

федеральное государственное бюджетное учреждение
**«Национальный медицинский исследовательский центр онкологии
имени Н.Н. Блохина»**
Министерства здравоохранения Российской Федерации
(ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России)

115478 Москва, Каширское шоссе, д. 24;
Тел. +7 (499) 324-24-24; e-mail: info@ronc.ru; http://www.ronc.ru
ОГРН 1037739447525, ИНН/КПП 7724075162/772401001, ОКПО 01897624

Federal State Budgetary Institution
«N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology»
of the Ministry of Health of the Russian Federation
(N.N. Blokhin NMRCO)

115478 Kashirskoe shosse, 24, Moscow, Russia
Phone: +7 (499) 324-24-24; e-mail: info@ronc.ru; http://www.ronc.ru

№ М.р.Д - 1274
«01» 03 20 23 г.

УТВЕРЖДАЮ
Директор федерального государственного
бюджетного учреждения «Национальный медицинский
исследовательский центр онкологии
имени Н.Н. Блохина»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
д.м.н., профессор, академик РАН Стилиди И.С.

ОТЗЫВ

федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической значимости диссертации Дьяконовой Юлии Юрьевны на тему «Оптимизация терапии рецидивов острого лимфобластного лейкоза у детей путем применения протокола ALLREZ-MB 2014», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.28 – Гематология и переливание крови и 3.1.21 – Педиатрия.

Актуальность диссертационной работы

Диссертационное исследование, выполненное Дьяконовой Юлией Юрьевной, посвящено актуальной проблеме в онкогематологии – лечению рецидивов острого лимфобластного лейкоза у педиатрических пациентов. При современных подходах к терапии примерно 85% пациентов с ОЛЛ могут считаться выздоровевшими. Однако лечение рецидивов и резистентных форм заболевания остается проблемой. Терапия впервые выявленного ОЛЛ у детей в настоящее время хорошо организована, стандартизована и проводится по утвержденным протоколам (в основном, серии Москва-Берлин) в большинстве клиник Российской Федерации, в то время как лечение детей с рецидивами ОЛЛ проводилось разрозненно, терапия варьировала в зависимости от клиники, проводившей лечение, ее уровня и возможностей, глобальный учет пациентов не проводился. В России лечение рецидивов острого лимфобластного лейкоза у детей проводилось, в основном, по немецким противорецидивным протоколам группы BFM ALL-REZ BFM 90/2002. Основными идеями в этих протоколах были стратификация пациентов на группы риска на основе иммунофенотипа, локализации и сроков возникновения рецидива, а с исследования 2002 года путём анализа ответа на индукционную противорецидивную терапию с помощью определения уровня минимальной остаточной болезни – МОБ.

В результате совершенствования данных протоколов общая выживаемость (ОВ) повысилась, результаты оставались стабильными в течение последних десятилетий. Но для пациентов с ранними и очень ранними рецидивами прогноз оставался крайне неблагоприятным. Проблемами оставались как возможность достижения второй ремиссии, особенно у пациентов с очень ранними, преимущественно Т-клеточными рецидивами, так и быстрое возникновение повторных рецидивов в случае достижения ремиссии. Кроме того, для проведения успешной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток необходимо достижение приемлемого уровня МОБ, что порой невозможно при использовании только стандартных химиотерапевтических подходов.

Таким образом, в связи с неудачами терапии детей с рецидивами из группы высокого риска, проанализировав результаты и тенденции различных современных западных исследований (таких как I-BFM, IntREZ, COG), оценив возможности различных детских специализированных клиник на территории РФ, а также в связи с появлением новых эффективных химиопрепаратов была предложена новая концепция лечения детей с рецидивами ОЛЛ – ALLREZ-MB 2014. В ее основе лежит клинический опыт группы BFM, а также использование новых антилейкемических препаратов.

Основной целью внедрения данного протокола является улучшения результатов лечения детей с рецидивами ОЛЛ. Вышесказанное обуславливает актуальность данного исследования.

Научная новизна полученных результатов

Предложен единый подход к терапии детей с рецидивами ОЛЛ путем разработки и внедрения протокола лечения ALLREZ-MB 2014 в проспективном мультицентровом исследовании. Впервые для улучшения результатов терапии предложены новые 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 и крайне неблагоприятным прогнозом в связи с суперранними сроками рецидива выделена специальная группа риска S5. Терапия данной группы риска предусматривает применение инновационных блоков с клофарабином или флюдарабином в первой линии. Впервые в данном исследовании для снижения уровня минимальной остаточной болезни перед ТГСК для больных с рецидивами В-ОЛЛ использован таргетный препарат – биспецифическое анти CD19+ антитело – блинатумомаб.

