Отзыв

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора, заведующего отделом радиационной медицины, гематологии, онкологии и токсикологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова» МЧС России (ВЦЭРМ) Моисеева Сергея Ивановича на диссертационную работу Ольховой Людмилы Владимировны на тему «Прогностические факторы и влияние высокодозной полихимиотерапии с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток на результаты лечения атипичных тератоид-рабдоидных опухолей центральной нервной системы у детей», 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

Атипичные тератоид-рабдоидные опухоли (АТРО) центральной нервной системы (ЦНС) – это редкие, высокозлокачественные новообразования, характеризующиеся сложностью диагностики, плохим прогнозом и отсутствием единого стандарта лечения. Эти опухоли составляют 1–2% всех опухолей головного и спинного мозга у детей. Более 80% АТРО ЦНС диагностируются в возрасте младше 3 лет. Наличие метастатического распространения на момент постановки диагноза выявляется в 20–40% случаев, что делает невозможным радикальное хирургическое лечение и требует поиска новых подходов к терапии. Отличительной молекулярно-биологической характеристикой АТРО является наличие инактивирующей мутации в гене *SMARCB1* или (редко) *SMARCA4* и наличием трех молекулярно-генетических подгрупп с активацией различных эпигенетических механизмов, определяющих различную чувствительность к

терапевтическим агентам и прогноз заболевания (Torchia J. et al., 2016, Johann P.D. et al., 2016).

АТРО представляют собой опухоли, характеризующиеся агрессивным клиническим течением и резистентностью к химиотерапии. Несмотря на достигнутый за последние десятилетия прогресс в биологическом понимании опухоли, результаты терапии остаются неудовлетворительными. Обнадеживающие результаты в рамках ограниченных, в основном, пилотных исследований получены только в случае применения высокодозной химиотерапии в комбинации с хирургическим методом лечения и лучевой терапии. При этом отмечается крайне высокая гематологическая и негематологическая токсичность лечения. Роль и значимость каждого компонента лечения в зависимости от возраста, стадии заболевания, факторов риска точно не установлены. Необходимость тщательной детализации терапевтической тактики в зависимости от факторов риска определяется также преимущественно малым возрастом пациентов (менее 3-х лет), так как химиолучевая терапия сопряжена с риском отдалённых осложнений и когнитивных нарушений.

Вышеизложенное не оставляет сомнений в актуальности диссертационной работы Ольховой Людмилы Владимировны, которая посвящена изучению роли высокодозной полихимиотерапии (ВДХТ) с последующей аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) в лечении пациентов с АТРО ЦНС.

Цель исследования сформулирована чётко, это - изучить факторы прогноза и определить оптимальную программу терапии у пациентов с АТРО ЦНС, показания и эффективность применения высокодозной химиотерапии с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток.

Задачи исследования конкретны, что позволяет в широком объёме оценить влияние различных клинических, терапевтических и молекулярно-биологических факторов прогноза на показатели выживаемости пациентов с

АТРО ЦНС и определить показания, эффективность, токсичность ВДХТ с ауто-ТГСК у данной группы пациентов.

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

Представленная диссертационная работа характеризуется новизной, которая главным образом заключается в следующем. Впервые в Российской Федерации в рамках многоцентрового ретроспективно - проспективного нерандомизированного исследования определены основные клинические, терапевтические и молекулярно-биологические прогностические факторы, влияющие на выживаемость больных атипичными тератоид-рабдоидными опухолями. Впервые продемонстрирована высокая эффективность при данной нозологии аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, определены показания для ее проведения, а также произведено сравнение эффективности однократной и тандемных аутологичных трансплантаций.

Впервые выполнен сравнительный анализ выживаемости пациентов в зависимости от молекулярно-биологических групп опухоли и проведена стратификация пациентов на группы риска.

