

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук (3.1.28. - гематология и переливание крови), профессора, члена-корреспондента РАН – заместителя генерального директора по научно-клинической работе - директора Института гематологии, иммунологии и клеточных технологий Национального медицинского исследовательского центра детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева Минздрава России Масчана Алексея Александровича о научно-практической значимости диссертационной работы Морозовой Елены Владиславовны на тему «Хронический миелолейкоз: роль аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток в лечении пациентов в эру ингибиторов тирозинкиназ» по специальности: «Гематология и переливание крови» представленной в диссертационный совет 21.2.050.01 в Федеральном государственном бюджетном учреждении высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.28. - Гематология и переливание крови

Обоснование актуальности исследования

Разработка и внедрение в реальную клиническую практику ингибиторов тирозинкиназ (ИТК), подавляющих конституциональную избыточную активность *bcr/abl* киназы драматически улучшило долгосрочный прогноз пациентов с ХМЛ и полностью изменило парадигму их лечения. В настоящее время аллогенная трансплантация гемопоэтических клеток (алло-ТГСК), являвшаяся в прошлом единственным методом, позволявшим добиться как клинического, так и биологического излечения, применяется значительно реже, и, практически, никогда - до оценки терапевтической эффективности и

переносимости ИТК. Можно сказать, что в так называемую «эру ИТК» показания к алло-ТГСК, бывшие ранее абсолютными для относительно молодых пациентов без тяжелой сопутствующей патологии, оказались «размытыми» и требуют уточнения, чтобы применять этот метод с наибольшей эффективностью.

Важно отметить, что за последние десятилетия, помимо существенного расширения пула совместимых неродственных доноров (благодаря внедрению высокоточного ДНК-типирования по 10 генам главного комплекса гистосовместимости) разработаны новые подходы к профилактике РТПХ/отторжения, позволяющие более безопасно выполнять как неродственные, так и гаплоидентичные алло-ТГСК.

К этим новациям относятся трансплантации со сниженной интенсивностью/токсичностью режимов кондиционирования и дополнение режимов профилактики болезни «трансплантат-против-хозяина» (РТПХ) и отторжения циклофосфамидом, вводимым в дни +3 и +4 после миелоинфузии. Если немиелоаблативные режимы кондиционирования в сочетании с классической профилактикой РТПХ/отторжения изучены у пациентов с ХМЛ достаточно полно для формирования суждения об их более низкой эффективности в отношении риска рецидива заболевания по сравнению с классическими режимами кондиционирования (бусульфан 16 мг/кг + циклофосфамид 120 мг/кг), то опыт с немиелоаблативными режимами в сочетании с посттрансплантационным циклофосфамидом представляет большой практический и научный интерес, поскольку их применение существенно расширяет круг потенциальных кандидатов на алло-ТГСК и круг клиник, где такие трансплантации могут безопасно выполняться.

Преимуществами применения ПТЦ в сочетании с немиелоаблативными режимами кондиционирования являются более низкая частота РТПХ по сравнению со стандартными подходами и

меньшая частота токсических осложнений по сравнению с миелоаблативными режимами кондиционирования.

Пациенты с ХМЛ в фазах акселерации и бластного криза, а также вернувшиеся в хроническую фазу заболевания после лечения фазы акселерации или бластного криза (>1 ХФ) имеют значительно менее благоприятный долгосрочный прогноз, чем пациенты в первой хронической фазе, с той или иной степенью успеха получающие ИТК. Именно эти пациенты должны рассматриваться как кандидаты на алло-ТГСК; при этом вопросы оптимизации специфической терапии до трансплантации, сроках и технологических особенностях проведения алло-ТГСК, а также о необходимости проведения терапии (ИТК, инфузии донорских лимфоцитов) в посттрансплантационном периоде ждут своего разрешения.

Таким образом, работа Морозовой ЕВ по использованию алло-ТГСК у пациентов с ХМЛ высокой группы риска является востребованной и актуальной.