Практическая значимость

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 ТГСК. Проанализирована структура рецидивов, БСВ в зависимости от групп риска. Проведенное исследование позволило организовать мультицентровую группу, участие в которой дает возможность различным клиникам страны проводить получать консультации и рекомендации по терапии больных с рецидивами ОЛЛ, проводить референсную диагностику, мониторинг МОБ и делает более доступной ТГСК для тех пациентов, которым она необходима. Данный протокол был принят к использованию в большинстве онкогематологических клиник РФ. Полученные результаты исследования легли в основу дальнейшего усовершенствования противорецидивной терапии, особенно для больных, включенных в группы высокого риска.

Конкретное личное участие автора в получении научных результатов

Автор участвовала в планировании данной работы, постановке цели и задач исследования, в разработке научной базы данных, создании нового противорецидивного протокола, набирала клинический материал, непосредственно принимала участие в обследовании и лечении большинства

пациентов, включенных в данное исследование; самостоятельно проводила анализ результатов, готовила публикации и доклады по теме диссертации.

Степень обоснованности и достоверности полученных результатов

Обоснованность и достоверность полученных результатов обеспечивается репрезентативностью выборки включенных в исследование больных, применением современных методов статистической обработки данных и выбором адекватных критериев для анализа. Достоверность полученных результатов также подтверждается публикациями в рецензируемых научных изданиях.

Публикации автора

По теме диссертации опубликовано 5 печатных работ, 4 из которых в журналах, рекомендованных в перечне ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации:

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

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 ALLREZ-MB 2014 в соответствии с группами риска. Дополнительно к данным группам, в данном исследовании была создана отдельная группа S5 для пациентов с рецидивами В-ОЛЛ с крайне неблагоприятным прогнозом.

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.

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, методология и методы исследования, степень достоверности и апробация результатов. Цели и задачи исследования сформулированы четко, полученные результаты им полностью соответствуют.

Обзор литературы содержит анализ современных публикаций по

тематике диссертации и в полной мере отражает развитие противорецидивной терапии ОЛЛ в мире и России. Список литературы содержит 123 источника, в том числе 7 отечественных и 116 зарубежных.

Во второй главе «Материал и методы исследования» автором подробно охарактеризованы группы исследованных пациентов, описаны методы, использованные для достижения поставленной научной цели, также подробно описан дизайн противорецидивного протокола. Пациенты, включенные в исследование, были разделены на группы риска в зависимости от сроков возникновения рецидива (очень ранний, ранний, поздний), локализации (костномозговой, экстрамедуллярный, комбинированный) и иммунофенотипа лейкомиических клеток (Т-и В). Оценка МОБ являлась ключевым критерием при направлении пациента на ТГСК. Важно отметить, что в данной главе подробно описаны особенности протокола лечения детей с рецидивами ОЛЛ ALLREZ-MB – 2014 и предпосылки его возникновения. Инновационным является создание протокола N с введением новых препаратов, данный элемент является заменой классических индукционных блоков F1/F2. Кроме того, была разработана различная терапия для В и Т-иммунофенотипов ОЛЛ, с целью быстрого начала эффективных элементов терапии (в частности, неларабин – для Т-иммунофенотипа). Для пациентов с В-иммунофенотипом не достигших МОБ-негативной ремиссии, был создан так называемый интервенционный блок использованием клофарабина. С целью стратификации больных на группы для проведения ТГСК или для проведения блоков, также использовали проспективное мониторирование МОБ.

В третьей главе отражены основные результаты применения разработанного протокола ALLREZ-MB 2014. В протокол ALLREZ-MB 2014 было включено 152 пациента. Результаты терапии приведены в таблице, отражающей частоту достижения повторных ремиссий, смерти в индукции, резистентности к терапии, повторных рецидивов в зависимости от группы риска. Представлены графики бессобытийной выживаемости, вероятности развития рецидива и смерти всех больных, а также графики выживаемости больных с рецидивами В-ОЛЛ и Т-клеточных ОЛЛ, различных групп риска. В представленной работе есть раздел, посвященный ТГСК, представлены графики выживаемости в зависимости от вида донора проведенной ТГСК (гаплоидентичная, родственная, неродственная) и по группам риска. Проведен подробный анализ полученных результатов. В главе «Обсуждение результатов» соискатель обобщает и анализирует полученные результаты, сопоставляя их с данными литературы.