Впервые выполнен сравнительный анализ эффективности различных протоколов химиотерапии, определена необходимость и эффективность проведения лучевой терапии у детей с АТРО ЦНС, а также произведена оценка влияния объёма оперативного вмешательства и необходимость повторных резекций опухоли у пациентов с АТРО ЦНС.

Практическая значимость данной работы не вызывает сомнения. На основании прогностических факторов и определения молекулярного субтипа опухолевых клеток выполнена стратификация пациентов на группы риска, что в дальнейшем позволит осуществлять персонифицированный подход в терапии АТРО ЦНС, в том числе с включением этапа консолидирующей высокодозной химиотерапии с аутологичной трансплантацией

гемопоэтических стволовых клеток. Результаты данного исследования могут быть рекомендованы для внедрения в практическую работу онкогематологических отделений и отделений трансплантации костного мозга, а также использоваться в преподавании онкологии и гематологии в медицинских ВУЗах.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, их достоверность и новизна.

Научные положения, выводы и рекомендации основаны на исследовании 155 больных с морфологически и иммуногистохимически подтвержденным диагнозом АТРО ЦНС, которым проведено комплексное лечение по одному из следующих протоколов терапии: АТРО-2006, EU-RHAB, MUV-ATRT. Возраст больных на момент постановки диагноза варьировал от 1 месяца до 16 лет.

В работе использованы современные методы доказательной медицины, что подтверждает обоснованность и достоверность сформулированных диссертантом выводов и рекомендаций.

Обсуждение результатов исследования было представлено на ключевых отечественных и мировых конгрессах и научно-практических конференциях, а также публикациях в реферируемых изданиях. По теме диссертации опубликовано 14 печатных научных работ, в том числе 10 статей в рецензируемых журналах, из них 4 статьи в журналах, рекомендованных ВАК.

Оценка содержания диссертации, ее завершенности в целом, замечания по оформлению

Диссертационная работа Ольховой Л.В. построена по классическому типу, изложена на 169 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературных данных, описания характеристики пациентов

и методов исследования, двух глав собственных результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций. Список литературы содержит 163 литературных источника, в том числе 17 отечественных и 146 зарубежных. Работа иллюстрирована 17 таблицами и 58 рисунками.

Во введении представлена актуальность проблемы и степень разработанности темы исследования, чётко сформулированы цель и задачи исследования, основные положения, выносимые на защиту, научная новизна, теоретическая и практическая значимость, внедрение результатов исследования, апробация результатов.

Обзор литературы ёмкий, написан хорошим литературным языком, содержит анализ современных публикаций по теме диссертации. Даны современные представления об эпидемиологии, классификации, клинической картине и диагностике АТРО ЦНС у детей. Подробно освещен патогенез и последние данные о молекулярных группах АТРО, терапевтические подходы у пациентов данной группы пациентов (хирургическая резекция первичного опухолевого очага, системной и регионарной химиотерапии, лучевой терапии). Детально рассмотрены литературные данные о международном опыте применения высокодозной химиотерапии, в том числе с применением аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, в структуре комплексных программ лечения детей с АТРО.

В главе 2 «Характеристика пациентов и методы исследования» в разделе «Общая характеристика пациентов» автором представлены данные о пациентах, включенных в исследование. Исследованная группа включала 155 больных АТРО ЦНС, которым проводилось комплексное поэтапное лечение с применением различных протоколов терапии: АТРО-2006, EU-RHAB, MUV-ATRT и других. Возраст больных на момент постановки диагноза варьировал от 1 месяца до 16 лет с медианой возраста 20 месяцев. У пациентов проводилось молекулярно-биологические исследования и изучение метилирования ДНК опухоли, на основании которого выделяли три подгруппы: SHH молекулярно-биологическая подгруппа была выявлена у

46% пациентов, TYR подгруппа - у 39% пациентов, MYC подгруппа - у 16% пациентов.

В терапии пациентов с АТРО ЦНС наиболее часто (52,3%) был использован протокол АТРО-2006, реже использовались протоколы EU-RHAB, MUV-ATRT и другие.

