

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертационную работу Морозовой Елены Владиславовны на тему «Хронический миелолейкоз: роль аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток в лечении пациентов в эру ингибиторов тирозинкиназ», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.28. – Гематология и переливание крови.

Актуальность темы диссертационного исследования

Применение ингибиторов тирозинкиназ (ИТК) значительно уменьшило показания к проведению аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (АлТГСК) у больных хроническим миелолейкозом (ХМЛ). Если ранее АлТГСК была единственным методом излечения и абсолютным показанием к выполнению уже в хроническую фазу (ХФ) ХМЛ, то в настоящее время методом выбора в ХФ ХМЛ являются ИТК, трансплантация проводится преимущественно в продвинутых стадиях заболевания.

Назначение ИТК приводит к общей выживаемости около 80% в течение 10 лет, однако лишь половина пациентов при этом продолжают получать ИТК первого поколения. Это обусловлено, прежде всего, прогрессированием заболевания или рефрактерностью к проводимой терапии и требует перехода на ИТК следующих поколений. Кроме того, больные, длительно получающие ИТК, имеют риск ряда осложнений, спектр которых зависит от конкретного препарата. Использование ИТК в фазах акселерации (ФА) и бластного криза (БК) улучшило прогноз по сравнению с препаратами предшествующих поколений, однако АлТГСК в этих случаях остается методом выбора.

Таким образом, внедрение ИТК изменило роль и место АлТГСК при ХМЛ, что требует разработки современной стратегии лечения, важнейшими этапами которой являются выбор режима кондиционирования, методов профилактики реакции трансплантат против хозяина (РТПХ) и лечения рецидивов.

Стандартом при АлТГСК у больных ХМЛ являются миелоаблативные режимы кондиционирования, однако режимы кондиционирования со сниженной интенсивностью доз, которые преимущественно основаны на реакции «трансплантат против лейкоза» и имеют меньшую токсичность, могут быть протоколом выбора, особенно у пациентов старших возрастных групп и при длительном приеме ИТК.

Важным направлением исследований является поиск путей повышения эффективности профилактики РТПХ. Установлено, что новые схемы с применением циклофосфида в Д+3, Д+4 после АлТГСК улучшают результаты трансплантации, что обусловлено снижением риска острой и хронической РТПХ при сохранении иммуноадаптивного эффекта – реакции «трансплантат против лейкоза». Большое внимание уделяется оптимизации методов профилактики и лечения рецидивов после АлТГСК, прежде всего, анализу значения использования ИТК после трансплантации и инфузии донорских лимфоцитов при развитии рецидива ХМЛ.

Таким образом, необходимость определения показаний, сроков проведения трансплантации, оптимальных режимов кондиционирования, профилактики РТПХ, лечения рецидивов после АлТГСК обуславливает актуальность тему диссертации Е.В.Морозовой.

Научная новизна

Автором впервые на основании большого количества наблюдений обобщены и проанализированы результаты АлТГСК у больных ХМЛ на фоне терапии ИТК нескольких поколений. Проведена оценка клинической эффективности трансплантации при неблагоприятном течении заболевания

Установлены основные факторы, определяющие прогноз при проведении АлТГСК (международный прогностический индекс Gratwohl, использование СКК периферической крови в качестве источника трансплантата и циклофосфида в послеоперационный период для профилактики РТПХ, режимов кондиционирования со сниженной интенсивностью).

Впервые оценены влияние предшествующей терапии и эффективность АлТГСК по сравнению с консервативным лечением у больных в ФА и БК. Установлено, что наличие БК в анамнезе является важным прогностическим фактором, проведение АлТГСК у этих пациентов является методом выбора.

Установлено, что наличие дополнительных хромосомных aberrаций и мутационного статуса в целом не определяют прогноз после проведения АлТГСК, однако дополнительные хромосомные aberrации низкого и высокого рисков имеют разное прогностическое значение.

Практическая значимость

Работа имеет большую практическую значимость. Своевременное выявление больных ХМЛ, нуждающихся в выполнении АлТГСК, позволит оптимизировать результаты лечения пациентов из группы высокого риска.

Применение режимов кондиционирования со сниженной интенсивностью доз позволит расширить показания к проведению АлТГСК у больных старших возрастных групп, с продвинутыми стадиями заболевания, длительным анамнезом, сменой нескольких линий терапии ИТК.

Увеличение общей выживаемости больных, кроме того, может быть достигнуто при использовании циклофосфида в посттрансплантационном периоде для профилактики РТПХ.

Рекомендации по использованию результатов диссертационной работы

Результаты исследования внедрены в практическую работу отделений трансплантации ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова», ФГБУН КНИИГИПК ФМБА России, ГБУЗ «Свердловская областная клиническая больница N 1».

Результаты диссертации могут быть рекомендованы для внедрения в работу отделений гематологии и трансплантации и учебный процесс на кафедрах последипломного образования медицинских ВУЗов.

Связь работы с планом соответствующих отраслей науки

Диссертационная работа «Хронический миелолейкоз: роль аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток в лечении пациентов в эру ингибиторов тирозинкиназ» полностью соответствует паспорту научной специальности 3.1.28. – гематология и переливание крови.

Общая оценка диссертации

Диссертация изложена на 207 страницах машинописного текста, иллюстрирована 51 рисунком и 17 таблицами. Работа построена по традиционному плану и состоит из введения, обзора литературы, главы с описанием исследуемой группы пациентов и использованных методов, четырех глав собственных исследований, обсуждения полученных результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы, который включает 247 источников, в том числе 16 отечественных и 231 зарубежных авторов.

Во введении обосновывается актуальность, научная новизна, практическая значимость, цели и задачи диссертации, положения, выносимые на защиту.

