

ОТЗЫВ

Официального оппонента – доктора медицинских наук, профессора, главного гематолога МО РФ, начальника гематологического центра ФГБУ «ГВКГ им. Н.Н. Бурденко» МО РФ Рукавицына Олега Анатольевича 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 и 3.1.21 – Педиатрия.

Актуальность темы исследования. Острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) – довольно частое онкологическое заболевание детского возраста с относительно неплохим прогнозом при современном лечении. При этом лечение рецидивов и резистентных форм заболевания остается проблемой. Традиционно, в России лечение рецидивов острого лимфобластного лейкоза у детей осуществлялось в основном по немецким противорецидивным протоколам группы BFM. Результаты терапии оставались стабильными, отмечалось их улучшение. Однако для пациентов с ранними рецидивами прогноз оставался крайне неблагоприятным. Отмечались трудности в достижении второй ремиссии, особенно у пациентов с очень ранними, преимущественно Т-клеточными рецидивами, и быстрое возникновение повторных рецидивов. Поэтому назрела необходимость в новой концепции лечения детей с рецидивами ОЛЛ, что привело к созданию нового протокола ALL-REZ-MB 2014, в основе которого лежит клинический опыт группы BFM и внедрение новых антилейкемических препаратов. Эта работа посвящена разработке, внедрению и оценке эффективности данного протокола – ALL-REZ-MB 2014. Основными задачами являлись разработка современной индукционной терапии, обеспечивающей высокий процент достижения повторных ремиссий и систематизация полученных результатов. Таким образом, актуальность диссертационной работы очевидна.

Научная новизна. В диссертации впервые предложен единый подход к терапии детей с рецидивами ОЛЛ. Разработан протокол лечения ALLREZ-MB 2014, который осуществлен в проспективном мультицентровом исследовании. Также, впервые для улучшения результатов терапии предложены инновационные режимы с включением в комбинации с другими химиопрепаратами бортезомиба, клофарабина, неларабина (для Т-иммуновариантов ОЛЛ), а также таких препаратов как винорельбин, идарубицин, флюдарабин. Для пациентов с В-иммуновариантом ОЛЛ выделена специальная группа риска S5. Терапия данной группы риска предусматривает применение инновационных блоков с клофарабином или флюдарабином в первой линии.

Практическая значимость результатов исследования. 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 ТГСК. Проанализирована структура рецидивов, БСВ в зависимости от групп риска. Полученные результаты позволили организовать мультицентровую группу, участие в которой дает возможность различным клиникам страны проводить референсную диагностику, мониторинг МОБ и делает более доступной ТГСК.

Оценка содержания диссертации. Диссертационная работа Дьяконовой Ю.Ю. оформлена в соответствии со стандартными требованиями к диссертации. Работа 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 продемонстрирована актуальность проблемы и степень разработанности темы исследования, сформулированы цель и задачи исследования, основные положения, выносимые на защиту, научная новизна, теоретическая и практическая значимость внедрения данного предлагаемого протокола, а также методы исследования. В обзоре литературы довольно подробно описаны механизмы развития рецидива ОЛЛ, дается объяснение причины и механизма развития рецидива ОЛЛ. Во второй главе изложены материал и методы исследования. Автором подробно

охарактеризованы группы исследованных пациентов, описаны методы, использованные для достижения поставленной научной цели. Представлен дизайн противорецидивного протокола, а так же его особенности и отличия от других протоколов. Протокол ALLREZ-MB 2014 предусматривал распределение пациентов на 3 группы риска в зависимости от прогноза заболевания – группа стандартного риска, промежуточного риска и высокого риска. Пациенты стратифицировались на группы также в зависимости от иммунофенотипа (Т/В), срокам возникновения и локализации рецидива (изолированный костномозговой, комбинированный костномозговой, изолированный внекостномозговой). Специально для пациентов высоких групп риска (S3/S4/S5), с учетом результатов предыдущих исследований (в частности, БФМ группы), были разработаны новые подходы к терапии. В частности, с целью увеличения уровня достижения МОБ-негативных ремиссий для групп высокого риска был создан протокол, в котором основной упор был сделан на бортезомиб. Внедрены инновационные блоки, включавшие неларабин, клофарабин и флюдарабин блоки (R6, R7 и R8 соответственно) с целью эффективного достижения МОБ-негативной ремиссии и последующего проведения ТГСК. С целью статификации больных на группы для проведения ТГСК или для проведения блоков, использовали проспективное мониторирование МОБ. В третьей главе отражены основные результаты применения разработанного протокола. Результаты терапии отражают частоту достижения повторных ремиссий, смерти в индукции, появление резистентности к терапии и частоту повторных рецидивов. Результаты также представлены в виде графиков бессобытийной выживаемости, вероятности развития рецидива и смерти всех больных. Также представлены графики выживаемости больных с рецидивами различных групп риска. В разделе, посвященном ТГСК, представлены результаты выживаемости в зависимости от вида донора проведенной ТГСК (гаплоидентичная, родственная, неродственная).

В главе «Обсуждение результатов» автор обобщает и анализирует полученные результаты, сопоставляя их с данными литературы. Результаты, представленные в работе, сопоставимы с другими исследовательскими группами. Автором отмечено, что основной проблемой как в данном исследовании, так и в других, остается резистентность опухолевых клеток к проводимой полихимиотерапии.

Замечаний по оформлению работы нет.

