

ОТЗЫВ

официального оппонента – доктора медицинских наук, профессора кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии педиатрического факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации Семочкина Сергея Вячеславовича на диссертационную работу Бондаренко Сергея Николаевича «Роль аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток в программной терапии острого миелоидного лейкоза у взрослых», представленной к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.21. – гематология и переливание крови.

Актуальность темы диссертационного исследования

Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) является эффективным методом постремиссионной терапии, который направлен на излечение пациентов с неблагоприятными вариантами острого миелоидного лейкоза (ОМЛ). Терапевтический эффект алло-ТГСК связан с двумя принципиально различными механизмами воздействия на лейкемические клетки. С одной стороны реализуется потенциал высоких доз цитостатических препаратов, направленный на максимальную эрадикацию опухоли, а с другой стороны это биологическое воздействие, опосредованное развитием иммунологической реакции «трансплантат против лейкемии». К сожалению, несомненные преимущества данного метода лечения терапии ОМЛ сопряжены с рядом существенных недостатков, таких как высокий уровень ранней трансплантационной летальности. Прежде всего это связано с клинически значимой непосредственной токсичностью отдельных режимов кондиционирования и риском поздних осложнений, наиболее серьезным из которых является реакция «трансплантат против хозяина» (РТПХ). Таким образом, определение места и роли алло-ТГСК в программной терапии ОМЛ,

а также совершенствование самого метода трансплантации несомненно является актуальной научной задачей.

Научная новизна основных положений, выводов и практических рекомендаций

Впервые на большом репрезентативном материале отечественной популяции пациентов ОМЛ, включающим более 500 случаев заболевания, продемонстрирована ключевая роль ремиссионного статуса на момент выполнения алло-ТГСК: 10-летняя общая выживаемость (ОВ) после алло-ТГСК, выполненной в первой ремиссии составила 71%, во второй ремиссии – 46%, а в не ремиссии всего 12%. Собранный материал является, несомненно, самым крупным исследованием в данной области знаний, выполненным когда либо в Российской Федерации. Вторым принципиальным моментом представленного исследования является анализ определения молекулярно-генетической прогностической группы риска согласно классификации ELN2017, что также недостаточно реализуется на практике в нашей стране. Автором достоверно показано, что в благоприятной прогностической группе ОВ сопоставима, как при проведении химиотерапии, так и после алло-ТГСК в первой и второй ремиссии – 78; 76 и 86%. Для пациентов промежуточной группы риска ОВ составила 77% в первой ремиссии и 46% во второй ремиссии, а в неблагоприятной – 43 и 31% соответственно. Основной причиной различий в результатах алло-ТГСК между первой и второй ремиссией являлась трансплантационная летальность 13 и 38% соответственно.

С целью улучшения результатов алло-ТГСК в проспективной части исследования диссертантом был внедрен новый метод профилактики РТПХ – использование посттрансплантационного циклофосфида, что позволило снизить трансплантационную летальность до 10% в первой и 13% во второй ремиссиях. Частота рецидивов при этом не изменилась. Вторым методом, направленным на снижение трансплантационной летальности, было использование менее токсичного миелоаблативный режима

кондиционирования с применением флюдарабина и бусульфана 14 мг/кг вместо схемы с циклофосфамидом и бусульфаном 16 мг/кг. В результате трансплантационная летальность во второй ремиссии снизилась с 43 до 9%.

Важным аспектом работы является разработка методов проведения алло-ТГСК в когорте пожилых пациентов поскольку медиана возраста на момент диагностики ОМЛ составляет 60-70 лет. Несмотря на очевидные успехи по снижению трансплантационной летальности, которые делают возможным проведение алло-ТГСК пациентам старшего возраста, остается значительное количество пациентов с чрезмерно высоким риском трансплантационной летальности. Применения иммуносупрессивной терапии, по-прежнему, сопряжено с повышенным риском развития инфекционных осложнений и РТПХ. Кроме того, у пожилых пациентов часто нет соответствующих молодых совместимых сиблингов для реализации родственной алло-ТГСК. С учетом этих обстоятельств особый интерес вызывает апробированный автором метод микротрансплантации гаплоидентичных гемопоэтических стволовых клеток у пожилых пациентов. Двухлетняя ОВ в исследуемой группе составила 42%, тогда как в контрольной группе всего 23%. Важно отметить безопасность предложенного метода – летальных исходов в группе микро-ТГСК не было.

Значимость для науки и практики результатов диссертации и конкретные пути их использования

Ценность для науки и практики выводов и рекомендаций, вытекающих из диссертационного исследования, в разработке нового режима кондиционирования и метода профилактики РТПХ при алло-ТГСК у взрослых пациентов ОМЛ. Полученные результаты позволяют использовать микро-ТГСК для пожилых пациентов ОМЛ, а значит сделать алло-ТГСК более доступным методом лечения. Полученные автором данные и отработанные методики могут использоваться в работе трансплантационных центров Российской Федерации и гематологических отделения, участвующих в ведении трансплантированных пациентов на различных этапах лечения.

Полнота изложения основных результатов диссертационной работы в научной печати

Результаты диссертационной работы отражены в 69 статьях, в том числе в 57 работах в журналах, рекомендованных ВАК. Результаты диссертации представлены на профильных Российских и Международных конференциях.

Положения диссертации внедрены в практическую работу отделений трансплантации ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова», ФГБУН КНИИГИПК ФМБА России, ГБУЗ Свердловская областная клиническая больница №1. Материалы диссертационной работы вошли в учебные материалы кафедры гематологии, трансфузиологии и трансплантологии ФПО ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова, в учебные материалы для студентов кафедры госпитальной и факультетской терапии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова.

