

«УТВЕРЖДАЮ»

Заместитель генерального директора

ФГБУ «НМИЦ радиологии»

Минздрава России

Член-корр. РАН, д.м.н.

А.А. Костин

«16» *август* 2020 г.

ОТЗЫВ

ведущей организации **Московского научно-исследовательского онкологического института имени П.А. Герцена – филиала федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации** о научно-практической значимости 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», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.12. – **Онкология.**

Актуальность темы

Актуальность темы определяется отсутствием четких алгоритмов лечения детей и подростков с рефрактерными к стандартным терапевтическим подходам онкологическими заболеваниями. Роль трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) в детской онкологии велика, однако показания к данному методу меняются достаточно динамично с изменением подходов к лечению, появлением новых препаратов, улучшением стратификации групп риска. В случае рефрактерности опухоли к стандартной химиотерапии метод ТГСК может применяться как один из возможных вариантов ее преодоления. Понятие «метод ТГСК» включает в себя как консолидирующий этап лечения с применением

алкилирующих соединений в эскалированных дозах (ВДХТ) с поддержкой аутологичными ГСК, так и пересадку ГСК от аллогенных доноров. Потребность в ТГСК для детей и подростков в России велика. Понимание сущности трансплантационного процесса, показаний к ТГСК у каждого конкретного пациента, а также выработка тактики ведения пациентов в до- и посттрансплатационном периоде способна повысить эффективность трансплантаций. В особенности это касается аллогенных ТГСК, так как у большей доли нуждающихся в них пациентов отсутствует совместимый родственный донор, а поиск неродственного донора сопряжен со значительными финансовыми и временными затратами. В работе предлагается использовать в качестве доноров здоровых частично-совместимых родственников и дается подробная характеристика ведения пациентов, получивших такого рода ТГСК. Отсутствие в работе высокотехнологичных дорогостоящих методик клеточного процессинга трансплантата наряду с привлечением, как правило, высокомотивированных родственных доноров позволит повысить доступность аллогенной ТГСК для пациентов как федеральных, так и региональных центров и организовывать трансплантацию в кратчайшие сроки, избавляя пациента от необходимости проведения ему дополнительной химиотерапии во время поиска и активации неродственного донора. Все вышесказанное обуславливает актуальность и современность представленной работы.

Связь с планами соответствующих отраслей науки

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» выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России, посвящена решению актуальной проблемы клинической онкологии – улучшению результатов лечения детей и подростков с рефрактерными к стандартным методам лечения злокачественными опухолями с помощью подходов, основанных на ТГСК. Тема

диссертации утверждена на заседании ученого совета НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций, достоверность полученных результатов

Автором проанализированы данные значительного количества детей и подростков ($n=278$) с онкологическими заболеваниями крайне неблагоприятного прогноза, получавших лечение в одном институте и прошедших этап ТГСК в одном отделении. Таким образом, клинический материал является репрезентативным. Статистический анализ произведен с помощью программного пакета SPSS-21.0. В работе представлены актуальные теоретические положения, проведен скрупулезный анализ первичной медицинской документации пациентов с формированием электронной базы данных, а также анализ клинических факторов, которые могли оказать влияние на результат лечения. Выводы основаны на детальной проработке каждой из поставленных задач с использованием качественного клинического материала и современных статистических методов. Таким образом, обоснованность и достоверность полученных автором результатов сомнений не вызывает.

Научная новизна исследования

Впервые в России производится масштабная оценка роли трансплантации ГСК в лечении детей с различными вариантами злокачественных опухолей самого неблагоприятного прогноза. Подобных работ, а также работ, посвященных решению проблемы резистентности опухолей у детей в отечественной литературе крайне мало. Сотрудники отделения детской трансплантации костного мозга, на базе которого выполнена работа, одни из первых в мире опубликовали результаты проведения аллогенных частично-совместимых родственных ТГСК у детей без применения аппаратных методик клеточной селекции/деплеции и показали принципиальную возможность выполнения трансплантаций такого рода. Особое внимание автор уделила вопросу модификации и персонификации режимов кондиционирования с целью улучшения результатов ТГСК у каждого конкретного

пациента, в зависимости от биологических особенностей его опухоли и состояния. Многие исследовательские группы в настоящее время изучают роль аллогенной ТГСК при рефрактерных солидных опухолях у детей. В настоящей работе проанализированы когорты подобных пациентов с нейробластомой и опухолями семейства Саркомы Юинга и показано отсутствие реализации клинически значимого противоопухолевого эффекта даже при условии успешно проведенной частично совместимой ТГСК и установления 100% донорского кроветворения и иммунной системы. В то же время Н.Н. Субботина показывает четкий противоопухолевый эффект аллогенной ТГСК у детей и подростков с ОМЛ и демонстрирует прямую взаимосвязь между развитием РТПХ и противоопухолевым эффектом трансплантата.

