс: (495) 664-70-90, e-mail: [info@fccho-moscow.ru](mailto:info@fccho-moscow.ru)  
ОКПО 13157861, ОГРН 1027739507212, ИНН/КПП 7728008953/772801001



УТВЕРЖДАЮ  
и.о. генерального директора  
ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева»  
Минздрава России  
член-корреспондент РАН,  
д.м.н., профессор А.А. Масчан

*А.А. Масчан*

«16» ноября 2021 г.

### ОТЗЫВ

ведущей организации на диссертацию Казанцева Ильи Викторовича, «Роль трансплантации гемопоэтических стволовых клеток и таргетной терапии в лечении детей с нейробластомой», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.28 «гематология и переливание крови» и 3.1.6 «онкология, лучевая терапия».

#### Актуальность диссертационной работы

Нейробластома (НБ) – первая по частоте опухоль у детей первого года жизни, а ее доля в структуре общей онкологической заболеваемости у детей достигает 7-8%. НБ характеризуется значительной биологической гетерогенностью, а варианты клинического течения заболевания зависят от группы риска и варьируют от спонтанной дифференцировки до агрессивного системного поражения. При лечении пациентов группы высокого риска согласно текущим клиническим рекомендациям долгосрочная выживаемость в данной группе не превышает 40% даже при условии проведения высокодозной полихимиотерапии (ВДПХТ) с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК), что делает актуальной проблему рецидивов и пациентов с первично-резистентным течением заболевания, для которых пока не существует общепринятой тактики лечения. Большинство методов лечения, применяемых в данный момент для данной подгруппы позволяют добиться лишь кратковременного ответа. В сложившейся ситуации особый интерес представляют комбинированные схемы лечения, подразумевающие применение таргетной и иммунотерапии, что потенциально позволяет добиться эффекта при химиорезистентных формах заболевания. Кроме того, в ряде случаев у пациентов с НБ возможно проведение терапии на «платформе» аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток от гаплоидентичного донора (гапло-ТГСК).

Автором исследована эффективность как подхода, основанного на применении ВДПХТ с ауто-ТГСК у пациентов группы высокого риска. Дополнительно проанализирована эффективность комбинированной химио- и таргетной терапии с последующей гапло-ТГСК и посттрансплантационной терапией в подгруппе больных с первично-резистентным течением и рецидивом НБ.

#### Научная новизна результатов, полученных автором диссертации

Автором исследования выполнен анализ факторов риска, которые позволяют выявить пациентов крайне неблагоприятным прогнозом (группы «сверхвысокого» риска) на этапе проведения терапии первой линии терапии. Кроме того, проведен сравнительный анализ

эффективности схем химиотерапии на основе ингибиторов топоизомеразы первого типа и режима, подразумевающего их комбинацию с таргетными препаратами. Пациентам, достигшим ответа на фоне терапии второй или третьей линии, проводилась гапло-ТГСК. Автором выполнен сравнительный анализ эффективности и спектра осложнений режимов профилактики РТПХ с модификацией трансплантата методом иммуномагнитной селекции и профилактики РТПХ с применением посттрансплантационного циклофосфана. Продемонстрированы сравнимые эффективность и безопасность этих подходов, а также возможность проведения посттрансплантационной таргетной и иммунотерапии.

### **Практическая значимость работы**

Автором использован системный подход к лечению крайне прогностически неблагоприятной группы пациентов с первично-резистентной формой или рецидивом НБ. Предложенная тактика терапии потенциально позволяет излечить часть пациентов, ранее фактически получавших паллиативную терапию. Предложенная тактика лечения может использоваться в других клиниках и центрах.

### **Достоверность и обоснованность основных положений диссертации, выводов, рекомендаций и заключений**

Достаточный размер исследуемой когорты и применение корректных методов статистического анализа позволяют говорить о достоверности полученных результатов. В рамках исследования решены поставленные задачи и достигнуты заданные цели. Результаты диссертационной работы опубликованы в 11 печатных работах, в том числе в 2 работах в журналах, рекомендованных ВАК. Дополнительно результаты неоднократно представлялись в виде устных сообщений и постерных докладов в рамках Российских и Международных конференций.

### **Структура и содержание работы**

Работа Казанцева И.В. выполнена и оформлена в соответствии с требованиями, предъявляемыми к диссертационным работам, состоит из введения, обзора литературных данных, характеристики пациентов и методов исследования, описания результатов, обсуждения результатов исследования, заключения, выводов, практических рекомендаций, а также списка литературы, включающего в себя 16 отечественных и 187 зарубежных источников. Диссертационная работа изложена на 125 страницах, иллюстрирована 14 таблицами и 30 рисунками.

В обзоре литературы подробно изложено состояние проблемы лечения пациентов с НЮ группы высокого риска, приведена подробная характеристика эффективности существующих методов, приводятся существующие данные об эффективности таргетной и иммунотерапии, в том числе при их использовании после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. В главе, посвященной пациентам и методам, подробно рассматривается исследуемая когорта и отдельные подгруппы пациентов, используемые методы лечения. В ходе анализа результатов лечения использованы современные методы статистической обработки. В рамках обсуждения результатов рассматриваются факторы, влияющие на эффективность и безопасность используемых методов. Выводы сформулированы правильно и соответствуют поставленным задачам.

Содержание автореферата в полной мере отражает результаты диссертационного исследования и соответствует основным положениям, изложенным в работе.

### **Рекомендации по использованию результатов и выводов, приведенных в диссертации**

В ходе работы выявлены прогностические факторы, влияющие на эффективность ВДПХТ с ауто-ТГСК у пациентов с НБ группы высокого риска. Кроме того, продемонстрирована эффективность подходов, основанных на использовании таргетной и иммунотерапии, в том числе на

«платформе» ВДПХТ с гапфо-ТГСК у пациентов с первично-резистентными формами и рецидивом заболевания. 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.

Разработанные в диссертации рекомендации могут быть внедрены в практическую деятельность онко-гематологических стационаров, а также научную и образовательную деятельность учреждений, осуществляющих обучение по программе послевузовской подготовке по профилю «онкология», «детская онкология».

Принципиальных замечаний, существенно влияющих на общую положительную оценку выполненной научной работы, нет.

### Заключение

Диссертация **Казанцева Ильи Викторовича** на тему: «Роль трансплантации гемопоэтических стволовых клеток и таргетной терапии в лечении детей с нейробластомой», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.28 «гематология и переливание крови» и 3.1.6 «онкология, лучевая терапия», выполненная под руководством доктора медицинских наук Семеновой Е.В. и доктора медицинских наук Пунанова Ю.А., является завершённой квалификационной работой, полностью соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ №842 от 24 сентября 2013 года, с изменениями Постановления Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 года №335 и №784 от 02.08.2016 года «О внесении изменений в положение о присуждении ученых степеней». Тема исследования современна и актуальна, работа обладает научной новизной, полученные результаты имеют практическое значение, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.28 «гематология и переливание крови» и 3.1.6 «онкология, лучевая терапия».

Отзыв обсужден и одобрен на заседании ученого совета Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации

№ протокола 5 дата «16» ноября 2021г.

Заместитель генерального директора –  
директор Института молекулярной и экспериментальной медицины  
ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева»  
Минздрава России

д.м.н., профессор Масчан Михаил Александрович

Подпись профессора Масчана Михаила Александровича заверяю:

Ученый секретарь  
ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России

Д.м.н., профессор Елена Александровна Спиридонова

«16» ноября 2021г.

