

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
Федеральное государственное бюджетное учреждение
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
ГЕМАТОЛОГИИ»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
(ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России)
Новый Зыковский проезд, дом 4, Москва, 125167
тел.: (495) 612-21-23, факс: (495) 612-42-52
E-mail: director@blood.ru
ОКПО 01897529, ОГРН 1027739419014
ИНН 7714061756, КПП 771401001

«УТВЕРЖДАЮ»

Генеральный директор
ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России,
Доктор медицинских наук
Елена Николаевна Паровичникова



2024 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о научно-практической значимости диссертации Махачевой Фатимы Алимпашаевны «Диагностика и лечение рецидивов и рефрактерных форм отдельных вариантов острого миелоидного лейкоза у детей», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия (медицинские науки)

Актуальность темы диссертационной работы

Совершенствование программ терапии острого миелоидного лейкоза (ОМЛ) является ярким примером интеграции достижений клинической онкогематологии, иммунологии, цитогенетики и молекулярной биологии в практику. Современный вектор в терапии ОМЛ у взрослых больных направлен на снижение токсичности лечения, за счет включения в протоколы химиотерапии таргетных и молекулярно-направленных препаратов, клеточных и трансплантационных технологий. Включение новых препаратов в детскую онкогематологическую практику, инновационных методов противоопухолевого лечения у детей начинает применяться после детального описания противоопухолевых и токсических

эффектов, отмеченных во взрослой популяции больных. В настоящее время основным методом терапии ОМЛ у детей является интенсивная химиотерапия. Определение прогностических групп риска позволяет реализовать в реальной клинической практике риск-адаптированные подходы в лечении больных и подобная стратегия терапии позволяет достичь многолетнюю общую выживаемость (ОВ) у 75% детей с ОМЛ. Эффективность терапии второй линии при рецидивах и рефрактерных вариантах (р/р) ОМЛ существенно ниже и показатель ОВ составляет 30-40%. Следует отметить, что единых подходов к терапии р/р ОМЛ нет. В связи с этим, определение наиболее эффективных химиотерапевтических схем в лечении р/р ОМЛ, возможностей эпигенетической терапии и трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) является весьма актуальной и важной задачей современной онкологии.

Не менее важной и актуальной проблемой является анализ биологических свойств лейкемической клетки в ходе рефрактерного течения ОМЛ или рецидива заболевания. Оценка изменения спектра иммунологических маркеров при р/р ОМЛ по сравнению с таковым в дебюте заболевания позволит более точно характеризовать статус ремиссии и откроет дополнительные возможности для таргетной терапии.

Все вышеперечисленное определяет высокую актуальность диссертационной работы Махачевой Ф.А.

Связь выполненной работы с планом соответствующих отраслей науки

В диссертации Махачевой Ф.А. проведена оценка эффективности лечения детей с р/р ОМЛ. Основу диссертационной работы составило сравнение современных программ химиотерапии, применяемых в практике детскими онкологами. В том числе проанализированы данные пациентов с целью изучения стабильности экспрессии антигенов (CD7, CD13, CD56, CD64, CD117, HLA-DR) опухолевых клеток при рецидиве ОМЛ в сравнении с первичным заболеванием. Накопленные данные могут быть применены с целью мониторинга минимальной остаточной болезни на основе индивидуального лейкоз-ассоциированного

иммунофенотипа. Выполненная работа соответствует современному развитию медицинской науки и практики. Данная научно-квалификационная работа выполнена в соответствии с планом и на базе научно-исследовательского института детской онкологии и гематологии имени академика РАМН Л.А. Дурнова федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Новизна исследования, полученных выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Представленные в работе теоретические и практические положения, выводы и методические подходы отличаются научно-практической новизной, поскольку впервые на репрезентативной группе пациентов в течение длительного периода наблюдения были оценены результаты лечения по современным флударабин- и цитарабинсодержащим схемам. Кроме того, автором была показана роль эпигенетических препаратов в лечении р/р ОМЛ, убедительно доказана обоснованность проведения трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) при р/р ОМЛ. Подобный комплексный подход позволил получить 10-летнюю ОВ у 51,4% детей с р/р ОМЛ.

Сформулированные Махачевой Ф.А. практические рекомендации позволят улучшить работу врачей-детских онкологов и гематологов, поскольку основаны на достоверных данных и представлены методически грамотно.