30 больным в качестве интенсификации лечения проведена аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток. В качестве источника трансплантата в 90% (n=27) случаев были использованы стволовые клетки периферической крови, в 10% стволовые клетки периферической крови и костного мозга. Количество стволовых клеток, заготовленных за процедуру афереза или миелоэксфузии, варьировало от $1,6x10^6$ /кг/курс до $17,2x10^6$ /кг/курс (медиана $5,18x10^6$ /кг). В данном разделе также описаны режимы кондиционирования, применявшиеся при однократных и тандемных ауто-ТГСК; критерии восстановления гемопоэза и критерии оценки токсичности химиотерапии.

Статистическая обработка данных осуществлена с помощью современных статистических программ, применяемых в научных исследованиях биологических систем.

В главе 3 подробно представлены результаты лечения и факторы прогноза для всей группы пациентов АТРО ЦНС. Так, во всей группе пациентов выявлены клинические и терапевтические прогностические факторы, которые достоверно улучшали результаты выживаемости без прогрессирования у пациентов с АТРО ЦНС: возраст на момент постановки диагноза старше 12 месяцев (в частности, в возрасте 25–36 месяцев); M_0-стадия заболевания; тотальное удаление первичного опухолевого очага; проведение лучевой терапии; регионарное введение химиопрепаратов; проведение ВДХТ с последующей ауто-ТГСК. На общую выживаемость статистически достоверно влияли следующие прогностические факторы: возраст на момент постановки диагноза старше 12 месяцев (в частности, в возрасте 25–36 месяцев); M_0-стадия заболевания; тотальное удаление

первичного опухолевого очага; проведение лучевой терапии и регионарной химиотерапии.

Особого внимания заслуживает раздел, посвящённый влиянию молекулярно-биологических особенностей опухолевых клеток у пациентов с АТРО на результаты общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования. В данной работе впервые в Российской Федерации сравнительный анализ выживаемости пациентов в зависимости от молекулярно-биологических групп опухоли и проведена стратификация пациентов на группы риска. В результате данной работы было установлено, что наличие принадлежности опухолевых клеток к молекулярной группе TYR является благоприятным прогностическим фактором, Подтверждены более высокие показатели выживаемости без прогрессии (ВБП) и общей выживаемости (ОВ) в группе стандартного риска (пациенты старше 12 месяцев при наличии принадлежности опухоли к молекулярной группе TYR) как для всей когорты пациентов (n=57), так и в контексте протокола лечения АТРО-2006 (n=34).

Глава 4 посвящена собственным результатам терапии пациентов с АТРО ЦНС, получивших ВДХТ с ауто-ТГСК. Показана высокая эффективность ауто-ТГСК при использовании ее в качестве консолидации ремиссии. В соответствии с полученными результатами установлены следующие клинические и терапевтические прогностические факторы, которые достоверно улучшают выживаемость без прогрессирования и общую выживаемость у пациентов АТРО ЦНС, получивших ВДХТ с ауто-ТГСК: тотальная резекция первичного опухолевого очага; проведение лучевой терапии; регионарное введение химиопрепаратов; достижение полного ответа на проведенную терапию перед этапом ВДХТ.

Подробно изучены токсические эффекты у пациентов с АТРО ЦНС после ВДХТ с ауто-ТГСК. Структура токсических эффектов при проведении ВДХТ с ауто-ТГСК была представлена преимущественно гематологической токсичностью IV степени (100%), инфекционными осложнениями (85%) и

органотоксичностью (II-IV степени): гепатотоксичностью (49%), мукозитами (90%). Частота осложнений при тандемной аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток достоверно не увеличивалась.

