

ОТЗЫВ

официального оппонента кандидата медицинских наук, врача-гематолога отделения гематологии и химиотерапии Государственного бюджетного учреждения «Городская клиническая больница №52 Департамента здравоохранения города Москвы», Толстых Татьяны Николаевны на диссертационную работу Махачевой Фатимы Алимпашаевны «Диагностика и лечение рецидивов и рефрактерных форм отдельных вариантов острого миелоидного лейкоза у детей», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия

Актуальность темы исследования

Острые лейкозы занимают ведущее место в структуре заболеваемости детей злокачественными опухолями и если для острого лимфобластного лейкоза разработаны высокоэффективные программы лечения, то терапия острых миелоидных лейкозов (ОМЛ) нуждается в дальнейшей оптимизации.

Особенно актуальной проблемой в детской онкологии является разработка оптимальных подходов терапии при рецидивах и рефрактерных вариантах ОМЛ, при которых показатели общей выживаемости (ОВ) не превышают 40% даже при использовании трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК). Снижение эффективности каждой последующей линии химиотерапии при рецидивах ОМЛ обусловлено формированием рефрактерных субклонов опухоли, накоплением токсичности после проведенного лечения и снижением толерантности организма к последующим линиям терапии. Не менее актуальной проблемой, требующей решения, является отсутствие принципиальных прогностических критериев при рецидивах и рефрактерных ОМЛ, которые могли бы определить более направленные лечебные подходы, в том числе с применением таргетных, эпигенетических и клеточных технологий

Для определения факторов прогноза при рецидивах и рефрактерных вариантах ОМЛ важно изучить влияние на эффективность лечения предшествовавших режимов химиотерапии, продолжительность первой ремиссии, результаты инициального иммунофенотипирования опухолевых клеток и эволюция иммунофенотипа бластов при рецидиве ОМЛ.

В связи с вышеизложенным, тема диссертационного исследования, выбранная соискателем, является несомненно актуальной и важной для современной клинической онкологии.

Научная новизна

Научная новизна работы Махачевой Ф.А. не вызывает сомнений, поскольку впервые в России проведен анализ клинических особенностей рецидивов и рефрактерных вариантов ОМЛ у детей, обозначены иммунофенотипические маркеры, определяемые в рецидиве, по сравнению с первичным иммунологическим портретом ОМЛ. Автором представлены результаты лечения с применением схем химиотерапии и в сочетании с эпигенетическими агентами. Оценена эффективность аутологичной и аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток в рамках комплексной терапии рецидивов и рефрактерных вариантов ОМЛ. Все это позволило автору сформулировать основные положения современной стратегии лечения рецидивов и рефрактерных вариантов ОМЛ, определив роль и место флударабин- и цитарабинсодержащих режимов химиотерапии, эпигенетических агентов и ТГСК.

Обоснованность и достоверность полученных результатов, обоснованность выводов и практических рекомендаций

Диссертационная работа Махачевой Ф.А. основана на статистически достаточном клиническом материале, автором проанализировано 54 случая

рецидива и рефрактерного ОМЛ (кроме МЗ варианта) у детей в возрасте $9,2 \pm 4,6$ лет. Представленный в работе материал является уникальным, поскольку включает данные о больных ОМЛ, которые проходили обследование и лечение, как на этапе первичной диагностики, так и в ходе рецидива в одном лечебном учреждении и диагностика проводилась в рамках одной централизованной лаборатории. Не менее важным аспектом диссертационного исследования является длительный период наблюдения за больными (более 10 лет).

Полученные автором данные проанализированы глубоко и всесторонне и полностью позволяют решить поставленные в исследовании задачи. Исследование выполнено в соответствии со стандартами проведения научных работ, что подтверждает акт проверки первичной документации. Статистическая обработка данных выполнена с использованием общепринятых методик - пакета компьютерных программ SPSS 21.0 for Windows.

Методологически современный и грамотный уровень проведения диссертационного исследования и изложения полученных данных обеспечивают достоверность полученных результатов.

Результаты работы Махачева Ф.А. позволили сформулировать обоснованные и достоверные выводы, которые полностью соответствуют поставленным задачам. И на основании выводов были разработаны важные практические рекомендации, которые используются в клинической работе гематологических отделений НИИ детской онкологии и гематологии имени академика РАМН Л.А.Дурнова ФГБУ «НМИЦ онкологии им.Н.Н.Блохина» Минздрава России.

Структура и содержание диссертации

Диссертация оформлена в традиционном стиле, состоит из введения, обзора литературы, главы, посвященной материалам и методам, главы описывающей изменение иммунофенотипа злокачественных клеток при рецидиве острого миелоидного лейкоза у детей, результатов исследования, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы.

Диссертационная работа изложена на 122 страницах, включает 27 рисунков, 19 таблиц. Указатель литературы содержит 117 современных источников на русском и иностранном языках.

Во введении автор обосновывает актуальность изучаемой темы, формулирует цель и задачи работы, характеризует научную новизну, теоретическую и практическую значимость, трактует методологию и методы исследования, определяет положения, выносимые на защиту, представляет апробацию результатов, личный вклад и соответствие диссертации паспорту научной специальности.

