

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Субботиной Н.Н. «Роль высокодозной химиотерапии и трансплантации гемопоэтических стволовых клеток крови в преодолении терапевтической резистентности при злокачественных опухолях крайне неблагоприятного прогноза у детей», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.12. - онкология

Диссертационная работа посвящена актуальной проблеме преодоления резистентности к лечению злокачественных опухолей у детей. Автор приводит основные предпосылки к формированию нечувствительности опухоли к лечению, такие как «ускользание» из-под иммунологического контроля, сохранение «стволовых опухолевых клеток», нахождение опухоли за пределами «биологических барьеров». Способ преодоления терапевтической резистентности солидных и гематологических опухолей у детей автор видит в применении методов, основанных на трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) крови в рамках программного лечения. Впервые в России производится масштабная оценка роли трансплантации ГСК в лечении детей с различными вариантами злокачественных опухолей неблагоприятного прогноза.

Клинический материал обширен и составляет 199 случаев высокодозной химиотерапии (ВДХТ) с аутологичной трансплантацией ГСК детям с солидными образованиями и 79 случаев аллогенных родственных трансплантаций ГСК детям с гематологическими и солидными опухолями. Заявленные в работе теоретические положения позволили провести глубокий анализ трансплантационного подхода у детей с различной опухолевой патологией и сформулировать логичные выводы с помощью современной статистической обработки клинического материала в соответствии с поставленными задачами.

Полученные в работе результаты несут практическую значимость для каждой из рассматриваемых нозологий у детей и подростков. Так, очень актуальным и важным результатом является факт переносимости и достойных

результатов выживаемости детей с гемобластозами после проведения гаплоидентичной трансплантации ГСК от близких родственников без применения дорогостоящих и высокотехнологичных методик клеточной селекции и деплеции трансплантата. Разработка алгоритма контроля за реакцией «трансплантат-против-хозяина» (РТПХ) позволяет применять данную методику вне крупных федеральных центров и не зависеть от поиска донора в национальном или международном донорском регистре. Индивидуализация программ лечения и режимов предтрансплантационного кондиционирования способствует улучшению результата для отдельно взятого пациента с биологическими особенностями именно его заболевания. Применение комбинированного метода консолидации, включающего ВДХТ, радиационные методы лечения, в том числе таргетной направленности, а в ряде случаев и препараты эпигенетического воздействия с последующей трансплантацией ауто-ГСК приводят к существенному улучшению результатов терапии пациентов с нейробластомой и лимфомой Ходжкина, хотя уже само по себе применение стандартной ВДХТ консолидации улучшает прогноз детей с данными заболеваниями, а также с некоторыми формами опухолей семейства саркомы Юинга высокого риска. В работе выявлены оптимальные по эффективности и токсичности режимы ВДХТ на основе тресульфана и мелфалана для детей с саркомой Юинга и нейробластомой. Применение режимов ВДХТ на основе хорошо проникающего в ЦНС препарата тиофосфамид позволило добиться внушительных результатов выживаемости детей с медуллобластомой высокого риска, даже при условии снижения дозы крайне токсичного в детском возрасте краниоспинального облучения. Для детей младшего возраста с определенным гистотипом медуллобластомы проведение ВДХТ с трансплантацией ауто-ГСК позволяет полностью отказаться от проведения лучевых методов лечения в первой линии.

Полученные автором результаты имеют стратегическое значение для развития детской онкологии как постоянно развивающейся науки, так как в целом повышают доступность аллогенной ТГСК для детей, не имеющих совместимого родственного донора, позволяют надеяться на снижение длительности и

токсичности программной терапии детей с медуллобластомой, улучшение показателей выживаемости пациентов.

Диссертационная работа Субботиной Натальи Николаевны на тему «Роль высокодозной химиотерапии и трансплантации гемопоэтических стволовых клеток крови в преодолении терапевтической резистентности при злокачественных опухолях крайне неблагоприятного прогноза у детей», является завершенной научно-квалификационной работой и полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013 г. (в редакции постановлений Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 г. № 335, от 02 августа 2016 г. № 748, от 29 мая 2017 г. № 650, от 28 августа 2017 г. № 1024 и от 01 октября 2018 г. № 1168), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а автор заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 14.01.12 онкология.

Официальный оппонент, ведущий научный сотрудник
научного отдела инновационных методов
терапевтической онкологии и реабилитации,
заведующая отделением химиотерапии и комбинированного
лечения злокачественных опухолей у детей,
профессор отдела учебно-методической работы
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский
центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения
Российской Федерации, доктор медицинских наук
(14.01.12 – онкология)



Кулева Светлана Александровна

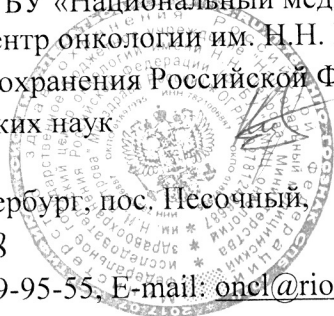
«09» января 2020 г.