Личный вклад автора. Автор участвовала в планировании данной работы, постановке цели и задач исследования; самостоятельно разрабатывала научную базу данных, набирала клинический материал, непосредственно участвовала в обследовании и лечении большинства пациентов, включенных в данное исследование; самостоятельно проводила анализ результатов, готовила публикации и доклады по теме диссертации.

Рекомендации по использованию работы и выводов диссертации. Результаты диссертационной работы Дьяконовой Ю.Ю., а именно противорецидивный протокол ALLREZ-MB 2014 и стратификация пациентов на группы риска, могут быть использованы в специализированных стационарах, где проводится терапия рецидивов ОЛЛ у детей и подростков.

Соответствие содержания автореферата основным идеям и выводам диссертации. Основные положения диссертационного исследования изложены в автореферате на 33 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.

Печатные работы автора, в том числе в изданиях, рекомендованных ВАК РФ. По материалам диссертации опубликовано 5 печатных работ, в том числе 4 статьи в изданиях, которые входят в перечень рецензируемых научных журналов и изданий, определенных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки РФ для публикации материалов диссертаций. Они в полной мере отражают основные положения диссертации и соответствуют необходимым требованиям.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации. Диссертация оформлена в соответствии с требованиями, предъявляемыми к написанию диссертации и авторефератов (ГОСТ Р 7.0.11-2011). Диссертационная работа выполнена на хорошем научно-методическом уровне и представляет собой объемное, завершенное и полезное с научно-практической точки зрения научное исследование. В исследовании использованы современные методы статистической обработки данных.

Несомненно, достоинством работы является мультицентровый сбор данных и внедрение протокола в основных онкологических центрах РФ. Работа написана литературным языком, наглядно иллюстрирована. Принципиальных замечаний к работе нет. Возникшие вопросы имеют дискуссионный характер.

Заключение. Диссертационная работа Дьяконовой Юлии Юрьевны на тему: «Оптимизация терапии рецидивов острого лимфобластного лейкоза у детей путем применения протокола ALLREZ-MB 2014», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.28 - Гематология и переливание крови и 3.1.21 – Педиатрия является законченным научно-квалификационным трудом, который создает основу для дальнейшей оптимизации лечения рецидивов ОЛЛ у детей. Диссертация соответствует требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ №842 от 24 сентября 2013г. (в редакции Постановлений Правительства Российской Федерации №335 от 21 апреля 2016г., №1168 от 01 октября 2018г.), а ее автор Дьяконова Юлия Юрьевна заслуживает присуждения искомой степени по специальностям 3.1.28 – Гематология и переливание крови и 3.1.21 – Педиатрия.

Официальный оппонент:

Начальник гематологического центра –
ФГБУ «ГВКГ им. Н.Н. Бурденко»
Минобороны Российской Федерации,
доктор медицинских наук, профессор
Специальность: 14.00.29

 Рукавицын Олег Анатольевич

« 13 » февраля 2023 г.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н. Бурденко» Министерства обороны Российской Федерации. 105094 г. Москва, Госпитальная пл., дом 3. Тел: 8 (499) 263-55-55, www.gvkg.ru



 В.А. Терещенко

СВЕДЕНИЯ ОБ ОФИЦИАЛЬНОМ ОПОНЕНТЕ

по диссертации Дьяконовой Юлии Юрьевны «Оптимизация терапии рецидивов острого лимфобластного лейкоза у детей путем применения протокола ALL-REZ-MB 2014» по специальностям 3.1.28 – Гематология и переливание крови и 3.1.21 – Педиатрия.

№ п/п	Фамилия, имя, отчество	Год рождения, гражданство	Место основной работы, должность	Ученая степень (шифр специальности, по которой защищалась)	Ученое звание (по специальности, кафедре)	Основные работы по профилю оппонируемой диссертации в рецензируемых журналах за последние 5 лет
1.	Рукавицын Олег Анатольевич	1963, РФ	Главный гематолог МО РФ, начальник гематологического центра Федеральное государственное бюджетное учреждение «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н. Бурденко» Министерства	Доктор медицинских наук 14.00.29	Профессор	1) Поп, В.П. Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток: перспективы и альтернативы, собственный опыт / В.П. Поп, О.А. Рукавицын// Российский журнал детской гематологии и онкологии. – 2017 – том 4, №2 – с. 46 -49 2) Поп, В.П. Сопроводительная (поддерживающая)

			<p>оборонны Российской Федерации</p>			<p>терапия при трансплантации гемопотетических стволовых клеток: традиционные методы и новые подходы/ В.П. Поп, О.А. Рукавицын// Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. – 2017 – том 10, №4 – с. 501 – 513. 3) Анемия при хронических заболеваниях: клеточные механизмы патогенеза у пациентов со злокачественными новообразованиями и возможные подходы к классификации / В.Т. Сахин, Е.Р. Маджанова, Е.В. Крюков [и др.] // Клиническая онкогематология.</p>
--	--	--	--	--	--	---

						<p>Фундаментальные исследования и клиническая практика. – 2019 – том 12, №3 – с. 344 – 349.</p> <p>4) Клиническое наблюдение эффективности совместного применения ингибиторов VCL-2 и P3K в лечении пациента с прогностически неблагоприятным хроническим лимфопролиферативным синдромом Рихтера) / О.А. Руквицын, В.П. Поп, М.В. Дрозд, Ю.Е. Рябухина // Онкогематология. –2022 – том 17, №4</p>
--	--	--	--	--	--	---

