

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора Масчана Михаила Александровича на диссертационную работу Субботиной Натальи Николаевны «Роль высокодозной химиотерапии и трансплантации гемопоэтических стволовых клеток крови в преодолении терапевтической резистентности при злокачественных опухолях крайне неблагоприятного прогноза у детей», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.12. - онкология.

Актуальность исследования

Несмотря на существенные успехи, достигнутые в лечении злокачественных опухолей у детей благодаря широкому внедрению новых подходов как хирургического, так и терапевтического лечения, существенная доля пациентов не может быть излечена традиционными методами. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) и сверхвысокодозная терапия является неотъемлемой частью режимов программной терапии у пациентов с опухолями высокого риска и рецидивами. Результаты применения ТГСК в педиатрической онкологии остаются субоптимальными как с точки зрения эффективности, так и с точки зрения риска развития тяжелых острых и хронических осложнений терапии.

С развитием и постоянным совершенствованием новых подходов к лечению меняются и показания к ТГСК. С одной стороны, к данному методу стараются прибегать при крайней необходимости, когда иные терапевтические возможности исчерпаны. С другой стороны, совершенствование технологии проведения ТГСК позволяет использовать его более широко, не боясь фатальных осложнений.

Анализ практики применения метода трансплантации ГСК в лечении различных гематологических и солидных новообразований у детей является ключевым элементом оптимизации и разработки новых подходов к терапии онкологических заболеваний неблагоприятного прогноза у детей с точки зрения целесообразности, безопасности и эффективности. В связи с изложенным выше,

актуальность темы работы Н.Н. Субботиной не вызывает сомнений и безусловно приоритетна в онкопедиатрии.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, их достоверность и новизна

Работа посвящена анализу роли ТГСК для повышения и детей с некоторыми онкологическими заболеваниями крайне неблагоприятного прогноза. Для реализации цели были поставлены задачи по оценке эффективности и безопасности аллогенной ТГСК в лечении детей с гемобластомами и солидными опухолями и роли реакции «трансплантат-против-опухоли» в реализации терапевтического эффекта; кроме того, автор исследует эффективность и безопасность высокодозной химиотерапии с ТГСК у детей с саркомой Юинга, лимфомой Ходжкина, медуллобластомой и нейробластомой. Следует добавить, что у всех детей, включенных в анализ, заболевание было рецидивным, либо рефрактерным к первичному лечению. Для решения задач было проанализировано 79 случаев проведения аллогенных ТГСК и 199 случаев проведения ВДХТ с ауто-ТГСК детям с вышеуказанными заболеваниями на базе детского отделения реанимации и интенсивной терапии (трансплантации костного мозга) НИИ Детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Интегральным показателем эффективности метода явилась общая и бессобытийная выживаемость пациентов. Статистические расчеты проводились с помощью программного пакета SPSS 21.0. Впервые в России произведена комплексная оценка эффективности и безопасности трансплантации гемопоэтических стволовых клеток в лечении детей с рецидивными и рефрактерными формами онкологических заболеваний, в том числе опухолей центральной нервной системы (ЦНС). Результаты диссертационной работы базируются на комплексе современных методов исследования и соответствуют решению поставленных задач. Научные положения, выводы и практические рекомендации, содержащиеся в диссертации, обоснованы и логичны.

Диссертация построена в классическом стиле, изложена на 233 страницах машинописного текста и состоит из введения, четырех глав, заключения, выводов,

списка литературы, содержащего 182 источника. Работа иллюстрирована 28 таблицами и 111 рисунками.

Во введении автором аргументирована актуальность избранной темы, формируются цель и задачи, подчеркиваются научная новизна и практическая значимость исследований.