Достоверность выводов и результатов исследования

Основу диссертационной работы составляет всесторонний и глубокий анализ клинических, цитологических, иммунологических и цитогенетических характеристик репрезентативной группы больных р/р ОМЛ с 1997 по 2021гг. Все пациенты наблюдались в одном учреждении и диагноз был установлен с применением общепринятых критериев в рамках одной диагностической лаборатории. Созданная автором электронная база данных, современные средства

статистического анализа (SPSS 21.00 for Windows) и грамотная интерпретация не оставляют сомнений в достоверности результатов исследования и выводов.

Значимость полученных результатов для науки и практики

Значимость результатов диссертации весьма высока, поскольку проведен детальный анализ эффективности современных схем лечения р/р ОМЛ, что позволяет практическому врачу выбрать оптимальный терапевтический план и следовать, разработанной в диссертации, стратегии комплексного лечения р/р ОМЛ, своевременно усиливая эффект терапии за счет эпигенетических агентов и алло-ТГСК.

Проанализированные в диссертации изменения иммунологического фенотипа лейкемических клеток в рецидиве заболевания, с учетом первичного иммунологического портрета опухолевой клетки, позволят дополнить существующие диагностические панели при определении минимальной остаточной болезни у детей с ОМЛ.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Положения и выводы, сформулированные в диссертации Махачевой Ф.А., представляют несомненный научно-практический интерес для специалистов в области онкологии, детской онкологии и гематологии. Материалы диссертации внедрены в образовательный процесс и используются в программах обучения ординаторов, аспирантов, врачей-курсантов на кафедре детской онкологии им. академика Л.А. Дурнова федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России. Алгоритм терапевтического подхода при лечении пациентов с р/р ОМЛ, основанный на схемах 2FLA или HAM+FLA с включением эпигенетических препаратов и последующим проведением алло-ТГСК используется в практике отделений детской онкологии и гематологии

(химиотерапия гемобластозов) №1 и №2 НИИ детской онкологии и гематологии им. академика РАМН Л. А. Дурнова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России.

Личный вклад автора

Обследование и лечение большей части пациентов, включенных в диссертационное исследование, обработка и проведение анализа всех историй болезни с занесением данных в базу для статистического анализа, сбор информации о больных по защищенным каналам передачи информации, систематизация, математическая и статистическая обработка данных, анализ полученных результатов и сравнение с данными специальной литературы, изложение результатов в печатном виде выполнено при непосредственном участии Махачевой Ф.А.

Общая характеристика диссертационной работы

Диссертационная работа Махачевой Ф. А. изложена по традиционному плану на 122 страницах и содержит введение, обзор литературы, материалы и методы, две главы, посвященные собственным результатам, заключение, выводы, практические рекомендации и список литературы, включающий 117 источников. Работа иллюстрирована 19 таблицами и 27 рисунками.

Во введении обоснована актуальность темы, отражены цель и задачи исследования, его научная новизна и практическая значимость.

Первая глава – «Обзор литературы» посвящена историческому развитию диагностики и лечения ОМЛ у детей, особое внимание уделено современным подходам, включающим молекулярно-направленные препараты, в том числе азацитидин. Обзор литературы изложен логично и всесторонне, определяет достижения и нерешенные проблемы в лечении р/р ОМЛ.

Во второй главе представлено подробное описание методов обследования и лечения больных р/р ОМЛ. Глава включает клинические, морфологические,

иммунологические и цитогенетические характеристики опухолевого субстрата при ОМЛ. Достаточно полно приведены терапевтические схемы, используемые при р/р ОМЛ. Подробно описаны сроки достижения ответа при каждой из применяемых схем терапии. Детально представлены методы статистической обработки данных.

В третьей главе приводятся данные об изменении иммунофенотипа лейкоэмических клеток при рецидиве ОМЛ по отношению к первичному. Уникальность представленных данных заключается в том, что пациенты проходили как инициальную диагностику и лечение, так и при рецидиве в одном лечебном учреждении, что позволило сопоставить иммунологические особенности и определить иммунофенотипические маркеры, связанные с р/р ОМЛ.

В четвертой главе представлен детальный анализ эффективности каждой из применяемых схем терапии индукции второй ремиссии ОМЛ. Показана целесообразность добавления эпигенетических препаратов к цитотоксическим агентам. Подробно обоснована необходимость применения алло-ТГСК у больных р/р ОМЛ.