Структура, содержание и оценка диссертационной работы в целом, замечания по оформлению

Диссертационная работа изложена на 277 страницах компьютерного текста, проиллюстрирована 82 рисунками и 55 таблицами. Работа построена по традиционному плану и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, четырех глав собственных исследований и их обсуждения, выводов, практических рекомендаций, списков сокращений и используемой литературы. Библиографический указатель включает 334 литературных источника, включая 33 публикации отечественных и 301 – зарубежных авторов.

Во введении автор представляет актуальность, формулирует цель и задачи, научную новизну, практическое значение своей работы.

В обзоре литературы показано современное состояние проблемы, охвачены все темы, относящиеся к данному исследованию. Дана информация по эпидемиологии и классификации ОМЛ, молекулярно-генетической

характеристики заболевания. В отдельном разделе освещены вопросы оценки ответа на терапию и определения минимальной остаточной болезни (МОБ). Подробно описаны и проанализированы уже проведенные исследования по терапии ОМЛ, включая лечение пациентов старшей возрастной группы. Подробно обсуждаются текущие технологии проведения алло-ТГСК и роль новых препаратов. В целом обзор литературы изложен логично, подробно и хорошо освещает рассматриваемую проблему.

Глава, посвященная материалам и методам, написана детально и дает исчерпывающее представление по всем использованным методическим подходам. Подробно представлена инициальная характеристика пациентов, включая деление на основании выявленных молекулярно-генетических аномалий по классификации ELN2017. Дана характеристика доноров и качества полученного трансплантата. Описание технологии кондиционирования и РТПХ позволяет говорить о воспроизводимости полученных данных. Представление методики свидетельствует о высоком уровне профессиональной подготовки автора.

Результаты исследования описаны подробно и исчерпывающе. Представляется чрезвычайно важным определение оптимальной временной точки для проведения алло-ТГСК, выполненное диссертантом. необходимо учитывать молекулярно-генетические факторы риска. Как оказалось для пациентов благоприятной прогностической группы нет существенной разницы выполняется трансплантация в первой и второй ремиссии (10-летняя ОВ 76 и 86%; $p=0,5$). Очевидно, что этим пациентам можно сместить акцент трансплантации на случай лечения рецидива. А вот для пациентов промежуточной группы, несомненно, преимущество алло-ТГСК в первой ремиссии (77 и 46%; ($p=0,001$)). В неблагоприятной группе алло-ТГСК остается является единственным методом излечения. В первой ремиссии ОМЛ миелоаблативный и режим кондиционирования со сниженной интенсивностью в равной степени эффективны (ОВ 75 и 70; $p=0,7$). За счет различий в частоте рецидивов и случаев терапевтической летальности

конечная эффективность уравнивается поэтому при выборе следует исходить из индивидуальных особенностей пациента. Предикторами рецидива после алло-ТГСК были неблагоприятная молекулярно-генетическая группа, вторичный ОМЛ, первичная химиорезистентность или ранний рецидив, а также трансплантация от HLA-совместимого родственного донора. Положительная МОБ перед алло-ТГСК также показала четкую связь с риском рецидива (HR 2,23; $p=0,05$). Наличие хронической РТПХ ассоциировано со снижением частоты рецидивов как в первой ремиссии (HR 0,53; $p=0,05$), так и во второй ремиссии (0,38; $p=0,03$). В обсуждении автором проведен детальный анализ всех полученных данных с привлечением большого объема литературных данных.

Принципиальных замечаний по диссертации нет. В порядке дискуссии с диссертантом хотелось бы обсудить два вопроса: (1) В следствии каких причин пациентам неблагоприятной прогностической группы ОМЛ алло-ТГСК откладывалось на момент во второй ремиссии и (2) видит ли автор в будущем перспективы алло-ТГСК у пациентов с резистентными формами ОМЛ в свете появления новых препаратов?

Выводы и практические рекомендации возражений не вызывают, они логично вытекают из содержания работы. Личный вклад соискателя в разработку научной проблемы несомненен. Автореферат Бондаренко С.Н. полностью соответствует содержанию диссертации.

Заключение

Вышеизложенное позволяет сделать вывод, что диссертационная работа Бондаренко Сергея Николаевича «Роль аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток в программной терапии острого миелоидного лейкоза у взрослых», выполненная при научном консультировании доктора медицинских наук, профессора Афанасьева Б.В., является законченной научной квалификационной работой, в которой решена актуальная проблема применения аллогенной трансплантации

гемопоэтических стволовых клеток в терапии ОМЛ у взрослых пациентов, что имеет существенное значение для клинической гематологии.

Диссертация соответствует требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ №842 от 24 сентября 2013 г., в редакции Постановления Правительства Российской Федерации от 28 августа 2017 г. №1024 «О внесении изменений в положение о присуждении ученых степеней», а сам автор Бондаренко Сергей Николаевич заслуживает присуждения ему искомой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.21. – гематология и переливание крови.

Официальный оппонент: доктор

медицинских наук (шифр 14.01.21 – гематология и переливание крови), профессор кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии ПФ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России

Семочкин С.В.

14.05.2020

Подпись Семочкина Сергея Вячеславовича заверяю:

Ученый секретарь ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, д.м.н., доцент

Милушкина О.Ю.

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Министерства Здравоохранения Российской Федерации
117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1, Тел.: +7 (495) 434-03-29, +7 (495) 434-14-22; e-mail: rsmu@rsmu.ru, сайт: www.rsmu.ru