Подпись Кулевой Светланы Александровны заверяю:

Ученый секретарь ФГБУ «Национальный медицинский
исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
кандидат биологических наук

Киреева Галина Сергеевна

197758, г. Санкт-Петербург, пос. Песочный,
ул. Ленинградская, 68
Телефон: +7 (812) 439-95-55, E-mail: oncl@rion.spb.ru



ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Субботиной Н.Н. «Роль высокодозной химиотерапии и трансплантации гемопоэтических стволовых клеток крови в преодолении терапевтической резистентности при злокачественных опухолях крайне неблагоприятного прогноза у детей», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология

Согласно представленному автореферату, в диссертационной работе Н.Н. Субботина проводит подробный анализ роли трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) крови в лечении детей и подростков со злокачественными новообразованиями. В работе рассматриваются различные виды трансплантации (аутологичная и аллогенная) с различными режимами кондиционирования в рамках программного лечения наиболее распространенных онкологических заболеваний детского возраста, таких как острые лейкозы, лимфома Ходжкина, нейробластома, саркома Юинга, медуллобластома. Актуальность выбранной темы не представляет сомнений и определяется необходимостью улучшения результатов лечения детей с онкологическими заболеваниями групп наиболее высокого риска. Низкая доступность неродственных доноров в России диктует необходимость выбора альтернативных видов аллогенной трансплантации ГСК. Подобный вид трансплантации – от частично-совместимых родственных доноров подобно рассматривается автором в настоящей работе, приводятся алгоритмы выбора родственного донора, подробно описывается алгоритм профилактики и терапии реакции «трансплантат-против- хозяина» (РТПХ), изучаются различные режимы кондиционирования (стандартные, со сниженной интенсивностью, модифицированные с учетом персональных особенностей пациента и биологических характеристик опухоли). Результаты, полученные в работе, свидетельствуют о возможности достаточно широкого применения аллогенной частично-совместимой ТГСК в онкологической практике, что, соответственно, значимо повышает доступность аллогенной ТГСК для всех пациентов,

нуждающихся в данном методе лечения. Интересным разделом работы является описание опыта применения аллогенной трансплантации ГСК у детей с некоторыми солидными опухолями. В мире на сегодняшний день производятся попытки проведения аллогенных ТГСК у детей с нейробластомой, саркомой Юинга. На основании собственных результатов, автор не считает данный вид лечения эффективным при солидных опухолях у детей. В работе рассматриваются способы интенсификация режимов консолидации в рамках программного лечения детей и подростков с нейробластомой и лимфомой Ходжкина. Так, применение сочетания лучевых методов и высоких доз алкилирующих агентов в качестве консолидирующего лечения привели к достижению наилучших результатов лечения пациентов с рефрактерной нейробластомой (3-летняя БСВ 60% у пациентов с крупной остаточной опухолью, активно накапливающей РФП к моменту консолидации) и лимфомой Ходжкина (10-летняя БСВ 85,7% у пациентов с рефрактерной лимфомой Ходжкина, как первичной, так и рецидивной). В диссертационной работе Н.Н. Субботина изучает переносимость и эффективность ВДХТ у больных со злокачественными опухолями центральной нервной системы (медуллобластома). Автор показывает, что проведение тандемных режимов ВДХТ переносимо, и эффективно (3-летняя БСВ 83,3% и 64,8% у пациентов с локализованной и диссеминированной стадией медуллобластомы высокой группы риска), и позволяет осуществить редукцию дозы крайне негативного для детей краниоспинального облучения с 36 Гр до 23,4 Гр без ухудшения выживаемости (5-летняя БСВ 72,7% для пациентов с диссеминированной медуллобластомой без большого объема опухолевой массы в момент диагностики).

Материал изложен доступным и понятным языком и достаточно проиллюстрирован. Задачи исследования сформулированы четко и соответствуют поставленной цели. Общее количество проанализированных историй болезни (278) достаточно для формирования заключений и выводов. Выводы соответствуют поставленным задачам, сформулированы понятно и четко.

Исходя из вышесказанного, следует, что автор хорошо ориентирована в современных мировых тенденциях и литературе по теме диссертации, и может применять данные знания в практической работе. Актуальность и практическая значимость работы не вызывает сомнений. Указанные трансплантационные режимы могут применяться в практическом здравоохранении Российской Федерации. Принципиальных замечаний по автореферату нет.

