

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

Скоробогатовой Елены Владимировны, доктора медицинских наук, заведующего отделением трансплантации костного мозга обособленного структурного подразделения «Российская детская клиническая больница» федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации на диссертационную работу **Казанцева Ильи Викторовича** на тему «Роль трансплантации гемопоэтических стволовых клеток и таргетной терапии в лечении детей с нейробластомой» представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.28 «гематология и переливание крови» и 3.1.6 «онкология, лучевая терапия».

Актуальность темы исследования.

В представленной работе автор затрагивает одну из актуальных проблем детской гематологии/онкологии, связанную с лечением пациентов с нейробластомой (НБ) группы неблагоприятного прогноза. Несмотря на то, что доля пациентов с НБ среди всех детей с онкологическими заболеваниями не превышает 7-8%, до 10% смертей детей со злокачественными заболеваниями связаны с прогрессированием НБ. Применение интенсивных комплексных схем терапии, включающих в себя высокодозную полихимиотерапию (ВДПХТ) с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) обеспечивает долгосрочную выживаемость в группе высокого риска не более 40%. Кроме того, существуют отдельные подгруппы пациентов, которые характеризуются еще более неблагоприятным прогнозом вследствие наличия дополнительных клинических и биологических факторов риска. Значительная часть этих пациентов развивает первичную резистентность к проводимой химиотерапии, которая ассоциируется с крайне неблагоприятным прогнозом. В рамках рассматриваемой работы проведен анализ клинических и биологических факторов, влияющих на исход ВДПХТ с ауто-ТГСК, что позволяет заранее выявлять пациентов, у которых потенциально требуется применение дополнительных методов терапии.

До настоящего момента не существует единого стандарта лечения пациентов с первично-резистентными формами и рецидивами НБ. Схемы химиотерапии на основе иринотекана или топотекана, применяемые у большинства больных, в большинстве случаев

позволяются добиться лишь краткосрочного ответа, а интенсификация лечения у пациентов, ранее получивших ВДПХТ с ауто-ТГСК, как правило неэффективна. Соответственно, в этой ситуации отдельный интерес представляют схемы лечения, основанные на применении методов, позволяющих обойти сформировавшиеся механизмы резистентности, в том числе таргетная и иммунотерапия. В представленной работе проводится сравнительный анализ эффективности схем химиотерапии и комбинированной схемы, дополнительно включающие в себя таргетные препараты. Кроме того, в ряде случаев с целью консолидации эффекта дополнительно проводилась аллогенная трансплантация гемопоэтических клеток от гаплоидентичного донора (гапло-ТГСК). Помимо иммуноадаптивного эффекта данный метод может рассматриваться в качестве «платформы» для дальнейшей иммунотерапии.

Таким образом, диссертационная работа Казанцева И.В., в рамках которой анализируется роль трансплантации гемопоэтических стволовых клеток и таргетной терапии в лечении пациентов с НБ, рассматривает ряд вопросов, которые остаются актуальными на современном этапе развития детской гематологии/онкологии.

Научная новизна основных положений и результатов исследования.

В рассматриваемой работе впервые выполнен подробный анализ факторов, влияющих на эффективность ауто-ТГСК в крупной когорте пациентов. Дополнительно рассматривались факторы, влияющие на сроки приживления трансплантата. Впервые выполнен сравнительный анализ эффективности схем химио-, а также химио- и таргетной терапии у пациентов с первично-резистентным течением и рецидивом заболевания. Отдельно анализировалась эффективность подхода, основанного на использовании гапло-ТГСК с последующей иммуноадаптивной терапией. Отличительной особенностью описанной когорты реципиентов гапло-ТГСК является то, что значительная часть из них получила режим профилактики реакции трансплантат-против-хозяина, основанный на использовании посттрансплантационного циклофосфида, который ранее не применялся у пациентов с НБ. Дополнительно рассмотрен спектр осложнений у пациентов, у которых выполнялась иммуномагнитная деплеция трансплантата.

Достоверность результатов обеспечивается достаточным размером исследуемой когорты первичных пациентов высокого риска, а также пациентов с первично-резистентным течением или рецидивом заболевания, что позволяет эффективно использовать методы статистической обработки полученных данных.

Практическая значимость работы.

В рамках рассматриваемой работы выполнена оценка факторов риска, влияющих на исход ВДПХТ с ауто-ТГСК, что позволяет выделить подгруппу пациентов крайне неблагоприятного прогноза, в которой потенциально требуется применение дополнительных методов лечения. Выполнена сравнительная оценка числа и длительности ответов при использовании нескольких методов лечения пациентов с первично-резистентными формами и рецидивами заболевания. Использование более эффективного метода потенциально позволяет достигнуть этапа консолидации большему числу пациентов. Продемонстрирована возможность достижения длительных ответов на фоне гапло-ТГСК, что делает часть больных, ранее получавших только паллиативную терапию, потенциально излечимой.

Рекомендации по использованию результатов диссертации.

Результаты и выводы диссертации целесообразно использовать в практической деятельности отделений и подразделений, оказывающих помощь пациентам с НБ группы высокого риска. Предлагаемые методы потенциально позволяют излечить часть пациентов группы крайне неблагоприятного прогноза. Это может служить обоснованием для их изучения в более крупных когортах пациентов.

Полнота изложения основных результатов работы в научной печати.

Результаты диссертационной работы опубликованы в 11 печатных работах, в том числе в 2 работах в журналах, рекомендованных ВАК. Дополнительно результаты были продемонстрированы в виде устных сообщений и постерных докладов в рамках Российских (межрегиональные совещания НОДГО, РОДО) и Международных (конгрессы SIOP, EBMT) конференций.