Все главы изложены хорошим научным языком, иллюстрированы таблицами, схемами и рисунками, что существенно облегчает восприятие представленного материала и делает его более наглядным.

В Заключении тезисно представлена суть диссертации, основные результаты. Выводы соответствуют поставленным задачам и вытекают из полученных результатов исследования. Доказательно и кратко сформулированы практические рекомендации, которые могут быть применены не только детскими онкологами, но и врачами общей практики.

Диссертация выполнена и оформлена согласно требованиям, предъявляемым к диссертационным работам. Автореферат и опубликованные работы полностью отражают основные положения диссертации.

По материалам диссертационного исследования опубликовано 6 печатных работ, в том числе 2 статьи в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России.

Замечания по диссертации

В работе Махачевой Ф.А. нет разделов, вызывающих принципиальные замечания и возражения. Данная диссертация должна иметь большое практическое значение в ежедневной работе онкологов, детских онкологов, гематологов и педиатров. Замечания, которые не носят принципиального характера, и не снижают высокого научно-методического уровня диссертационной работы, заключаются в следующем: в настоящее время стандартом оценки глубины ответа и сильным фактором риска для долгосрочных результатов терапии, особенно для группы пациентов с установленными хромосомными аномалиями ($t(8;21)(q22;q22)$, $inv(16)(p13.1q22)$ или $t(16;16)(p13.1;q22)$), является определение минимальной остаточной болезни, в том числе методом ПЦР определение количества транскрипта. Включение анализа минимальной остаточной болезни, в том числе методом иммунофенотипирования, могло бы отразить может быть значение какой-то из схем химиотерапии.

Заключение

Диссертационная работа Махачева Ф.А. на тему: «Диагностика и лечение рецидивов и рефрактерных форм отдельных вариантов острого миелоидного лейкоза у детей» является законченной, самостоятельной научно-квалификационной работой, в которой на основании проведенных автором исследований решена актуальная задача для развития клинической онкологии – представлены оптимальные терапевтические подходы к терапии рецидивов и рефрактерных форм острого миелоидного лейкоза у детей.

По своей актуальности, новизне и научно-практической ценности диссертация Махачевой Ф.А. соответствует требованиям пункта 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013 года (в редакции Постановлений Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 г. № 335, от 2 августа 2016 года № 748, от 29 мая 2017 года № 650, от 28 августа 2017 года №1024, от 1 октября 2018 года № 1168, от 20 марта 2021 года №426, от 11 сентября

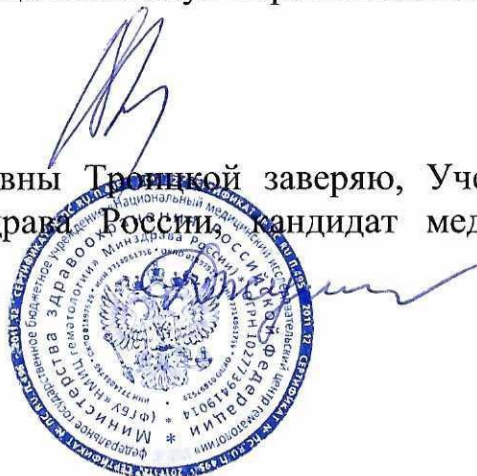
2021 г. №1539, от 26 сентября 2022 года №1690, от 26 января 2023 года №101, от 26 октября 2023 года №1786, с изменениями, внесенными Постановлением Правительства Российской Федерации от 26 мая 2020 года №751), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор, Махачева Фатима Алимпашаевна заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия (медицинские науки).

Отзыв о научно-практической ценности диссертационной работы обсужден и одобрен на заседании Проблемной комиссии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, протокол № 8 от «09» сентября 2024 года.

Первый заместитель генерального директора ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, доктор медицинских наук Вера Витальевна Троицкая

Подпись д.м.н. Веры Витальевны Троицкой заверяю, Ученый секретарь ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, кандидат медицинских наук Унан Левонович Джулакян

«09» 09 2024 года.



Сведения об организации:

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России)

125167, Москва, Новый Зыковский проезд, дом 4

Тел +7 (495) 616-13-31

E-mail: director@blood.ru

официальный сайт: <https://blood.ru>

E-mail: director@blood.ru