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

Основная цель работы. Целью представленной работы является повышение эффективности терапии ХМЛ в группе пациентов высокого риска прогрессии заболевания за счет, в первую очередь, своевременного использования алло-ТГСК. В настоящее время прогноз пациентов в «продвинутых» стадиях ХМЛ, особенно в стадии бластного криза, является неблагоприятным при сочетанном использовании цитостатической терапии любой интенсивности и ИТК, и именно проведение алло-ТГСК, при условии достижения ее приемлемой безопасности, потенциально способно повысить эффективность

проводимой терапии и увеличить вероятность полного клинического излечения.

Учитывая большую, достаточную для данного, ныне редкого клинического сценария (алло-ТГСК при ХМЛ), «выборку» пациентов и скрупулезный научный анализ полученных данных, выводы, полученные в исследовании, должны быть признаны обоснованными. Получены статистически достоверные и репрезентативные результаты, позволяющие сделать вывод о роли алло-ТГСК у пациентов с продвинутыми стадиями ХМЛ.

Положения, выносимые на защиту, логично вытекают из результатов исследования. Выводы и практические рекомендации соответствуют цели и задачам. Практические рекомендации обоснованы и выполнимы. Автореферат содержит все основные данные диссертационной работы, отражает этапы, дизайн работы, положения, результаты, а также выводы и практические рекомендации.

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

Новизна полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Морозова Е.В. впервые продемонстрировала преимущества алло-ТГСК в сравнении с консервативной терапией у пациентов с бластным кризом ХМЛ в группе пациентов, получавших ранее несколько «линий» терапии ИТК. Также было показано, что международный прогностический индекс риска трансплантации EBMT (Gratwohl A.) сохраняет свою предиктивную значимость и у пациентов с ХМЛ,

получивших несколько линий ИКТ и/или химиотерапии в контексте алло-ТГСК. Автором была впервые продемонстрирована высокая эффективность посттрансплантационного циклофосфида в профилактике РТПХ у пациентов с ХМЛ, так как ранее этот метод использовался преимущественно у пациентов с острыми лейкозами. Впервые показано, что наличие любых дополнительных хромосомных aberrаций не оказывает влияние на прогноз реципиентов алло-ТГСК, и, соответственно показана способность алло-ТГСК преодолевать резистентное течение ХМЛ независимо от ряда биологических опухоли, значимых при проведении терапии ИТК. Это делает алло-ТГСК универсальным инструментом контроля и излечения заболевания в случае неблагоприятного течения ХМЛ.

Значимость полученных результатов для науки и практики.

Полученные в результате работы данные позволяют проводить более эффективную терапию пациентов с неблагоприятным течением ХМЛ и служат основанием для назначения алло-ТГСК всем пациентам с наличием бластного криза в анамнезе, так как их излечение без трансплантации практически невозможно.

Использование режимов кондиционирования сниженной интенсивности, снижает токсичность процедуры и позволяет проводить алло-ТГСК у условно пожилых пациентов, пациентов с наличием сопутствующей патологии, то есть применять потенциально куративный метод лечения у большего количества пациентов. Введение высоких доз циклофосфида в ранний посттрансплантационный период представляет собой простую в техническом плане методику дополнительной профилактики, значительно снижающую риск развития тяжелой РТПХ, расширяет количество центров, где можно проводить

трансплантации, ранее считавшиеся процедурами высокого риска. Применение этого метода профилактики сопровождается улучшением прогноза пациентов с неблагоприятным течением ХМЛ.

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.

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.

Оценка содержания диссертации, ее оформления и завершенности

Диссертация соответствует стандартам оформления и состоит из введения, обзора литературы, главы с описанием исследуемой группы пациентов и использованных методов, четырех глав собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы. Работа изложена на 210 страницах машинописного текста. Текст иллюстрирован 51 рисунком и 17 таблицами. Библиографический указатель включает 247 литературных источников, из них 16 отечественных и 231 зарубежных авторов.

Актуальность работы, задачи исследования, методология и научная новизна отражены во введении.