Рекомендации по использованию результатов и выводов, приведенных в диссертации

В диссертационной работе четко освещены особенности терапии для В и Т-иммуновариантов острого лимфобластного лейкоза с целью быстрого начала эффективных элементов терапии (в частности, неларабин для Т-иммунофенотипа). Полученные в ходе исследования данные были реализованы в разработке нового протокола лечения ALLREZ-MB-2014. Также проведен последовательный анализ эффективности терапии по протоколу ALLREZ-MB-2014. в соответствии с группами риска.

Разработанные в диссертации рекомендации могут быть внедрены в практическую деятельность онкогематологических стационаров, а также научную и образовательную деятельность учреждений, осуществляющих обучение по программе послевузовской подготовки по профилю «гематология», «детская онкология». Принципиальных замечаний, существенно влияющих на общую положительную оценку выполненной научной работы, нет.

Заключение

Диссертационная работа **Дьяконовой Юлии Юрьевны** на тему «Оптимизация терапии рецидивов острого лимфобластного лейкоза у детей путем применения протокола ALLREZ-MB 2014» по специальностям 3.1.28 – Гематология и переливание крови, 3.1.21 – Педиатрия, выполненная под руководством д.м.н. Карачунского Александра Исааковича и д.м.н. Мяковой Натальи Валериевны, является законченным научно-квалификационным трудом, в котором решена актуальная поставленная задача по оптимизации лечения рецидивов ОЛЛ у детей.

Тема исследования современная и актуальна, работа обладает научной новизной, полученные результаты имеют практическое значение. Диссертация соответствует требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013г. (с изменениями и дополнениями в редакции Правительства Российской Федерации), а ее автор Дьяконова Юлия Юрьевна заслуживает присуждения искомой степени по специальностям 3.1.28 – Гематология и переливание крови, 3.1.21 – Педиатрия.

Отзыв обсужден и одобрен на конференции отделения детской онкологии и гематологии (химиотерапия гемобластозов) №1 и отделения детской трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток НИИ детской онкологии и гематологии им. академика РАМН Л.А. Дурнова Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, дата « 28 » февраля 2023г, протокол № 3.

Заместитель директора по научной и образовательной работе, заведующий отделением детской трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток НИИ детской онкологии и гематологии им. академика РАМН Л.А. Дурнова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, канд.мед.наук

Кирилл Игоревич
Киргизов

Врач-гематолог отделения детской трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток научно-исследовательского института детской онкологии и гематологии им. академика РАМН Л.А. Дурнова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, канд.мед.наук

Елена Борисовна
Мачнева

ФГБУ «НМИЦ онкологии им.Н. Н. Блохина» Минздрава России
115522, г. Москва, Каширское шоссе, 24.
Телефон: (499) 324 24 24
Эл. почта: info@ronc.ru, сайт <https://ronc.ru>.

Подпись к.м.н. Киргизова Кирилла Игоревича и к.м.н. Мачневой Елены Борисовны заверяю:

Ученый секретарь
ФГБУ «НМИЦ онкологии
им. Н. Н. Блохина» Минздрава России,
канд.мед.наук



И.Ю. Кубасов

« 28 » 02 2023г.

В диссертационный совет 21.1.025.01

при Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ НМИЦ ДГОИ им. Д. Рогачева Минздрава России)
(117997, г. Москва, ул. Саморы Машела, д.1)

СВЕДЕНИЯ О ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

по диссертации Дьяконовой Юлии Юрьевны на тему «Оптимизация терапии рецидивов острого лимфобластного лейкоза у детей путем применения протокола ALLREZ-MB 2014», к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.28 – Гематология и переливание крови и 3.1.21 - Педиатрия.

Полное и сокращенное название ведущей организации	Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России
Фамилия Имя Отчество Ученая степень, ученое звание руководителя ведущей организации, должность	Стилиди Иван Сократович доктор медицинских наук, профессор, академик РАН Директор ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России.
Фамилия Имя Отчество лица, утвердившего отзыв ведущей организации, отрасль науки, научные специальности по которым защищена диссертация. Ученая степень, ученое звание, должность и полное наименование организации являющейся основным местом работы	Стилиди Иван Сократович «медицинские науки» 14.00.14 - Онкология доктор медицинских наук, профессор, академик РАН Директор, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Фамилия Имя Отчество, отрасль науки, научные специальности по которым защищена диссертация, ученая степень, ученое звание сотрудника, составившего отзыв ведущей организации, должность	Мачнева Елена Борисовна «медицинские науки», 14.01.08 - Педиатрия, 14.01.21 – Гематология и переливание крови кандидат медицинских наук, врач-гематолог отделения детской трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток научно-исследовательского института детской онкологии и гематологии им. академика РАМН Л.А. Дурнова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России
Фамилия Имя Отчество, отрасль науки, научные специальности по которым защищена диссертация, ученая степень, ученое звание сотрудника, составившего отзыв ведущей организации, должность	Киргизов Кирилл Игоревич «медицинские науки», 14.01.08 - Педиатрия, 14.01.11 – Нервные болезни кандидат медицинских наук, заместитель директора по научной и образовательной работе научно-исследовательского института детской онкологии и гематологии им. академика РАМН Л.А. Дурнова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н.