В главе «обзор литературы» последовательно и логично излагается современное состояние вопроса относительно роли аллогенной трансплантации ГСК в лечении детей с лейкозами и солидными опухолями, касательно современных показаний к проведению ВДХТ с трансплантацией аутологичных ГСК в лечении детей опухолями семейства саркомы Юинга, нейробластомой, эмбриональными опухолями ЦНС, лимфомой Ходжкина. Отдельным разделом автор освещает актуальную в современной онкологии проблему клеточной иммунотерапии. Методы, описанные в данном разделе, в работе не применяются, однако являются логическим продолжением концепции аллогенной трансплантации ГСК.

В главе 2 приведены сведения по количеству пациентов с каждой из интересующих нозологий, их демографическим характеристикам, статусу основного заболевания, применяемой программе лечения с подробной характеристикой трансплантационного этапа. Для пациентов, получивших аллогенную трансплантацию ГСК, приведены также сведения о донорах и данные о совместимости между пациентами и их донорами.

В главе 3 приведены основные результаты гаплоидентичной родственной трансплантации ГСК без применения методик клеточного процессинга у детей с гемобластомами и солидными опухолями крайне неблагоприятного прогноза: произведена оценка токсичности режимов кондиционирования, восстановления кроветворения после трансплантации, РТПХ, проанализирована выживаемость и структура летальности. Стоит отметить высокий показатель приживления трансплантата и относительно невысокий уровень тяжелой острой РТПХ (15%) для трансплантаций такого типа. Хроническая РТПХ, безусловно, является проблемой большого числа (42%) пациентов после гаплоидентичных трансплантаций ГСК без

процессинга трансплантата. Подбор адекватной иммуносупрессивной терапии, тем не менее, позволяет контролировать или полностью излечивать со временем данное состояние у половины пациентов. В целом эффективность трансплантации, как и любого другого метода, выражена в показателе выживаемости. Автор отметила наилучшие результаты трансплантации у пациентов с ОМЛ, в особенности у тех, у кого удалось достичь ремиссии заболевания (75% 5-летняя ОВ). Лишь четверть (26%) пациентов со вторичным ОМЛ или не достигших ремиссии ОМЛ оставались живы в течение 5 лет. Автор показала тенденцию к прямой корреляции между развитием в посттрансплантационном периоде контролируемой хронической РТПХ и шансом на длительное выживание. Оставались живыми в течение 5 лет лишь 15,7% пациентов с ОЛЛ. Очевидно, такие результаты связаны с контингентом пациентов, отобранных для проведения трансплантации: дети, не достигшие глубокой ремиссии, рецидивировали в первые 2 года после трансплантации ГСК. Применение трансплантации ГСК у детей с ХМЛ и ЮММЛ/МДС и неходжкинскими лимфомами освещено достаточно поверхностно ввиду малого числа пациентов, хотя автор сообщила о собственном негативном опыте трансплантации с применением режима кондиционирования со сниженной интенсивностью у детей с ЮММЛ и МДС. Интересным дополнением главы является применение индивидуализированного подхода к предтрансплантационному кондиционированию для пациентов, плохо достигающих ремиссии ОМЛ, ОЛЛ и ЮММЛ/МДС. Полученные результаты, пусть и на ограниченной выборке, свидетельствуют о потенциальной возможности улучшения результатов трансплантации у данной категории больных детей. Для пациентов с солидными опухолями эффективности аллогенной трансплантации ГСК автор не показала, хотя и продемонстрировала отдельные клинические наблюдения временной стабилизации опухолевой прогрессии после трансплантации.

Глава 4 посвящена оценке результатов применения ВДХТ с ауто-ТГСК в программном лечении детей с неблагоприятными по прогнозу формами солидных опухолей (нейробластома, медуллобластома и саркома Юинга) и лимфомы

Ходжкина. Для детей с нейробластомой относительно короткая программа с применением ВДХТ консолидации обеспечила до 90% 5-летней БСВ у пациентов с заболеванием высокого риска, но без поражения костей/костного мозга и до 30% 5-летней БСВ у пациентов с диссеминацией по костям/костному мозгу и рецидивами нейробластомы (группа ультравысокого риска). Наилучшие краткосрочные результаты для детей с нейробластомой группы ультравысокого риска достигнуты с при условии применения комбинированной консолидации на основе треосульфана и мелфалана с включением МВВG I¹³¹: 60% 3-летней БСВ против 31% у тех, кто не получал радиофармпрепарат в режиме консолидации. Показана невысокая токсичность режимов ВДХТ+ МВВG I¹³¹.