Значительная часть работы посвящена модификации ВДХТ консолидации в программном лечении детей и подростков с рефрактерными формами злокачественных заболеваний. Подобных работ в литературных базах России практически нет. Автор подробно анализирует режимы консолидации, основанные на сочетании ВДХТ, радиационных методов лечения, в том числе таргетной направленности, а в ряде случаев и препаратов эпигенетического воздействия с последующей трансплантацией аутологичной ТГСК в рамках программного лечения детей с рефрактерными формами нейробластомы, лимфомы Ходжкина, опухолями семейства Саркомы Юинга, и показывает реальное улучшение результатов, по сравнению только с ВДХТ и, тем более, по сравнению со стандартной химиолучевой терапией.

В работе Н. Н. Субботиной представлен уникальный для России протокол лечения детей с медуллобластомой. Автором изучается применение в тандемном режиме ВДХТ на основе тиофосфамида – препарата, очень хорошо проникающего гемато-энцефалический барьер, на консолидирующем этапе программного лечения. За счет использования столь интенсивной консолидации в работе произведена попытка снижения дозы крайне токсичного в детском возрасте краниоспинального облучения у некоторых пациентов с диссеминированной формой медуллобластомы и получены внушительные результаты выживаемости.

Для пациентов с нейробластомой и опухолями семейства саркомы Юинга высокого риска в работе показаны не просто показана важность проведения ВДХТ консолидации, а произведен детальный анализ различных режимов кондиционирования и выбран наиболее эффективный и наименее токсичный режим на основе треосульфана. Исследование такого рода также является для инновационным в детской онкологии в России.

Анализируя вышесказанное, можно заключить, что научная новизна представленной работы сомнений не вызывает.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов диссертации

Масштабность работы напрямую ассоциируется со значимостью ее результатов для отечественной детской онкогематологии. Так возможность выполнения аллогенной родственной частично-совместимой трансплантации неманипулированных гемопоэтических стволовых клеток на основе описанных в работе алгоритмов, главным образом, по профилактике тяжелой РТПХ, однозначно повышает ее доступность для пациентов, не имеющих родственного совместимого донора, не только в условиях крупных центров федерального значения, но и в регионах. Данный факт имеет стратегическое значение для онкогематологии, в том числе детской. Концепция индивидуализации при планировании режима кондиционирования может способствовать достижению положительных результатов у конкретных пациентов с наиболее сложными для лечения опухолями и в целом повышению выживаемости пациентов после аллогенной ТГСК.

Внедрение в практику комбинированных методов консолидации с последующей трансплантацией аутологичных ГСК и выбор оптимальных препаратов ВДХТ может привести к существенному улучшению результатов лечения детей и подростков с нейробластомой, лимфомой Ходжкина, опухолями семейства саркомы Юинга, медуллобластомой высокого риска. Применение режимов ВДХТ на основе хорошо проникающего в ЦНС препарата тиофосфамид позволило добиться внушительных результатов выживаемости детей с

медуллобластомой высокого риска, даже при условии сокращения общей длительности протокола, по сравнению со стандартным протоколом, применяемым в России, а также при условии снижения дозы краниоспинального облучения. Для детей младшего возраста с определенным гистотипом медуллобластомы проведение ВДХТ с трансплантацией ауто-ГСК позволило полностью отказаться от проведения лучевых методов лечения в первой линии терапии. Таким образом, применяемые в работе режимы консолидации могут быть широко внедрены в программное лечение детей с рефрактерными солидными опухолями и лимфомой Ходжкина.

