

УТВЕРЖДАЮ



Генеральный директор ФГБУ
«Национальный медицинский
исследовательский центр детской
гематологии, онкологии и иммунологии
им. Дмитрия Рогачева»
доктор медицинских наук,
доцент Новичкова Г.А.

«22 сентября 2021г.»

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

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 и 3.1.21. Педиатрия выполнена в отделениях онкогематологии, гематологии /онкологии старшего возраста и нейроонкологии, боксированном отделении онкологии/гематологии и стационаре кратковременного лечения ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России.

В период подготовки диссертационной работы соискатель Дьяконова Юлия Юрьевна работала врачом-гематологом отделения онкогематологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации. В настоящее время работает врачом в отделении онкогематологии, а также с 2015 года является младшим научным сотрудником отдела исследований лимфопролиферативных заболеваний, с 2020 – отдела исследований острой лимфобластной лейкемии.

В 2003 году окончила Российский государственный медицинский университет по специальности «Педиатрия».

Удостоверение о сдаче кандидатских экзаменов выдано в 2021 г. в ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России.

Научные руководители:

Карачунский Александр Исаакович, доктор медицинских наук, профессор, заместитель генерального директора- директор Института онкологии, радиологии и ядерной медицины НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева;

Мякова Наталья Валериевна, доктор медицинских наук, заместитель главного врача по лечебной

части, заведующая отделением онкогематологии НМИЦ ДГОИ им. Д. Рогачева».

По итогам обсуждения принято следующее заключение.

Актуальность темы исследования

Терапия впервые выявленного ОЛЛ в настоящее время хорошо организована, стандартизована и проводится по протокола серии Москва-Берлин в большинстве клиник Российской Федерации, в то время как лечение детей с рецидивами ОЛЛ осуществлялось разрозненно, не было организовано национального мультицентрового исследования, учет больных не проводился. В отличие от впервые диагностированного ОЛЛ, по изучению и лечению которого существует много национальных клинических кооперативных групп и национальных протоколов, количество исследований для лечения детей с рецидивами ОЛЛ ограничено. С 1990-х годов прошлого века 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. Так, в протоколах группы BFM 87-95/96 бессобытийная выживаемость (БСВ) составляла 34%, при этом для больных с очень ранними и ранними рецидивами она была одинаковой – около 23%, а у пациентов с поздними рецидивами – 52%, проведение ТГСК во второй ремиссии улучшало результаты бессобытийной выживаемости до 55% [Henze G. и соавт., 2013, Einsidel H. и соавт., 2005]. В последующем исследовании BFM-REZ- 2002 одним из критериев показания к проведению алло-ТГСК стал результат исследования уровня МОБ после двух индукционных блоков. Такая стратегия позволила повысить уровень выживаемости больных с поздними медулярными рецидивами и высоким уровнем МОБ до 64% (с 18%), которая стала сопоставима с пациентами с низким уровнем МОБ после двух курсов индукции – 70% [Von Stackelberg A. и соавт., 2002]. В

последующем, применение инновационных препаратов (неларабин, клофарабин, борезомиб) и, различных моноклональных антител позволило увеличить число ремиссий без признаков МОБ.

Однако 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.

Учитывая тот факт, что единственным методом лечения, показавшим свою эффективность при ранних и очень ранних рецидивах ОЛЛ, является алло-ТГСК, основной целью измененной терапии пациентов, включенных в группу высокого риска, должно быть достижение приемлемого уровня МОБ перед алло-ТГСК. Терапия антителами может быть менее токсичной, чем химиотерапия, что всегда является преимуществом в подготовке к алло-ТГСК [Мякова Н.В. и соавт., 2017]. 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- ALL-REZ-MB-2014. В основе ее, с одной стороны, лежит клинический опыт группы BFM, с другой стороны- внедрение новых антилейкемических препаратов, а основной целью является улучшения результатов лечения детей с рецидивами ОЛЛ.

