

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук Турабова Ивана 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

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток является одним из наиболее эффективных методов лечения при ряде онкологических и неопухолевых заболеваниях, а во многих случаях – единственным методом, позволяющим спасти жизнь больного.

Актуальным при проведении аутологичной трансплантации является не только подбор оптимальных и переносимых режимов высокодозной химиотерапии, с использованием в т.ч. таргетных и эпигенетических препаратов, при различных видах заболеваний, но и в зависимости от статуса пациентов и заболевания на момент проведения трансплантации, химиочувствительности опухоли.

Несмотря на достаточно длительную историю развития аллогенной трансплантации, остается целый ряд нерешенных вопросов, особенно в рамках проведения частично-совместимой родственной трансплантации (гаплоидентичной), таких как выбор оптимального режима кондиционирования и степени его миелоаблативности в зависимости от статуса болезни и нозологии, соматического и инфекционного состояния реципиента, комплекса мер по профилактике острой и хронической реакции «трансплантат-против-хозяина», необходимости и безопасности посттрансплантационной иммунотерапии, включая адоптивную.

Данная работа направлена на оценку эффективности проведения гаплоидентичных трансплантаций у детей с гемобластозами и солидными опухолями высокого риска и разработку оптимальных режимов кондиционирования, обеспечивающих приемлемую токсичность, частоту развития и степень тяжести РТПХ, но, одновременно, не влияющих негативно на общую и безрецидивную выживаемость. Автором предложены оригинальные режимы кондиционирования с включением эпигенетических агентов, сопровождающиеся относительно низкой токсичностью, учитывающие кинетику клеток солидных опухолей с их низкой фракцией деления, на базе расщепленной схемы введения химиопрепаратов. Задачи, решенные в процессе выполнения работы, и данные, полученные в результате анализа, чрезвычайно актуальны для современной трансплантологии и позволяют приблизиться к решению целого ряда глобальных проблем.

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

Достоверность результатов обеспечивает большая репрезентативная выборка пациентов, мономорфность групп исследования, большой период наблюдения за пациентами. Полученные автором данные обработаны с применением адекватных статистических методов. Объем проведенных исследований достаточен для выработки основных обоснованных заключений. Впервые в России произведена оценка результатов проведения гаплоидентичной трансплантации без проведения клеточной селекции, показана ее эффективность, разработаны методы сопроводительной терапии и профилактики РТПХ у детей с рецидивными и рефрактерными формами онкологических заболеваний. Показана возможность уменьшения дозы краниоспинального облучения без негативного влияния на безрецидивную выживаемость у пациентов с медуллобластомой высокого риска при условии проведения тандемного режима высокодозной терапии карбоплатин и тиофосамид, что позволяет уменьшить частоту и тяжесть развития отдаленных осложнений. Так же впервые в отечественной литературе разработана и опубликована методика проведения и оценена эффективность ВХТ с аутоТГСК с применением эпигенетических агентов и включением локальной лучевой терапии в режим у детей с нейробластомой и рефрактерной лимфомой Ходжкина. Данная работа направлена на совершенствование режимов ВХТ, их адаптацию к нозологиям и группам риска, персонификацию в зависимости от статуса болезни на момент трансплантации и пациента, а так же на расширение пула родственных доноров для последующей аллогенной трансплантации, проводимой без дополнительных манипуляций с трансплантатом. В диссертационной работе определены критерии отбора пациентов как на аллогенную, так и на аутологичную трансплантацию в зависимости от нозологий и статуса пациента, дана частота развития осложнений и предложены алгоритмы их профилактики и терапии. Данные, полученные в результате анализа проведения высокодозной терапии в комбинации с эпигенетической терапией, у пациентов с солидными опухолями высокого риска, могут быть использованы для интенсификации лечебных протоколов, модификации чувствительности опухоли и увеличения эффективности терапии в целом.