В главе 5 «Обсуждение результатов исследования» соискатель обобщает и анализирует полученные результаты, сравнивает с международными и отечественными данными литературы. Автором убедительно показано, что при проведении программ терапии EU-RHAB и АТРО-2006 установлены более высокие показатели ВБП и ОВ у пациентов с наличием принадлежности опухоли к молекулярной группе TYR и при стратификации в группу стандартного риска. Выполнение ауто-ТГСК больным АТРО ЦНС увеличивает эффективность лечения и обеспечивает общую выживаемость на уровне 60%. Основная причина смерти больных после ауто-ТСГК – прогрессия заболевания. Благоприятными факторами прогноза, достоверно влияющими на показатель ВБП у пациентов с АТРО ЦНС, получившими ВДХТ с ауто-ТГСК были тотальная резекция первичного опухолевого очага, проведение ЛТ, региональная химиотерапия, достижение полного ответа на проведённую терапию перед этапом ВДХТ. Улучшению ОВ в данной когорте пациентов статистически достоверно способствовали тотальное удаление первичного опухолевого очага, проведение ЛТ и региональной ХТ, достижение ПО на проведённую терапию перед этапом ауто-ТСГК.

Выводы хорошо сформулированы, полностью соответствуют поставленным целям и задачам.

Диссертация написана литературным языком, хорошо иллюстрирована. Основные положения диссертационного исследования изложены в автореферате на 23 страницах машинописного текста, дополненного иллюстрациями в виде таблиц и рисунков. В автореферате в сжатой форме отражены основные результаты исследования, обоснованы ключевые положения и выводы работы. Содержание автореферата соответствует сути диссертационного исследования.

Личный вклад автора не вызывает сомнения.

При анализе диссертации Ольховой Людмилы Владимировны у меня возникли следующие вопросы:

1. Автор рекомендует выполнение аутологичной ТГСК больным моложе 1 года и больным с не TYR молекулярным субтипом опухоли, то есть в группе высокого риска. Какова эффективность ауто-ТГСК у больных промежуточного и стандартного риска, особенно при невозможности радикального удаления опухоли?
2. Какова оптимальная продолжительность стандартной химиотерапии у больных АТРО ЦНС до ауто-ТГСК для оценки чувствительности опухоли к химиотерапии? Возможно ли сокращение этапа химиотерапии за счет ауто-ТГСК перед этапом лучевой терапии?
3. Возможен ли этап неоадьювантной химиотерапии у больных с размерами опухоли Т2-Т4 и наличием метастатических очагов?

Указанные вопросы носят полемический характер и не снижают благоприятного впечатления от оцениваемой работы.

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Ольховой Людмилы Владимировны «Прогностические факторы и влияние высокодозной полихимиотерапии с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток на результаты лечения атипичных тератоид-рабдоидных опухолей центральной нервной системы у детей», 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 законченным научно-квалификационным трудом, в котором решена актуальная задача персонифицированной тактики ведения пациентов с АТРО ЦНС. Диссертация соответствует п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ №842 от 24.09.2013 года (в редакции Постановлений Правительства РФ №335 от 21.04.2016 года, №748 от 02.08.2016 года, № 650

от 29.05.2017, №1024 от 28.08.2017, №168 от 01.10.2018), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор Ольхова Людмила Владимировна заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.28 «гематология и переливание крови» и 3.1.6 «онкология, лучевая терапия».

Официальный оппонент:
заведующий отделом радиационной медицины,
гематологии, онкологии и токсикологии
ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и
радиационной медицины им. А. М. Никифорова»
МЧС России (ВЦЭРМ)
доктор медицинских наук, профессор,
(14.00.29 – Гематология и переливание крови)

Моисеев С. И.

Контактные данные:
197082 Санкт-Петербург, ул. Оптиков, 54.
т. 89219037993. gemgem@mail.ru
14.01.21 - гематология и переливание крови

Подпись профессора С.И. Моисеева ЗАВЕРЯЮ
Заместитель директора по научной и учебной работе
и медицине катастроф ФГБУ Всероссийский Центр
экстренной и радиационной медицины
им. А.М.Никифорова МЧС России
заслуженный деятель науки РФ
доктор медицинских наук
профессор

В.Ю. Рыбников