В первой главе представлен обзор данных литературы, который даёт всесторонний анализ рассматриваемой в диссертации проблемы. Глава написана с критических позиций и отражает отсутствие единого терапевтического подхода в лечении пациентов с рецидивами и рефрактерными формами ОМЛ. Подводя итоги в конце главы, автор указывает на нерешённые вопросы, связанные с диагностикой и лечением этой патологии.

Во второй главе подробно приводятся результаты обследования 54 пациентов детского возраста с рецидивами и рефрактерными формами ОМЛ, находившихся на лечении в НИИ детской онкологии и гематологии имени академика РАМН Л.А. Дурнова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Представлены стандартные методы цитологической, иммунофенотипической, цитогенетической и инструментальной диагностики ОМЛ. Детально освещены программы противоопухолевого лекарственного лечения, с указанием названий химиопрепаратов, доз и режимов введения, а также методы статистического анализа данных.

В третьей главе автором описано изменение иммунофенотипа злокачественных клеток при рецидиве ОМЛ. Автором показано, что изменение иммунологического портрета лейкоэмических бластов происходит в 80,7% случаев, из них у 71,4% больных отмечается снижение экспрессии антигена CD19 при сохранении экспрессии антигенов CD13, CD117, HLA-DR и CD64.

Полученные данные позволяют разрабатывать иммунологические панели для оценки минимальной остаточной болезни при ОМЛ и более точно оценивать полноту ремиссии.

В четвертой главе диссертации проводится анализ результатов лечения рецидивов и рефрактерных вариантов ОМЛ по пяти современным схемам терапии индукции второй ремиссии. Описана возможность добавления к стандартной высокодозной химиотерапии эпигенетических агентов с целью более быстрого и длительного достижения противоопухолевого эффекта. Подробно проанализирована и обоснована необходимость применения алло-ТГСК после достижения второй ремиссии.

В заключении диссертационной работы приведён всесторонний анализ полученных данных, сформулированы современные подходы при лечении рецидивов и рефрактерных вариантов ОМЛ у детей. Диссертация завершается выводами и рекомендациями по практическому использованию результатов исследования.

Практические рекомендации базируются на достоверных данных, отраженных в выводах, соответствуют основным положениям работы, чётко сформулированы и имеют большое значение для врачей, занимающихся вопросами лечения ОМЛ у детей. Принципиальных замечаний по оформлению диссертации и автореферата нет.

Научно-практическая значимость и внедрение результатов исследования

На основании проведенного исследования, выделены дополнительные неблагоприятные параметры, которые наряду с уже известными факторами прогноза расширяют и дополняют современные представления о тактике терапии при рецидивах и рефрактерных вариантах ОМЛ. Полученные данные являются аналитической платформой для определения групп риска при рецидивах ОМЛ, что позволяет на ранних этапах определить крайне неблагоприятную группу больных и на ранних этапах терапии

интенсифицировать лекарственное воздействие и тем самым повысить эффективность лечения.

В соответствии с выполненным сравнительным анализом между основными флударабин- и цитарабинсодержащими противорецидивными программами терапии ОМЛ определены наиболее эффективные – 2FLA и НАМ+FLA. Дополнительный позитивный вклад в повышение показателей выживаемости пациентов вносит включение в стандартные режимы химиотерапии препаратов с эпигенетическим механизмом действия (5-азациитидин, децитабин, вальпроевая кислота, полностью транс-ретиноевая кислота) и выполнение алло-ТГСК в оптимальные сроки (не позднее 14 недель от начала программного лечения).

Предмет диссертационного исследования совпадает с концепцией темы диссертации. При этом предмет исследования соответствует паспорту специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

Диссертантом в ходе проведения работы решена задача, имеющая важное значение для развития онкологии и детской онкологии в частности.

Заключение

Таким образом, диссертация Махачевой Фатимы Алимпашаевны на тему «Диагностика и лечение рецидивов и рефрактерных форм отдельных вариантов острого миелоидного лейкоза у детей», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук является самостоятельной законченной научно-квалификационной работой, в которой решена важная для клинической онкологии задача – определена стратегия терапии рецидивов и рефрактерных форм ОМЛ у детей. Диссертационная работа соответствует требованиям пп. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013 г. (в редакции постановлений Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 г. № 335, от 20 марта 2021 года №426, от 11 сентября 2021 г.

№1539, от 26 октября 2023 г. № 1786, от 25 января 2024 г. №62), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук. По совокупности представленных материалов, теоретической и научно-практической значимости полученных результатов Махачева Ф.А. заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

Официальный оппонент

Врач-гематолог отделения гематологии и химиотерапии Государственного бюджетного учреждения «Городская клиническая больница №52 Департамента здравоохранения города Москвы»

Кандидат медицинских наук
(14.01.21 – гематология и переливание крови)



Толстых Татьяна Николаевна
10.09.24г.

Подпись к.м.н. Толстых Т.Н. заверяю

Заместитель главного врача по лечебной работе, к.м.н.

Самсонова Инна Владимировна

123182, Москва, ул. Пехотная, д.3 e-mail gkb52@zdrav.mos.ru

Официальный сайт www.52gkb.ru

Справочная служба [+7 \(495\) 870-36-07](tel:+7(495)870-36-07)



Государственное бюджетное учреждение «Городская клиническая больница №52 Департамента здравоохранения города Москвы».