Таким образом, судя по автореферату, диссертационная работа Субботиной Натальи Николаевны на тему: «Роль высокодозной химиотерапии и трансплантации гемопоэтических стволовых клеток крови в преодолении терапевтической резистентности при злокачественных опухолях крайне неблагоприятного прогноза у детей», является завершенной научно-квалификационной работой и полностью соответствует требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013 г. (в редакции постановлений Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 г. № 335, от 02 августа 2016 г. № 748, от 29 мая 2017 г. № 650, от 28 августа 2017 г. № 1024 и от 01 октября 2018 г. № 1168), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а автор заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.12 онкология.

Главный онколог МЕДСИ, академик,
профессор, доктор медицинских наук


М.И. Давыдов

16.08.2020

Клиника МЕДСИ в Боткинском проезде
г. Москва, проезд Боткинский 2-й, 5, корпус, 3/4
E-mail: <https://medsi.ru/clinics/botkinskiyproezd/>
Тел.: +7 (495) 023-62-91

Подпись Главного онколога М. И. Давыдова - заверяю
И. специалист Шиф. Булеская И.В.



ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Субботиной Н.Н. «Роль высокодозной химиотерапии и трансплантации гемопоэтических стволовых клеток крови в преодолении терапевтической резистентности при злокачественных опухолях крайне неблагоприятного прогноза у детей», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.12. - онкология

Работа Н.Н. Субботиной посвящена изучению роли и места трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) в детской онкологии/гематологии. Неблагоприятный прогноз злокачественных новообразований во многом определяется устойчивостью опухоли к проводимому лечению. Для лечения таких заболеваний необходимо находить дополнительные эффективные способы лечения. В настоящей работе анализируется аллогенная ТГСК с различными предтрансплантационными режимами кондиционирования, которая выполнялась детям со злокачественными заболеваниями системы кроветворения и режимы высокодозной химиотерапии (ВДХТ) с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ГСК), применяемые у детей с солидными новообразованиями и лимфомой Ходжкина. В группы анализируемых пациентов, представленных в работе были включены пациенты с рефрактерными опухолями, у которых не была достигнута ремиссия, дети достигшие ремиссии в рамках второй и последующих линий терапии, пациенты со вторичными опухолями, нерезектабельными, метастатическими или рецидивами солидных опухолей, а также пациенты с рефрактерным течением или рецидивами лимфомы Ходжкина. Улучшение выживаемости таких пациентов – актуальная и сложная задача.

Автором проанализированы 178 пациентов, получивших ТГСК в одном отделении НИИ ДОГ РОНЦ им. Н.Н. Блохина. С целью улучшения выживаемости пациентов, автор изучает эффективность и безопасность

ТГСК в анализируемых группах, сформированных в соответствии с диагнозом и биологическими характеристиками опухоли.

Наиболее интересными представляются результаты, полученные при проведении аллогенной частично-совместимой родственной ТГСК детям с гемобластозами: продемонстрирована связь с биологическими характеристиками лейкозов и их зависимость от качества и глубины достигнутой клинико-гематологической ремиссии. В работе Субботиной Н.Н. представлены возможности проведения ТГСК от гаплоидентичного родственного донора без применения аппаратных методов очистки трансплантата с последующим достижением бессобытийной выживаемости. Использование в качестве частично совместимого донора одного из родителей значительно повышает доступность аллогенной ТГСК для пациентов, сокращая время ожидания, а также влияет на сокращение стоимости лечения.

Интересным разделом работы представляется применение комбинированной консолидации, включающей ВДХТ в сочетании с радиологическими и/или эпигенетическими методами воздействия на опухоль для преодоления ее рефрактерности. Предложенный автором планирование терапии позволило улучшить долгосрочную бессобытийную и безрецидивную выживаемость у ряда пациентов. Применение ВДХТ у детей с медуллобластомами по мнению автора допускает снижение дозы или полный отказ от токсичного краниоспинального облучения, не снижая при этом показатели безрецидивной выживаемости в анализируемой группе больных.

Полученные результаты могут быть использованы при составлении клинических рекомендаций по лечению детей с онкологическими и онкогематологическими заболеваниями.

Принципиальных замечаний к автореферату нет.

Представленный автореферат диссертационной работы Субботиной Натальи Николаевны на тему «Роль высокодозной химиотерапии и трансплантации гемопоэтических стволовых клеток крови в преодолении терапевтической

резистентности при злокачественных опухолях крайне неблагоприятного прогноза у детей», соответствует требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013 г. (в редакции от 21 апреля 2016 г. № 335; 02 августа 2016 г. № 748; 29 мая 2017 г. № 650; 28 августа 2017 г. № 1024 и 01 октября 2018 г. № 1168), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а автор заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 14.01.12 онкология.