Оценка содержания диссертации

Диссертация изложена по традиционному плану на 233 страницах машинописного текста и состоит из глав и разделов: «Введение», «Обзор литературы», «Характеристика пациентов и методов исследования», 2 глав, посвященных результатам проведения аллогенных и аутологичных трансплантаций у больных с гемобластомами и солидными опухолями, соответственно, «Заключения», «Выводов», «Списка сокращений», «Списка литературы». Диссертация содержит 28 таблиц, 111 рисунков. Библиография включает 182 источника.

Первая глава посвящена обзору литературы, изложена на 72 страницах и проиллюстрирована 29 рисунками и 13 таблицами. В главе содержится 5 подразделов, посвященных аллогенной трансплантации ГСК при острых лейкозах и солидных опухолях у детей, высокодозной терапии с аутоГСК в детском возрасте и ее роли в лечении солидных опухолей, различным вариантам клеточной иммунотерапии, включая дендритные вакцины, адоптивную терапию, CAR T-клеточную терапию. Обзор литературы написан очень подробно, хорошим литературным языком, легко читается, и содержит всю современную доступную информацию, позволяющую получить всестороннее представление об освещаемых проблемах. Замечания к главе:

- Объем главы слишком велик, несмотря на глобальность рассматриваемой проблемы;
- Глава перегружена рисунками и таблицами;
- Непонятен смысл рассмотрения различных вариантов клеточной иммунотерапии, хотя в работе об этом практически не говорится;
- Нумерация ссылок приведена в круглых, а не угловых (квадратных скобках).

Вторая глава - «Характеристика пациентов и методов исследования» изложена на 37 страницах, проиллюстрирована 17 рисунками и графиками и 6 таблицами. Дана подробная характеристика клинического материала по нозологиям, включающим пациентов с опухолью семейства саркомы Юинга, нейробластомой, лимфомой Ходжкина, медуллобластомой, миелоидным и лимфобластным лейкозами. В главе подробно рассмотрены применяемые диагностические алгоритмы, полученная программная терапия и статус пациентов перед трансплантацией. Отдельно рассмотрен алгоритм выбора режима кондиционирования при аллогенной трансплантации, вопросы получения трансплантата, сопроводительной терапии и профилактики РТПХ. Описана методика проведения исследований и статистической обработки полученных данных. Глава написана подробно, выдержан единый стиль изложения материала в различных, следующих друг за другом подразделов. Замечания к главе:

- Отсутствует сводная таблица в начале главы, что усложняет понимание того, какие виды трансплантации и при каких заболеваниях проводились;
- Не понятен период набора материала.

Третья глава - «Аллогенная трансплантация в детской онкологии. Эффект «трансплантат-против-опухоли» при солидных опухолях и гемобластозах крайне неблагоприятного прогноза и основные осложнения», изложена на 27 страницах и состоит из 7 разделов. Автором разработана и подробно описана методика профилактики и терапии острой РТПХ у пациентов после неманипулированной гаплоидентичной трансплантации. Обращает внимание, что при применении данной методики частота и тяжесть РТПХ не превышает таковую при проведении других видов аллогенной

трансплантации и не приводит к увеличению посттрансплантационной летальности. В главе подробно рассмотрены и проанализированы результаты как по нозологиям, так и в целом, даны рекомендации по проведению персонализированной терапии у пациентов с ОММЛ и МДС.

Результатом работы стала 75% длительная бессобытийная выживаемость у пациентов с ОМЛ высокого риска, которые достигли ремиссии на момент проведения трансплантации. Так же обращает на себя внимание тот факт, что при развитии хронической РТПХ частота рецидивов была ниже (30% против 49%), что в свою очередь, благоприятно сказалось на 5-летней общей выживаемости пациентов с ОМЛ (81% с хронической РТПХ против 47% без хронической РТПХ). Индивидуализация режимов кондиционирования у пациентов с высоким риском ОЛЛ в зависимости от статуса болезни, скорости достижения ремиссии позволила увеличить общую 2-летнюю выживаемость с 13% до 67%.