Вышесказанное обуславливает актуальность данного исследования.

Конкретное личное участие автора в получении научных результатов

Автор участвовала в планировании данной работы, постановке цели и задач исследования в разработке научной базы данных, 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.

Научная новизна полученных результатов

Впервые в нашей стране предложен единый подход к терапии детей с рецидивами ОЛЛ (разработан протокол лечения ALLREZ-MB 2014, который осуществлен в проспективном мультицентровом исследовании. 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 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

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 ТГСК. Проанализирована структура рецидивов, БСВ 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 ТГСК для тех пациентов, которым она необходима. Полученные результаты исследования легли в основу дальнейшего внедрения инновационных методик и таргетных препаратов для лечения больных с рецидивами ОЛЛ, включенных в группы высокого риска.

Публикации автора

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

1. Результаты противорецидивной терапии острого лимфобластного лейкоза у детей по пилотному протоколу ALL-REZ-2014 / Ю.Ю. Дьяконова, О.И. Быданов, Н.В. Мякова, Ю.Г. Абугова, О.В. Алейникова [и др.] // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2017. – Т. 16, №3 – С. 7–14.

2. Первые результаты исследования терапии рецидивов высокой группы риска у детей по пилотному протоколу ALL-REZ-2016 / Ю.Ю. Дьяконова, Н.В. Мякова, Д.В. Литвинов, Л.Н. Шелихова // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2019. – Т. 18, № 1. – С. 12–21.

3. Роль неларабина в лечении Т-клеточной острой лимфобластной лейкемии: обзор литературы и результаты собственных исследований / Ю.Ю. Дьяконова, О.И. Быданов, А.М. Попов [и др.] // Терапевтический архив. – 2018. – № 7. – С. 38-50.

4. Применение блинатумомаба у детей с рецидивными и рефрактерными формами острого лимфобластного лейкоза у детей / Н.В. Мякова, А.А. Масчан, Ю.Ю. Дьяконова, Ю. Г. Абугова [и др.] // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2017. – Т. 16, № 4. – С. 7–12.

5. Immunophenotypic changes of leukemic blasts in children with relapsed/refractory B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia, who have been treated with Blinatumomab / E. Mikhailova, E. Gluhanyk, O. Illarionova, Y. Diakonova [et al.] // Haematologica. – 2021 Jul. – Vol. 106, N. 7. – P. 2009- 12.

Соответствие содержания диссертации специальности

Диссертационная работа «Оптимизация терапии рецидивов острого лимфобластного лейкоза у детей путем применения протокола ALLREZ-MB 2014» Дьяконовой Юлии Юрьевны соответствует специальностям 3.1.28. Гематология и переливание крови, 3.1.21. Педиатрия.

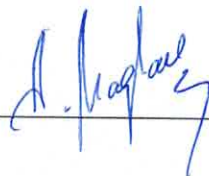
По актуальности, научной новизне, практической значимости полученных результатов и объему выполненных исследований диссертационная работа Дьяконовой Ю.Ю. соответствует требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013г. (с изменениями в редакции Постановлений Правительства Российской Федерации), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, и рекомендуется к официальной защите на соискание искомой степени по специальностям 3.1.28. Гематология и переливание крови и 3.1.21. Педиатрия.

Заключение принято на совместном заседании сотрудников отделений онкогематологии, гематологии /онкологии старшего возраста и нейроонкологии, боксированного отделения онкологии/гематологии и стационара кратковременного лечения ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России. Присутствовали на заседании 35 человек.

Результаты голосования: «за»-35 человек, «против»-нет, «воздержавшихся»-нет.

Протокол №4 от 22 сентября 2021г.

Заместитель генерального директора
по науке, директор Института
гематологии, иммунологии и
клеточных технологий ФГБУ
«Национальный медицинский
исследовательский центр детской
гематологии, онкологии и иммунологии
им. Дмитрия Рогачева»
доктор медицинских наук,
профессор, член-корр. РАН



Масчан А.А.