Заместитель главного врача
по онкологии и гематологии
ГАУЗ Свердловской области
«Областная детская клиническая больница» Екатеринбург,
к.м.н. Фечина Л.Г.



Подпись Л. Г. Фечиной заверюю.
Копия обрета по управлению
персоналом

С.В. Венухов

26.12.2019

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Субботиной Н.Н. «Роль высокодозной химиотерапии и трансплантации гемопоэтических стволовых клеток крови в преодолении терапевтической резистентности при злокачественных опухолях крайне неблагоприятного прогноза у детей», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология

В представленной работе диссертантом проведен анализ эффективности различных режимов высокодозной химиотерапии и значение трансплантации гемопоэтических стволовых клеток крови у детей с опухолевыми заболеваниями. Актуальность темы не вызывает сомнений поскольку в настоящее время появилось много сведений об эффективности и безопасности высокодозной химиотерапии, оптимальных методиках ведения больных с различной степенью реакции «трансплантат-против-хозяина», а также возможности редукции интенсивности режимов высокодозной химиотерапии при сохранении их эффективности. Оптимизация применения различных методик трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, при различных формах солидных и гемопоэтических опухолей с целью улучшения показателей выживаемости является весьма актуальной для онкологии и гематологии. Автором предложена оригинальная методика гаплоидентичной трансплантации с более выраженным иммунным контролем, без необходимости добавочной трансфузии донорских лимфоцитов.

В диссертационной работе автором исследует возможность преодоления лекарственной резистентности у больных со злокачественными опухолями центральной нервной системы, что не редко находит освещение в научной литературе. Особенностью этой группы пациентов является локализация опухоли за гематоэнцефалическим барьером, что ограничивает поступление химиопрепаратов в опухоль, а также представляет собой иммунный барьер, что делает освещение этой проблемы крайне интересной и актуальной.

Положения, вынесенные на защиту, полностью доказываются собственными исследованиями, представленными в работе.

Исследование выполнено на основании анализа результатов лечения 278 детей, больных острыми лейкозами, опухолями ЦНС, нейробластомой, саркомой Юинга и лимфой Ходжкина. Проведен детальный анализ эффективности и токсичности различных режимов высокодозной химиотерапии и различных методик трансплантации гемопоэтических стволовых клеток в зависимости от злокачественных заболеваний.

Результатом работы является алгоритм позволяющий заранее прогнозировать необходимость проведения того или иного режима высокодозной химиотерапии, вида и метода трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Разработано оптимальные режимы терапии больных с целью предупреждения развития и купирования проявлений реакции «трансплантат-против-хозяина».

Впервые в России, у детей с опухолями кроветворной и лимфоидной тканей применена гаплоидентичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток без иммунологической деплеции трансплантируемого материала и разработана методика управления реакцией «трансплантат-против-опухоли», что позволило существенно удешевить трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток и увеличить ее эффективность. Преимущество этой технологии продемонстрировано в непосредственных результатах.

Работа демонстрирует владение автором современными данными литературы по теме диссертации, высокую степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, их достоверность и новизну. Практическая значимость работы не вызывает сомнений. Полученные отдаленные результаты рекомендовать применение разработанных режимов высокодозной химиотерапии и методов трансплантации гемопоэтических стволовых клеток к широкому внедрению в практическое здравоохранение в специализированных клиниках Российской Федерации.

Принципиальных замечаний по автореферату нет.

Таким образом, судя по автореферату, диссертационная работа Субботиной Натальи Николаевны на тему: «Роль высокодозной химиотерапии и трансплантации гемопоэтических стволовых клеток крови в преодолении терапевтической резистентности при злокачественных опухолях крайне неблагоприятного прогноза у детей», является завершенной научно-квалификационной работой и полностью соответствует требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013 г. (в редакции постановлений Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 г. № 335, от 02 августа 2016 г. № 748, от 29 мая 2017 г. № 650, от 28 августа 2017 г. № 1024 и от 01 октября 2018 г. № 1168), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а автор заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.12 онкология.

09 января 2020 г.

Заведующий кафедрой гематологии и клеточной терапии
Института усовершенствования врачей

ФГБУ «Национальный медико-хирургический центра им. Н.И. Пирогова»
Минздрава России

Доктор медицинских наук, профессор Мельниченко Владимир Ярославович

105203, г. Москва, ул. Нижняя Первомайская, дом 70

тел. +7 (499) 464-49-54, +7 (495) 465-33-55,

факс +7 (495) 465-09-52, e-mail: info@pirogov-center.ru



Юлиана Луки Мельниченко В.Я. заверю.
Зай-какая бумага по кадровой форме
кадров и расклад с перекладом
Л. А. Смирнова