Адрес ведущей организации

Индекс	115522
Объект	ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России
Город	Москва
Улица	Каширское шоссе
Дом	24
Телефон	+7 (499) 324 24 24
e-mail	info@ronc.ru
Web-сайт	http://ronc.ru

Список основных публикаций работников ведущей организации по теме диссертации Дьяконовой Юлии Юрьевны в рецензируемых научных изданиях за последние 5 лет

№ п/п	Наименование статьи	Авторы	Наименование журнала, год публикации статьи
1	Клинические и молекулярно-биологические особенности острых лейкозов у детей до 1 года	Коркина Ю. С., Валиев Т. Т., Варфоломеева С. Р.	Онкогематология. — 2022. — Т. 17, № 2. — С. 23–29.
2	Острый лимфобластный лейкоз у детей: мультицентровое исследование протокола ALL IC-BFM 2002	Валиев Т.Т., Шервашидзе М.А., Осипова И.В., Бурлуцкая Т.И., Попова Н.А., Осмульская Н.С., Алексерова Г.А., Сабанцев С.Л., Гордеева З.С., Смирнов В.Ю., Побережная О.А., Юлдашева С.Н., Бабич И.А., Гусейнов В.Т., Джалилова С.Н., Коркина Ю.С., Батманова Н.А., Киргизов К.И., Варфоломеева С.Р.	Российский журнал детской гематологии и онкологии. — 2022. — Т. 9, № 3. — С. 32–41.
3	Современные подходы к лечению рецидивов и рефрактерных форм лимфомы Ходжкина: обзор литературы и собственные данные	Цаплина Н.С., Валиев Т.Т., Петрова Г.Д., Киргизов К.И., Варфоломеева С.Р.	Современная онкология. — 2022. — Т. 24, № 3. — С. 319–324.
4	Успешная диагностика и лечение фузариоза у больной острым лейкозом	Батманова Н.А., Багирова Н.С., Григорьевская З.В., Валиев Т.Т., Бельшева Т.С., Киргизов К.И., Варфоломеева С.Р.	Гематология и трансфузиология. — 2022. — Т. 67, № 1. — С. 139–149.

5	Применение блинатумомаба в терапии острого лимфобластного лейкоза у детей: особенности организации терапии, обеспечения препаратом и токсичность лечения. Обзор литературы и собственный опыт.	Н. А. Батманова, Т. Т. Валиев, К. И. Киргизов, С. Р. Варфоломеева	Российский журнал детской гематологии и онкологии. — 2021. — Т. 8, № 4. — С. 39–46.
6	Novel and promising strategies for therapy of post-transplant chronic GVHD	Kostareva I., Kirgizov K., Machneva E., Ustyuzhanina N., Nifantiev N., Skvortsova Y., Shubina I., Reshetnikova V., Valiev T., Varfolomeeva S.	Pharmaceuticals. — 2022. — Vol. 15, no. 9. — P. 1100.
7	Оптимизация методов сбора периферических гемопоэтических стволовых клеток у детей с онкологическими заболеваниями: обзор литературы.	Степанян Н.Г., Сидорова Н.В., Рубанская М.В., Тупицын Н.Н., Матинян Н.В., Киргизов К.И., Варфоломеева С.Р.	Российский журнал детской гематологии и онкологии. – 2020.- Т.7, №2. – С. 78–85.
8	Клинические и лабораторные особенности сбора гемопоэтических стволовых клеток у детей раннего возраста с солидными злокачественными новообразованиями весом 15 кг и менее.	Степанян Н.Г., Матинян Н.В., Слинин А.С., Сагоян Г.Б., Палладина А.Д., Рубанская М.В., Сидорова Н.В., Мачнева Е.Б., Киргизов К.И., Варфоломеева С.Р.	Российский журнал детской гематологии и онкологии. – 2022.- Т.9, №1. – С. 21–28.

Ведущая организация подтверждает, что соискатель не является её сотрудником и не имеет научных работ по теме диссертации, подготовленных на базе ведущей организации или в соавторстве с ее сотрудниками.

Ученый секретарь
ФГБУ «НМИЦ им. Н. Н. Блохина» Минздрава России
канд. мед. наук

« 1 » *марта* 2023г.



И. Ю. Кубасова