

Отзыв

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора кафедры гематологии, трансфузиологии, трансплантологии с курсом детской онкологии ФПО им.проф. Б. В. Афанасьева ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации Семеновой Елены Владимировны на диссертационную работу Дьяконовой Юлии Юрьевны «Оптимизация терапии рецидивов острого лимфобластного лейкоза у детей путем применения протокола ALLREZ-MB 2014», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям: 3.1.28 – гематология и переливание крови, 3.1.21 - педиатрия.

Актуальность темы исследования

Результаты лечения детей с впервые выявленными острыми лимфобластными лейкозами (ОЛЛ) у детей за последние десятилетия существенно улучшились – 5-летняя общая выживаемость (ОВ) достигает 90%, но терапия больных с рецидивами ОЛЛ остается сложной задачей, требующей принципиально новых подходов и объединения усилий многих клиник .

В отличие от впервые диагностированного ОЛЛ, по изучению и лечению которого в мире, в том числе и России, существует много клинических кооперативных групп и национальных протоколов, количество исследований для лечения детей с рецидивами ОЛЛ ограничено. Основными принципами, лежащими в основе имеющихся терапевтических стратегий немецкой группы BFM (Berlin-Frankfurt-Munster) и американской группы COG (Children's Oncology Group), являются стратификация на группы риска развития повторного рецидива ОЛЛ, использование в качестве индукции ремиссии схем («блоков») интенсивной высокодозной терапии и дифференцированный подход к определению показаний для проведения аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) у пациентов промежуточной группы риска. В результате применения данных протоколов показатели выживаемости пациентов значительно улучшились, особенно, после внедрения в качестве критерия, определяющего показания к проведению алло-ТГСК такого параметра, как уровень МОБ после двух индукционных блоков. Таким образом, ОВ детей с поздним костно-мозговым рецидивом и высоким уровнем МОБ увеличилась с 18% до 64%, и стала сопоставимой с показателями ОВ пациентов с низким уровнем или отсутствием МОБ после двух курсов индукции, которые составляли 70%. Дальнейшие исследования в области лечения рецидивов ОЛЛ проходили с применением

инновационных препаратов химио-, таргетной и иммунотерапии (таких как, неларабин, клофарабин, бортезомиб, инотузумаб, блинатумомаб и др.), что позволило увеличить число МОБ-негативных ремиссий.

Учитывая тот факт, что единственным методом лечения, показавшим свою эффективность при ранних и очень ранних рецидивах ОЛЛ, является алло-ТГСК, результаты которой напрямую зависят от полноты ремиссии на момент проведения трансплантации, основной целью противорецидивной терапии у пациентов группы высокого риска помимо получения ремиссии, должно быть снижение уровня МОБ перед алло-ТГСК. С этой целью использование моноклональных антител для лечения рецидивов становится в настоящий момент особенно привлекательным, так как их применение сопряжено с меньшей органной токсичностью в сравнении с химиотерапией, что определяет их преимущество в подготовке к алло-ТГСК. В 2021 году исследовательской группой НИИДОГиТ им.Р.М.Горбачевой под руководством профессора Б.В.Афанасьева были представлены результаты применения блинотумомаба у большой группы пациентов с рецидивирующим течением ОЛЛ. Данное исследование показало хорошую эффективность препарата в достижении МОБ-негативного статуса и отсутствие отрицательного влияния на общее соматическое состояние пациентов. И если необходимость проведения алло-ТГСК у пациентов с ранними рецидивами независимо от локализации не вызывает сомнения, то вопросы противорецидивной терапии, обеспечивающей высокий процент достижения повторных ремиссий требуют разработки и систематизации результатов. Таким образом, проблема лечения детей с рецидивами ОЛЛ остается по-прежнему актуальной, особенно в России, где отсутствует системный подход к терапии данной патологии.