Личный вклад автора

Автор самостоятельно провела анализ положения дел по интересующим темам на основании данных мировой литературы, сформировала цель и задачи исследования, разработала его дизайн. После сбора сведений из первичной медицинской документации автор самостоятельно создала базы данных по всем рассматриваемым в работе нозологиям и видам трансплантаций и провела анализ этих данных. Автор самостоятельно провела значительную долю трансплантаций, в т.ч. более 50 аллогенных ТГСК; осуществляла ведение пациентов на всех этапах трансплантационного процесса: установление показаний к ТГСК предтрансплантационная подготовка пациентов, обследование доноров и заготовка трансплантата, проведение режима кондиционирования и непосредственно трансплантации ГСК, выхаживание пациентов в раннем посттрансплантационном периоде и курация их после выписки из стационара вплоть до полной отмены иммуносупрессии. Кроме того, Н.Н. Субботина принимала непосредственное участие в разработках протоколов ВДХТ в рамках протоколов лечения злокачественных заболеваний у детей.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Основные результаты исследования обладают большой научно-практической значимостью. Выводы работы диссертанта логично вытекают из результатов

проведенной работы, достаточно аргументированы и подтверждают основные положения, выносимые на защиту. При обработке полученных данных были использованы современные методы статистики, которые подтверждают достоверность полученных результатов.

Основные положения диссертационного исследования могут быть использованы при работе в профильных центрах федерального и регионального значения Российской Федерации, а также включены в учебные программы высших учебных учреждений.

Печатные работы, полнота изложения результатов диссертации в опубликованных работах

Основные положения и содержание диссертации Н.Н. Субботиной полностью отражены в 30 печатных публикациях, в том числе в 10 статьях, опубликованных в журналах, входящих в перечень рецензируемых изданий, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России.

Оценка содержания диссертации и ее завершенность в целом

Диссертация представлена на 233 страницах печатного текста и состоит из введения, 4 глав, заключения, выводов. Работа содержит 28 таблиц, 111 рисунков. Список литературы включает 182 источника, представленных, в основном, зарубежными публикациями.

Цель и задачи исследования сформулированы четко, работа им полностью соответствует. Выводы диссертации логично вытекают из результатов исследования, подтверждены фактическим материалом, четко аргументированы. Текст автореферата соответствует основным положениям и выводам диссертации.

Следует отметить, что диссертация Н.Н. Субботиной масштабно освещает вопросы, касающиеся роли трансплантации ГСК в детской онкогематологии с акцентом на актуальную тему преодоления опухолевой резистентности. Содержащиеся в работе предложения, методики и выводы имеют высокое научное и практическое значение.

Не вызывает сомнения, что полученные результаты и рекомендации будут полезны в повседневной работе специалистов, оказывающих помощь детям и подросткам с онкогематологическими заболеваниями, в том числе тем из них, кто находится на различных этапах трансплантационного процесса.

Замечания к работе

В качестве дискуссии хотелось бы сделать следующие замечания:

1. Работа несколько перегружена рисунками;
2. В работе отсутствуют ссылки на отечественные источники литературы;
3. В работе имеются погрешности оформления ссылок на литературные источники, что, по-видимому, связано с использованием автоматизированного списка литературы;
4. Литературный обзор содержит раздел, посвященный принципам иммунотерапии и не имеющий прямого отношения к данной работе.

Высказанные замечания не носят принципиального характера и не умаляют достоинств работы. Она современна и ее результаты помогут улучшить результаты лечения детей со злокачественными онкогематологическими заболеваниями, характеризующимися неблагоприятным прогнозом.

Заключение

Диссертационная работа Субботиной Натальи Николаевны «Роль высокодозной химиотерапии и трансплантации гемопоэтических стволовых клеток крови в преодолении терапевтической резистентности при злокачественных опухолях крайне неблагоприятного прогноза у детей», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук, является законченным самостоятельным научным трудом, который на основании выполненных автором исследований и разработок вносит крупный вклад в решение актуальной проблемы онкологии относительно терапевтической резистентности опухолевых заболеваний у детей.

Диссертация 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 ее автор, Субботина Наталья Николаевна, достойна присуждения искомой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.12 – Онкология.

Отзыв на диссертационную работу Н.Н. Субботиной обсужден на заседании отдела лекарственного лечения опухолей МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России (протокол № 1 от «14» января 2020 г.).

Заведующий отделом
лекарственного лечения опухолей
МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал
ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России
д.м.н.



А.А. Феденко

Подпись д.м.н. А. А. Феденко заверяю:

Ученый секретарь
МНИОИ им. П.А. Герцена
– филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии»
Минздрава России




Е.П. Жарова

Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации
125284, г. Москва, 2-й Боткинский пр., д.3
Тел: 8 (495) 150-11-22
E-mail: mnioi@mail.ru
<https://www.mnioi.nmicr.ru/>