

ОТЗЫВ

официального оппонента – доктора медицинских наук, профессора кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии ФГАОУ ВО Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова Минздрава России Семочкина Сергея Вячеславовича на диссертационную работу Самородовой Ирины Анатольевны на тему «Эффективность аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток в первой ремиссии у больных острым миелоидным лейкозом», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.21 – гематология и переливание крови.

Актуальность темы диссертационного исследования

Острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) занимает одно из первых мест в структуре злокачественных заболеваний крови и характеризуется высокой смертностью. Несмотря на успехи в изучении патогенеза ОМЛ, появление новых таргетных препаратов, что позволило увеличить частоту и продолжительность ремиссий при ОМЛ, значительно улучшить общую и безрецидивную выживаемость пациентов с ОМЛ до сих пор не удается.

Аллогенная трансплантация костного мозга (алло-ТГСК) является высокоэффективным и единственным потенциально излечивающим методом терапии ОМЛ. Широкое применение алло-ТГСК ограничивается рядом проблемных моментов, включая отсутствие совместимых доноров по генам HLA-системы и высокий риск тяжелых осложнений в посттрансплантационном периоде. Это служит естественным препятствием для данного метода лечения, особенно у пациентов старшей возрастной группы и при наличии значимой сопутствующей патологии.

Для пациентов, которым в силу различных причин не может быть выполнена алло-ТГСК, возможными вариантами консолидации ремиссии являются химиотерапия и аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК). Актуальной научной задачей является

определение групп пациентов, для которых применение ауто-ТГСК позволит достичь наилучших результатов. Также важным является анализ прогностических факторов, влияющих на эффективность терапии консолидации, у пациентов с ОМЛ, достигших первой ремиссии.

Стратификация пациентов по группам риска, разработка программ лечения для разных прогностических групп пациентов, позволяющих предотвратить рецидивы, являются чрезвычайно важными направлениями исследований для улучшения отдаленных результатов лечения ОМЛ. Международный опыт изучения данной проблемы ограничен, но продолжает накапливаться. Отечественные исследования, посвященные изучению эффективности различной степени интенсивности химиотерапии консолидации, в том числе с использованием ауто-ТГСК у пациентов в первой ремиссии ОМЛ, фактически отсутствуют.

Таким образом, диссертационная работа Самородовой Ирины Анатольевны посвящена идентификации групп пациентов, для которых проведение ауто-ТГСК в качестве консолидации ремиссии позволит достичь долгосрочной безрецидивной выживаемости и определению роли интенсивности доз консолидации на отдаленные результаты химиотерапии при ОМЛ в первой ремиссии несомненно является актуальной.

Научная новизна основных положений, выводов и практических рекомендаций

В представленной диссертационной работе впервые проведен анализ эффективности и отдаленных результатов терапии консолидации ремиссии, в том числе с помощью ауто-ТГСК, на репрезентативной группе российских пациентов старше 17 лет у пациентов в первой ремиссии ОМЛ. Автором проведен сравнительный land-mark анализ эффективности ауто-ТГСК и различных доз химиотерапии (ХТ) консолидации ремиссии. Проведена подробная оценка влияния факторов прогноза и интенсивности доз консолидации на выживаемость пациентов, а также определены показания и сроки выполнения ауто-ТГСК в качестве этапа консолидации.

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

Полученные в ходе диссертационной работы результаты позволили оптимизировать терапевтическую тактику у пациентов с ОМЛ, достигших первой ремиссии, которым не может быть выполнена алло-ТГСК. В исследовании выявлены преимущества программы лечения пациентов с ОМЛ, состоящей из 2 курсов индукции, консолидации с эскалацией доз цитарабина более 2000 мг/м²/сут и последующей поддерживающей терапией, что было продемонстрировано в сравнительном анализе с группой контроля, получавших один курс терапии индукции, консолидацию стандартными дозами цитарабина и без последующей поддерживающей терапии. Данный подход позволил снизить частоту развития рецидивов, что привело к повышению общей и бессобытийной выживаемости. Применение собственной инновационной программы лечения позволило улучшить отдаленные результаты терапии пациентов с первой ремиссией ОМЛ.

Важную практическую значимость представляет собой определение показаний и сроков выполнения ауто-ТГСК в качестве этапа консолидации ремиссии ОМЛ. Продemonстрировано, что применение ауто-ТГСК у пациентов низкой группы цитогенетического риска, с уровнем лейкоцитов более $50,0 \times 10^9/\text{л}$ и отсутствием ремиссии после 1 курса ХТ обеспечивает наилучшую общую и безрецидивную выживаемость, что открывает перспективы для применения этого метода лечения у пациентов с ОМЛ.

Практические рекомендации адресованы специалистам в области клинической онкогематологии и могут быть использованы для разработки алгоритмов ведения пациентов и протоколов лечения ОМЛ в первой ремиссии.

Полнота изложения основных результатов диссертационной работы в научной печати

По теме диссертации опубликовано 5 печатных работ, включая 3 в журналах, входящих в перечень ведущих рецензируемых журналов и изданий, рекомендованных ВАК. Основные положения диссертации представлены в материалах и докладах научных конференций.