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

Диссертационная работа Дьяконовой Юлии Юрьевны является оригинальным научным трудом, в котором последовательно решены поставленные научные задачи и полностью достигнута цель исследования - повысить эффективность терапии детей с рецидивами ОЛЛ за счет внедрения протокола ALLREZ-MB 2014. Автором диссертации для выполнения поставленных задач был разработан новый протокол лечения ALLREZ-MB 2014, проведен последовательный анализ эффективности

терапии по протоколу в соответствии с группами риска. Сформулированные положения и научные выводы основаны на тщательном анализе полученных в ходе проспективного исследования данных не вызывают сомнения. Рекомендации по практическому применению результатов исследования полностью базируются на сделанных автором выводах. Достоверность полученных результатов подтверждена публикациями в рецензируемых научных изданиях и обеспечена достаточно большой когортой включенных пациентов - 152 человека, применением современных методов статистической обработки и выбором адекватных критериев для анализа.

Научную новизну представленной работы определяют предложенные инновационные схемы химиотерапии (в том числе протокол «N») с включением бортезомиба и винорельбина, а так же клофарабина, флюдарабин и неларабина (для Т-линейного ОЛЛ). В частности, при применении протокола N достижение повторных полных ремиссий оказалось выше у детей с рецидивами Т-ОЛЛ (терапия которых является огромной проблемой до сегодняшнего дня в связи с отсутствием разработанных таргетных препаратов), чем у больных с рецидивами В-клеточного лейкоза. Бессобытийная и общая выживаемость пациентов высокой группы риска после алло-ТГСК составила 50%. Что, безусловно, является очень хорошим результатом для таких пациентов. Дополнительно к традиционным группам риска, в данном исследовании была создана отдельная группа - S5 для детей с первично-рефрактерным течением, очень ранними рецидивами В-ОЛЛ и крайне неблагоприятным прогнозом. Терапия данной группы риска предусматривает применение в первой линии инновационных схем с клофарабином или флюдарабином с добавлением в случае высокого уровня МОБ блинатумомаба с последующим быстрым выполнением алло-ТГСК.

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

Научная значимость исследования определяется использованием системного и единообразного подхода к лечению рецидивов ОЛЛ в клиниках, принимавших участие в исследовании, а также применение инновационных препаратов для лечения пациентов высоких групп риска с последующим своевременным проведением алло-ТГСК. Автором обосновано выполнение алло-ТГСК от гаплоидентичного родственно донора для детей, у которых развился рецидив ОЛЛ. В ходе исследования

были получены результаты эффективности гапло-ТГСК сопоставимые с таковыми после алло-ТГСК от неродственных и родственных совместимых доноров. При этом у гапло-ТГСК есть ряд преимуществ: возможность своевременного быстрого выполнения ТГСК, мотивированность и доступность донора для повторного, в случае необходимости, получения ГСК или лимфоцитов.

С практической точки зрения впервые в России создана научно-клиническая группа и проведено проспективное мультицентровое исследование по изучению рецидивов ОЛЛ у детей с использованием вновь созданного противорецидивного протокола, включающего инновационные препараты и подходы как к терапии, так и к алло-ТГСК. Проанализирована структура рецидивов в зависимости от групп риска. Для стандартных и промежуточных групп риска разработанный протокол показал свою эффективность и приемлемую токсичность. Проведенное исследование позволило организовать мультицентровую группу, участие в которой дает возможность различным клиникам страны проводить референсную диагностику, мониторинг МОБ и делает более доступной алло-ТГСК для тех пациентов, которым она необходима.

Результаты данного исследования внедрены в лечебную работу отделений ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России и межрегиональных и региональных центров и отделений гематологии/онкологии России, а также в РНПЦ ДОГИ Республики Беларусь.

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

Диссертационная работа Дьяконовой Ю.Ю. построена по классическому типу, изложена на 126 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, глав собственных результатов, обсуждения полученных результатов, выводов и практических рекомендаций. Список литературы содержит 123 источника, в том числе 7 отечественных и 116 зарубежных. Работа иллюстрирована 13 таблицами и 34 рисунками.

Во введении представлена актуальность проблемы и степень разработанности темы исследования, четко сформулированы цель и задачи исследования, основные положения, выносимые на защиту, научная новизна, теоретическая и практическая

значимость, методология и методы исследования, степень достоверности и апробация результатов.

Обзор литературы ёмкий, написан хорошим литературным языком, содержит анализ современных публикаций по тематике диссертации.