Традиционно в первой главе описаны современные литературные данные, освещающие вопрос терапии ХМЛ, в том числе ХМЛ высокой группы риска. Затрагиваются вопросы частоты встречаемости, современные взгляды на патофизиологию заболевания, а также описываются рекомендации экспертных гематологических сообществ по диагностике и лечению ХМЛ. Использованная литература позволила полностью отразить современное представление о биологии и терапии ХМЛ.

Материалы и методы исследования, описание исследуемых групп и диагностических подходов отражены во второй главе. Статистическая обработка материала и анализ полученных данных представлены в третьей, четвертой и пятой главах. Всего в работу включено 194 пациента с ХМЛ. Осуществлена необходимая детальная описательная характеристика групп пациентов, указаны использованные методы цитогенетической и молекулярно-биологической диагностики ХМЛ, а также подходы к таргетной и цитостатической терапии пациентов. Отдельно описана технология алло-ТГСК с учетом наиболее часто применявшихся режимов кондиционирования, методов профилактики РТПХ и приведены другие основные характеристики проведенных трансплантаций. На основании статистических методов было продемонстрировано преимущество алло-ТГСК у пациентов с неблагоприятным течением ХМЛ. Осложнения алло-ТГСК и рецидивы ХМЛ остаются очень важными вопросами, которые должны учитываться при направлении пациентов на трансплантацию. Эти проблемы отражены в шестой главе с учетом появления новых возможностей профилактики и лечения посттрансплантационных осложнений и возможностей применения ИТК для снижения риска рецидива ХМЛ. Эти современные

подходы позволяют повысить эффективность алло-ТГСК у пациентов с «продвинутыми» формами ХМЛ.

В заключении диссертационной работы автор сопоставляет полученные данные с результатами других отечественных и зарубежных исследователей. Выводы, полученные в работе, полностью соответствуют поставленным задачам, а практические рекомендации могут применяться на практике.

Замечания и вопросы по диссертационной работе

В целом работа соответствует требованиям, предъявляемым к защите докторских диссертаций. Принципиальных замечаний к содержанию работы нет. Тем не менее есть несколько вопросов, которые хотелось бы уточнить у автора.

Первый вопрос: «Учитывая достаточно высокую вероятность рецидива ХМЛ у реципиентов алло-ТГСК с немиелоаблативными режимами кондиционирования, является ли рациональным применение более интенсивных режимов кондиционирования у молодых пациентов без тяжелой коморбидной патологии».

Второй вопрос: «Учитывая то, что у нескольких пациентов развилась смертельная реактивация цитомегаловирусной инфекции, возможно ли уточнить каков был в этих случаях ЦМВ-серологический статус в паре донор-реципиент, и какие были факторы, способствовавшие невозможности контроля органных вирусных поражений»

Заключение


Диссертационное исследование Морозовой Елены Владиславовны на тему ««Хронический миелолейкоз: роль аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток в лечении пациентов в эру

ингибиторов тирозинкиназ», выполненное под научным руководством доктора медицинских наук Зубаровской Людмилы Степановны, представленное на соискание ученой степени доктора медицинских наук, является завершенной научно-квалификационной работой, в которой рассматриваются новые подходы к персонифицированному лечению пациентов с хроническим миелолейкозом. По актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости диссертация соответствует требованиям п. 9 « Положения о присуждении ученых степеней» Постановления Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 г. (с изменениями в редакции Постановления Правительства РФ №335 от 21.04.2016 года №748 от 02.08.2016, №650 от 29.05.2017, №1024 от 28.08.2017, №168 от 01.10.2018), 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:

Член-корреспондент РАН, заместитель генерального директора по научно-клинической работе – директор Института гематологии, иммунологии и клеточных технологий Национального медицинского исследовательского центра детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева Минздрава России

д.м.н., профессор



Масчан А.А.

Контактная информация:

ул. Саморы Машела, д. 1, г. Москва, ГСП-7, 117997
+7 495 287 65 88

Электронный адрес: amaschan@mail.ru

Подпись Масчан А.А.
Ведущий специалист
Козлова А.Б.
01.11.2023 г.