Структура и объём диссертации, основное содержание.

Материалы диссертации изложены на 124 страницах машинописного текста, включают в себя 14 таблиц и 30 рисунков. Работа состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, изложения собственных результатов, обсуждения, заключения, выводов и практических рекомендаций. Список литературы содержит 203 литературных источника, из них 16 отечественных и 187 зарубежных авторов.

Введение составлено по схеме, рекомендованной ВАК, и включает актуальность темы, степень ее разработки. Описаны цели и задачи исследования, положения, выносимые на защиту, научная новизна и практическая значимость исследования.

В обзоре литературы изложены современные представления об эпидемиологии и биологических характеристиках НБ, подробно описана роль ВДПХТ с ауто-ТГСК в лечение пациентов группы высокого риска. Отдельно рассматриваются публикации, посвященные методам лечения пациентов с первично-резистентными формами и рецидивами заболевания, в том числе ВДПХТ с гапло-ТГСК.

В главе, посвященной характеристикам пациентов и методам исследования, автором представлена подробная характеристика изученной когорты больных, а также изложен общий дизайн исследования и дизайн его отдельных этапов.

В третьей главе, посвященной результатам собственного исследования, представлена оценка эффективности лечения первичных пациентов группы высокого риска и факторов, влияющих на эффективность исследования. Отдельно рассматриваются результаты лечения в группе пациентов с первично-резистентными формами и рецидивами заболевания, в том числе результаты применения ВДПХТ с гапло-ТГСК и посттрансплантационной терапии.

Выводы и практические рекомендации сформулированы четко, объективны и корректно отражают полученные результаты.

Содержание автореферата соответствует основным положениям, изложенным в работе. Автореферат составлен в соответствии с действующими требованиями, предъявляемыми к оформлению согласно ГОСТ Р 7.0.11-2011, и в полной мере соответствует содержанию диссертационной работы.

Замечания и вопросы по диссертации.

Принципиальных замечаний, существенно влияющих на в целом положительную характеристику диссертационной работы Казанцева И.В., нет. В рамках дискуссии хотелось уточнить мнение автора по ряду вопросов:

1. Включение 4-х дневного курса сиролимуса и дазатиниба продемонстрировало пролонгацию периода до прогрессии основного заболевания, следует ли предположить, что повторение курса таргетов, допустим ежемесячное, может улучшить показатели выживаемости?

2. В плане терминологии, возможно, будет резонно в разделах «задачи и выводы» конкретизировать вид ТГСК как гаплоидентичная, а не аллогенная?
3. Стандартом иммунотерапии нейробластомы в настоящее время являются моноклональные антитела анти-GD2. К сожалению, в анализ включен только один такой пациент. Однако таргетные препараты получили пациенты в группе RIST (58 детей), ниволумаб (2). По этой ли причине автор оставил в названии только таргетную, но исключил иммунотерапию, хотя, эффект гаплоТГСК и трансфузий донорских лимфоцитов ориентирован как раз на иммунотерапию опухоли?
4. Эффективность посттрансплантационной таргетной и иммунотерапии продемонстрирована у 5 из 6 пациентов, что достаточно убедительно, но, для определения статистической достоверности в дальнейшем будет ли интересна работа по продолжению этого исследования?
5. Предусматривает ли автор в перспективе предложить алгоритм лечения рецидивов и первичнорезистентных форм нейробластом, допустим, в зависимости от сроков наступления рецидива, определить, когда предусматривается максимальная интенсификация терапии и гаплоТГСК или химиотерапия с иммунотерапией? Следует ли включать пациентов с поздними рецидивами в группу гаплоТГСК при отсутствии рефрактерности к терапии?
6. Какой автор видит роль гапло-ТГСК у пациентов с нейробластомой с учетом развития иммунотерапевтического и таргетного арсенала и рассматривает ли сужение перспектив ее использования?

Заключение.

Диссертационная работа Казанцева Ильи Викторовича на тему «Роль трансплантации гемопоэтических стволовых клеток и таргетной терапии в лечении детей с нейробластомой», выполненная под руководством доктора медицинских наук Семеновой Е.В. и доктора медицинских наук профессора Пунанова Ю.А. и представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.28 «гематология и переливание крови» и 3.1.6 «онкология, лучевая терапия», является завершенной квалификационной работой. Учитывая актуальность темы исследования, научную новизну и практическую значимость результатов, работа Казанцева И.В. полностью соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых

степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. №842 (в редакции постановления Правительства Российской Федерации от 21.04.2016 г. №335), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук и может быть представлена к защите по специальностям 3.1.28 «гематология и переливание крови» и 3.1.6 «онкология, лучевая терапия».

Официальный оппонент:

Заведующий отделением трансплантации

костного мозга ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Минздрава России

Д.м.н.,

(тел.: +79035334485, e-mail: skorobog.e@mail.ru)



Скоробогатова Е.В.

Подпись д.м.н., Скоробогатовой Е.В. заверяю

Начальник отдела кадров ОСП РДКБ

ФГАОУ ВО РНИМУ

им Н.И. Пирогова Минздрава России



Комарова И.Н.

Контактные данные:

Российская детская клиническая больница федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации,

Адрес: Россия, 119571, Москва, Ленинский пр-т, д. 117, Телефон: +7 (495) 936-92-51, эл.почта: clinika@rdkb.ru, сайт: <https://rdkb.ru>

«18» ноября 2021г.