Во второй главе «Пациенты и методы исследования» автором подробно охарактеризованы группы исследованных пациентов, описаны методы, использованные для достижения поставленной научной цели, также подробно описан дизайн нового противорецидивного протокола ALLREZ-MB-2014. Включенные в исследование 152 пациента детского возраста были разделены на группы риска в зависимости от сроков возникновения рецидива (очень ранний, ранний, поздний), локализации (костномозговой, экстрамедуллярный, комбинированный) и иммунофенотипа лейкоэмических клеток (Т или В). Группа риска, определяющая прогноз рецидива ОЛЛ (стандартный, промежуточный, высокий и очень высокий), стратифицировала пациентов на соответствующую линию терапии. В ходе лечения согласно декретированным срокам данного протокола, проводилась оценка эффективности терапии, которая включала определение минимальной остаточной болезни. Оценка МОБ являлась ключевым критерием при направлении пациентов промежуточной группы риска (S2) на алло-ТГСК. Важно отметить, что в данной главе подробно описаны особенности лечения детей с разными видами рецидивов ОЛЛ. В частности, была разработана различная терапия для В и Т-иммунофенотипов ОЛЛ (стратификация после протокола N), чтобы сразу применить эффективные элементы терапии (в частности, неларабин – для Т-иммунофенотипа) – блок R6. Для пациентов с В-иммунофенотипом не достигших МОБ-негативной ремиссии, был создан так называемый интервенционный блок R7 с использованием клофарабина. Отдельно были представлены показания к алло-ТГСК. В этой же главе были грамотно изложены принципы и методы использованной в работе статистической обработки.

В третьей главе отражены основные результаты применения разработанного протокола ALLREZ-MB-2014, представленные для наглядности в таблице, отражающей частоту достижения повторных ремиссий, смерти в индукции, резистентности к терапии, повторных рецидивов в зависимости от группы риска. Для иллюстрации результатов автор демонстрирует графики общей и бессобытийной выживаемости, вероятности развития рецидива и смерти всех больных, а также

различных групп риска. В данной работе имеется отдельная глава, посвященная алло-ТГСК, в которой автор подробно представляет результаты сравнение ОВ, БСВ, частоты рецидив и уровня трансплантационной летальности в зависимости от группы риска, типа донора, режима кондиционирования.

В главе «Обсуждение результатов» соискатель обобщает и анализирует полученные результаты, сравнивает их с данными литературы. Результаты, представленные в работе сопоставимы с данными других исследовательских групп. К сожалению, так и не удается решить вопрос по преодолению резистентности ОЛЛ у детей группы высокую риска, не ответивших на индуктивную терапию. Возможно, решение данной проблемы ляжет в основу дальнейших научных исследований автора.

Замечаний по оформлению нет, незначительные стилистические погрешности не портят впечатление от работы.

В рамках дискуссии хотелось бы уточнить мнение автора по ряду вопросов, принципиально не влияющих на высокую положительную оценку исследования:

1. Включались ли в исследование пациенты с младенческим ОЛЛ? Если, да, то проводился ли анализ эффективности данного протокола для пациентов с младенческим лейкозом отдельно или в общей группе?

2. Проводили ли Вы сравнение выживаемости и частоты повторных рецидивов у пациентов S2 группы, которым была показана ТГСК (согласно данному протоколу), но не проведена (отказ или не успели), с пациентами этой же S2 группы, которые получили алло-ТГСК?

Полнота изложения основных результатов диссертации в научной печати

По материалам диссертации опубликовано 4 печатные работы, в том числе 4 статьи в издании, которые входят в перечень рецензируемых научных журналов и изданий, определенных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки РФ для публикации материалов диссертаций, которые в полной мере отражают основные положения диссертации и соответствуют требованиям, предъявляемым к диссертации.