У пациентов с саркомой Юинга проанализированы различные режимы ВДХТ и показана высокая токсичность режимов на основе трех алкилирующих агентов, по сравнению с двухкомпонентными режимами), в особенности, в случае предшествующего облучения легких. При этом существенной разницы в 5-летней БСВ зафиксировано не было. По результатам работы, 5-летняя БСВ достигнута у 54,8% детей с локализованными нерезектабельными саркомами и у 36% детей с диссеминированным заболеванием.

Очень важным, с практической точки зрения, оказалось внедрение метода ВДХТ в программное лечение детей с медуллобластомой. Это позволило редуцировать дозы облучения ЦНС у части пациентов с заболеванием высокого риска и полностью отказаться от лучевой терапии у детей младшего возраста с десмопластическим (или с повышенной нодулярностью) вариантом медуллобластомы (все 5 пациентов живы в течение длительного времени). Так, 3-летняя БСВ для детей старше 4 лет с диссеминированной медуллобластомой составила 64,8%. В группе детей с диссеминированной медуллобластомой, которым была возможна редукция дозы КСО с 36 до 23,4 Гр (отсутствие массивного поражения ЦНС метастазами) 3- и 5-летняя БСВ составила 72,7%.

Достоинные результаты показаны в работе по применению ВДХТ с ауто-ТГСК в программном лечении пациентов с рефрактерными формами и рецидивами лимфомы Ходжкина: 72,4% 10-летней БСВ. В случае рефрактерности лимфомы к

повторному лечению результаты оказались закономерно хуже, чем в случае сохранения чувствительности опухоли к химиотерапии: 63,6% против 85,7% 10-летней БСВ, но все же очень достойными. Алгоритм применения потенцирующей химиочувствительность опухоли радиотерапии непосредственно перед ВДХТ позволил значительно улучшить результаты лечения пациентов с рефрактерными лимфомами (85,7% 10-летней БСВ). Интересно, что похожий подход оказался эффективным и при нейробластоме.

В данной главе приведена и подробно описана концепция применения сверхвысокодозной химиотерапии в «расщепленном» режиме для пациентов с рефрактерными солидными опухолями и отсутствии вариантов куративной терапии. С учетом ограниченного времени наблюдения за пациентами, показана лишь потенциальная переносимость режимов данного типа, хотя отмечается высокая органная токсичность.

В разделе Обсуждение подведен итог результатов проведенного исследования.

Сформулированные выводы полностью отражают содержание работы.

Принципиальных замечаний по содержанию и оформлению работы нет.

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Субботиной Натальи Николаевны на тему «Роль высококодозной химиотерапии и трансплантации гемопоэтических стволовых клеток крови в преодолении терапевтической резистентности при злокачественных опухолях крайне неблагоприятного прогноза у детей», является завершенной научно-квалификационной работой, которая вносит вклад в развитие современной детской онкологии. Диссертация полностью соответствует требованиям «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 заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.12 онкология.

Официальный оппонент:

Заместитель генерального директора –
Директор Высшей школы молекулярной и
экспериментальной медицины
ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева»
Минздрава России
доктор медицинских наук, профессор

М.А. Масчан

20.01.2020

Подпись М.А. Масчана удостоверяю
Ученый секретарь
ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева»
Минздрава России
доктор медицинских наук, профессор



Е.А. Спиридонова

Подпись Е.А. Спиридонова
завершено
Вед. учет. по кат/а/и
Кегрובה А.Б.
14.01.2020



Почтовый адрес: ул. Саморы Машела, д. 1, г. Москва, ГСП-7, 117997
Контактный телефон: +7 495-287-65-70 (доб. 5576)
Эл. адрес: Michael.Maschan@fccho-moscow.ru