В обзоре литературы подробно изложены сведения об эпидемиологии, этиологии и патогенезе ХМЛ, современные принципы терапии, механизмы формирования резистентности к ИТК, роль АлТГСК в лечении заболевания.

Во второй главе описаны пациенты и методы исследования. Всего обследовано 194 больных ХМЛ, из которых АлТГСК выполнена у 119 человек, 80 пациентов составили контрольную группу, получавшую ИТК без последующей трансплантации. Подробно изложены структура больных, цитогенетические и молекулярно-генетические методы исследования, режимы кондиционирования и профилактики РТПХ, методы оценки результатов трансплантации и статистического анализа полученных данных.

Третья, четвертая и пятая главы посвящена анализу трансплантационной активности в различные исторические периоды, сравнению результатов консервативной терапии и АлТГСК у больных с ФА и БК, анализу осложнений

и прогностических факторов, не связанных с рецидивом ХМЛ после проведения трансплантации.

В шестой графе проанализированы молекулярно-генетические особенности рецидивов ХМЛ после АлТГСК, методы их профилактики и лечения. Большой научный и практический интерес представляет анализ рецидивов с поражением нервной системы в посттрансплантационном периоде и факторов риска их развития.

В обсуждении обобщены полученные автором данные, которые подробно проанализированы и сопоставлены с результатами отечественных и зарубежных исследований. Заключение представляет собой краткое резюме проведенной работы.

Автором выявлены изменения структуры показаний к проведению АлТГСК у больных ХМЛ за последние годы, что обусловлено увеличением доли пациентов с неблагоприятным прогнозом. В то же время результаты трансплантации значительно улучшились в связи с совершенствованием методов кондиционирования, профилактики РТПХ и сопроводительной терапии (общая выживаемость увеличилась более чем в 2 раза).

Проведение АлТГСК показано, прежде всего, у пациентов с продвинутыми стадиями заболевания, при которых результаты трансплантации достоверно лучше по сравнению с применением ИТК.

Использование режимов кондиционирования со сниженной интенсивностью доз и циклофосфида в посттрансплантационном периоде для профилактики РТПХ у пациентов с ФА и БК приводят к достоверному снижению летальности и увеличению общей выживаемости.

Важными негативными прогностическими факторами, наличие которых является показанием к трансплантации, являются мутации в домене BCR-ABL1 и дополнительные хромосомные аберрации низкого и высокого риска.

К основным факторам риска рецидива после трансплантации относятся продвинутые фазы ХМЛ и количество линий ИТК до АлТГСК, тогда как

хромосомные aberrации высокого риска достоверно не влияют на частоту развития рецидивов.

Использование ИТК после трансплантации сопровождается увеличением общей выживаемости, но достоверно не влияет на частоту развития рецидивов. В этой связи автор справедливо считает необходимым проведение дальнейших исследований по определению роли ИТК в посттрансплантационном периоде.

Полученные данные представляют большой научный и практический интерес, так как позволяют оптимизировать лечение и улучшить прогноз у пациентов с продвинутыми стадиями ХМЛ.

Достоверность и обоснованность основных научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, не вызывает сомнений. Это обусловлено репрезентативностью выборки, использованием современных методов исследования и статистической обработки.

По материалам диссертации опубликована 61 печатная работа, из них 42 статьи в журналах, рекомендованных ВАК. Основные положения исследования доложены и обсуждены на Российских съездах, научно-практических конференциях и международных конгрессах.

В автореферате представлено краткое аналитическое изложение наиболее важных и существенных результатов работы. Автореферат полностью соответствует основным положениям диссертации и отражает ее содержание. Тема диссертации соответствует заявленной специальности: 3.1.28. – Гематология и переливание крови.

Принципиальных замечаний по работе нет, имеются единичные опечатки и стилистические неточности, которые не снижают ее качества.

Имеется два дискуссионных вопроса.

1. Какие методы определения мутационного статуса наиболее перспективны для ранней диагностики продвинутых стадий заболевания?
2. Наблюдались ли случаи «реакции трансплантат против хозяина» после инфузии донорских лимфоцитов при рецидиве после трансплантации и когда этот метод лечения рецидива наиболее эффективен?

Заключение

Диссертация Морозовой Елены Владиславовны тему ««Хронический миелолейкоз: роль аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток в лечении пациентов в эру ингибиторов тирозинкиназ» является законченной научно-квалификационной работой, выполненной под руководством профессора Л.С.Зубаровской, в которой решена актуальная научно-практическая проблема оптимизации методов лечения больных хроническим миелолейкозом с неблагоприятным прогнозом.

По актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости диссертация соответствует требованиям п. 9 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 № 842 (в редакции Постановления Правительства РФ № 1539 от 11.09.2021), предъявляемых к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.28 – Гематология и переливание крови.

Официальный оппонент:

Профессор, выполняющий лечебную работу,
кафедры последипломного медицинского образования
Федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего образования
«Санкт-Петербургский государственный университет»
доктор медицинских наук профессор

Богданов А. Н.

9 ноября 2023 года

Подпись профессора А.Н.Богданова заверяю:

9 ноября 2023 года



ЗАМЕСТИТЕЛЬ НАЧАЛЬНИКА
УПРАВЛЕНИЯ КАДРОВ ГЛАВНОГО
УПРАВЛЕНИЯ ПО ОРГАНИЗАЦИИ
РАБОТЫ С ПЕРСОНАЛОМ

Краснова Е.Л.

Адрес: 199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская наб. д.7-9, СПбГУ

Телефон +7 (812) 328-20-00, Электронная почта: spbu@spbu.ru