Соответствие содержания автореферата основным идеям и выводам диссертации

Основные положения диссертационного исследования изложены в автореферате на 38 страницах машинописного текста, дополненного иллюстрациями в виде таблиц и

СВЕДЕНИЯ ОБ ОФИЦИАЛЬНОМ ОПЦОНЕНТЕ

по диссертации Дьяконовой Юлии Юрьевны «Оптимизация терапии рецидивов острого лимфобластного лейкоза у детей путем применения протокола ALLREG-MB 2014» по специальности: 3.1.28 - гематология и переливание крови и 3.1.21 - педиатрия

Фамилия, имя, отчество	Год рождения, гражданство	Место основной работы, должность	Ученая степень, шифр специальности	Ученое звание	Основные работы по профилю оппонируемой диссертации в рецензируемых журналах
Семенова Елена Владимировна	1973 г.р., Российская Федерация	Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. - профессор кафедры гематологии, трансфузиологии и трансплантологии курсом детской онкологии имени проф.Б.В.Афанасьева факультета послевузовского образования, - декан педиатрического факультета	Доктор медицинских наук, 14.01.21 – гематология и переливание крови 14.01.08 – педиатрия	Доцент по специальности «Гематология и переливание крови»	1) О.В. Паина, Е.В. Семенова , П.В. Кожарь, А.С. Боровкова, А.С. Фролова, А.Г. Хабирова, К.А. Екушов, Т.Л. Гиндина, А.Л. Алянский, И.М. Бархатов, Л.С. Зубаровская, Б.В. Афанасьев. Ре-зультаты применения аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток при младенческом лейкозе группы высокого риска./ Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. - 2018.-Т.97, №4.- С.23-29. 2) Паина ОВ, Кожокарь ПВ, Боровкова АС, Фролова АС, Семенова ЕВ , Зубаровская ЛС, Афанасьев ВВ. Результаты аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток от гаплоидентичного донора с применением неманипулированного трансплантата у детей и подростков, страдающих острыми лейкозами группы высокого риска: опыт 10 лет наблюдений./ Вопросы гематологии/онкологии и иммунологии в педиатрии. -2018. - №2, Т.17.- С. 21-27. 3) О.В. Паина, Е.В.Семенова , П.В. Кожокарь, А.С. Боровкова, А.С. Фролова, А.Г. Хабирова, К.А. Екушов, Т.Л.

					<p>Гиндина, А.Л. Алянский, И.М. Бархатов, Л.С. Зубаровская, Б.В. Афанасьев. Результаты применения аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток при младенческом лейкозе группы высокого риска./ Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. - 2018.- Т.97, №4. – С.23-29.</p> <p>4) И.В. Маркова, Л.С. Зубаровская, О.В. Паина, С.Н. Бондаренко, П.В. Кожокаръ, А.С. Фролова, Ж.З. Рахманова, М.А.Галас, К.А. Екушов, Е.В. Бабенко, Т.Л.Гиндина, И.М.Бархатов, Е.В.Семенова, И.С.Моисеев, Б.В.Афанасьев. Оценка эффективности и безопасности блинатумомаба в терапии рецидивов и рефрактерных форм В-линейного острого лимфобластного лейкоза у детей./ Педиатрия.Журнал им.Г.Н.Сперанского – 2019. – Том 98, №4 – С. 158-164.</p> <p>5) Паина О.В., Семенова Е.В., Маркова И.В., Зубаровская Л.С., Афанасьев Б.В. Современные представления о терапии острого лейкоза у детей до 1 года./ Российский журнал детской гематологии и онкологии. – 2019.- №2, том 6. – С.11-19.</p> <p>6) Паина О.В., Маркова И.В., Гиндина Т.Л., Алянский А.Л., Бархатов И.М., Семенова Е.В.. Зубаровская Л.С., Афанасьев Б.В. Результаты аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток от совместимого неродст-</p>
--	--	--	--	--	--

						<p>венного и родственного гаплогенетического донора у детей с младенческим лейкозом группы высокого риска в первой и второй ремиссии. / Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. - 2020. - Т. 19. № 2. - С. 30-37.</p> <p>7) Маркова И.В., Бондаренко С.Н., Паина О.В., Бабенко Е.В., Гиндина Т.Л., Бархатов И.М., Семенова Е.В., Моисеев И.С., Зубаровская Л.С., Афанасьев Б.В. Эффективность и безопасность терапии Анти-CD 22 моноклональным антителом при рецидивах и рефрактерных формах В-лимфоцитного острого лимфобластного лейкоза у детей и взрослых. / Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. - 2020. - Т. 99. № 4. - С. 27-34.</p>
--	--	--	--	--	--	---

Проректор по научной работе
 ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П.Павлова
 Минздрава России,
 профессор

09.02.2023



(Handwritten signature)

Ю.С. Полушин