Четвертая глава – «Высокодозная химиотерапия консолидации с трансплантацией аутологичных ГСК у детей с солидными опухолями высокого риска, рецидивными и рефрактерными формами лимфомы Ходжкина» является самой объемной и изложена на 43 страницах. Анализ результатов исследования, приведенный в данной главе, позволяет высказаться в пользу проведения режима кондиционирования тресульфан-мелфалан, как не только наименее токсичного по сравнению с режимами, содержащими бусульфан, карбоплатин, этопозид (частота токсичности 3-4 степени 19% против 36% и 45%, соответственно), но и более эффективного. При этом добавление МВВГ I¹³¹ терапии в режим кондиционирования тресульфан-мелфалан обеспечивал лучшую 3-летнюю бессобытийную выживаемость пациентов с нейробластомой старше 18 мес. с поражением костей/костного мозга (60% против 31%). Обращает на себя внимание, что у пациентов с медуллобластомой высокого риска старше 4-х лет проведение тандемной трансплантации с режимом тиотепа-карбоплатин при снижении дозы КСО не привело к ухудшению 5-летней бессобытийной выживаемости. Убедительно показана роль ВХТ с аутоТГСК при лечении пациентов с ЛХ неблагоприятного прогноза, проведение которой позволяет достичь 10-летней БСВ в 85,7% и 63,6% у пациентов с химиочувствительными и рефрактерными рецидивами, соответственно.

Глава хорошо иллюстрирована и написана доступным языком, делающим понятным суть проведенной работы для представителей всех врачебных специальностей. Принципиальных замечаний по главе нет.

Пятая глава - «Заключение» состоит из 12 страниц и обобщает полученные результаты. В главе представлено обсуждение результатов диссертационной работы в сравнении с литературными данными.

Работу завершают 10 выводов, список приведенных сокращений и список литературы. Выводы диссертационной работы отражают основные положения диссертации, полностью соответствуют поставленным целям и задачам.

Представленные автором данные имеют большую научную и практическую ценность для врачей-трансплантологов, онкологов, гематологов, врачей-иммунологов, а также для организаторов здравоохранения, занимающихся вопросами организации детских отделений онкогематологии и трансплантации ГСК, а также донорских регистров.

Представленные замечания не носят принципиального характера и не влияют на качество рассматриваемой работы.

Автореферат полностью отражает содержание диссертации.

Заключение

Диссертационная работа Субботиной Натальи Николаевны «Роль высокодозной химиотерапии и трансплантации гемопоэтических стволовых клеток в преодолении терапевтической резистентности при злокачественных опухолях крайне неблагоприятного прогноза у детей» является законченной научно-квалификационной работой, которая направлена на решение важной научной проблемы - повышение выживаемости детей с солидными опухолями и гемобластомами крайне неблагоприятного прогноза с помощью терапевтических подходов, основанных на трансплантации гемопоэтических клеток крови. Диссертационная работа соответствует критериям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней» №42 от 24 сентября 2013 года (в редакции постановления Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 года №35, от 2 августа 2019 года №748, от 29 мая 2017 года №650, от 28 августа 2017 года №1024 и от 01 октября 2018 года №168), предъявляемых к диссертациям на соискание степени доктора наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология.

Декан педиатрического факультета ФГБОУ ВО СГМУ
(г. Архангельск) Минздрава России,
заведующий кафедрой детской хирургии,
доктор медицинских наук (14.01.12 – Онкология),
доцент
turaivan@yandex.ru, тел. 8-921-241-40-30

 Турабов Иван Александрович

21.01.2020

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
ФГБОУ ВО СГМУ (г. Архангельск) Минздрава России
163000, Российская Федерация, г. Архангельск, пр.Троицкий д.51
Подпись д.м.н., доцента Турабова И.А.
удостоверяю ученый секретарь ученого
совета ФГБОУ ВО СГМУ (г. Архангельск)
Минздрава России, к.м.н. доцент

 Бондаренко Е.Г.