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

Диссертационная работа изложена на 135 страницах, оформлена в соответствии с существующими требованиями, иллюстрирована 14 таблицами и 71 рисунком. Работа составлена традиционно и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, 4 глав результатов собственных исследований, главы обсуждения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 15 отечественных и 82 зарубежных источника.

Во введении показана актуальность проблемы, сформулированы цель и задачи, указана степень разработанности темы, научная новизна, практическое значение проведенного исследования.

В литературном обзоре достаточно подробно и полно освещены современные представления о подходах к терапии ОМЛ и показания к их применению в разных группах прогноза. Автором отдельно представлены данные по использованию ауто-ТГСК как этапа консолидации ремиссии ОМЛ. Проанализированы литературные данные об эффективности этого варианта лечения ОМЛ в сравнении с химиотерапией и алло-ТГСК. Логичное и последовательное изложение материала указывает на то, что автор глубоко изучила тему и владеет ей.

Во второй главе представлена подробная характеристика пациентов, включенных в исследование, получивших как различные дозы ХТ консолидации, так и ауто-ТГСК, подробно изложен дизайн исследования. Статистическая обработка результатов проведена с помощью стандартных методов.

Третья, четвертая и пятая главы посвящены результатам собственных исследований. Проведена тщательная оценка эффективности проведенного лечения у всех пациентов, включенных в исследование, выявлены факторы прогноза, не зависящие от варианта консолидации ремиссии. Построена модель прогнозирования ОВ в общей когорте пациентов в исследовании. Проанализирована эффективность индукционной терапии, различных доз ХТ консолидации и влияние поддерживающей терапии на результаты лечения ОМЛ. Отдельно представлены результаты проведения ауто-ТГСК в качестве этапа консолидации ремиссии. Проведен сравнительный land-mark анализ исходов ауто-ТГСК и программной ХТ, с учетом селективности группы пациентов, получивших ауто-ТГСК. В ходе сравнения выявлено достоверное положительное влияние интенсификации до ХТ консолидации на улучшение долгосрочных результатов лечения ОМЛ, а также определена группа пациентов, для которых проведение ауто-ТГСК обеспечивает наилучшую выживаемость.

В шестой главе проведен анализ полученных результатов, сопоставление их с литературными данными, а также обсуждены выявленные расхождения. Выводы работы логично проистекают из ключевых результатов исследования.

Принципиальных замечаний по диссертационному исследованию нет. Ответы на некоторые уточняющие вопросы получены в ходе личной беседы.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Обоснованность и достоверность выводов и основных положений, представленных в диссертации Самородовой И.А., не вызывает сомнений, принимая во внимание объем выборки больных (135 человек), включенных в анализ и объем выполненных исследований, современную методологическую базу. В работе автор обращает внимание на высокую эффективность протокола лечения, состоящего из 2 курсов ХТ индукции, терапии

консолидации с эскалацией доз цитарабина более 2000 мг/м²/сут и последующей поддерживающей терапией. Особый интерес для практического использования представляют результаты с применением ауто-ТГСК в качестве этапа консолидации для пациентов низкой группы цитогенетического риска, с уровнем лейкоцитов более 50,0 x 10⁹/л и недостижением ремиссии после 1 курса ХТ. Опираясь на данные проведенного анализа, автор подчеркивает необходимость выполнения ауто-ТГСК в ранние сроки от момента достижения ремиссии ОМЛ.

Значение для практического использования результатов, полученных Самородовой И.А., подтверждается тем, что основные положения и результаты работы внедрены в практическую и научно-исследовательскую работу клиники НИИ ДОГиТ им. Р.М.Горбачевой ФГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, отделений онкогематологии №2 и №3 СПб ГБУЗ «Городской клинической больницы №31». Полученные данные также используются в лекциях, практических занятиях в процессе преподавания на кафедре гематологии, трансфузиологии и трансплантологии ФПО ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова МЗ РФ.

Автореферат диссертации Самородовой Ирины Анатольевны в полной мере отражает содержание работы и основные положения диссертации, оформлен в соответствии с действующими требованиями. Представленная к защите работа заслуживает безусловно положительной оценки. Принципиальных замечаний по методологическим подходам, научной новизне, практической ценности и обоснованности выводов нет.

Заключение

Диссертация Самородовой Ирины Анатольевны на тему «Эффективность аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток в первой ремиссии у больных острым миелоидным лейкозом», выполненная под руководством доктора медицинских наук, профессора Афанасьева Б.В., является завершенной научно-квалификационной работой, в которой приводится решение актуальной научной задачи, касающейся

оптимизации ведения пациентов с острым миелоидным лейкозом, которым не может быть выполнена алло-ТГСК, что имеет существенное значение для гематологии. Таким образом, диссертация полностью соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ №842 от 24 сентября 2013 года, с изменениями Постановлением Правительства РФ от 28 августа 2017 года №1024 «О внесении изменений в положение о присуждении ученых степеней», а ее автор Самородова Ирина Анатольевна заслуживает присуждения ученой степени кандидата 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

26.02.2020

Семочкин С.В.

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