«Утверждаю»
Директор федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
д.м.н., проф. А.М. Беляев

"25" 01 2019 г.

ОТЗЫВ

ведущей организации на диссертацию Алескеровой Гюнель Алик кызы на тему: «Лечение детей с острым лимфобластным лейкозом по программе ALL IC-BFM 2002», представленную к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология.

Актуальность темы выполненного исследования

Актуальность исследования диссертационной работы Г.А. Алескеровой не вызывает сомнений. Работа, основанная на последних достижениях детской онкологии и собственного опыта ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина», посвящена актуальной проблеме – лечению острого лимфобластного лейкоза у детей. Острый лимфобластный лейкоз относится к числу наиболее частых онкологических заболеваний у детей, на долю которого приходится 25% от всех злокачественных опухолей и около 60% от всех гемобластозов. Именно при этом варианте лейкоза были получены первые успехи в терапии и достигнуто полное излечение больных. В настоящее время благодаря разработке современных программ лечения таких, как протоколы немецкой группы BFM, а также американские протоколы CCSG, POG, StJCRH, удалось достичь результатов 5-летней бессобытийной выживаемости до уровня 80-85%. При создании современных протоколов были использованы как многолетний клинический опыт авторов, так и достижения иммунологии, молекулярной биологии и цитогенетики. Это позволило разработать риск-адаптированные программы терапии острого лимфобластного лейкоза у детей, в которых лечение модифицируется с учетом клинико-биологических факторов неблагоприятного прогноза.

Одним из примеров современных программ лечения острого лимфобластного стал протокол ALL IC-BFM 2002, разработанный на основе тесного взаимодействия клинической и фундаментальной онкологии. В данном протоколе больные стратифицируются на три группы риска с учетом возраста пациента, инициального лейкоцитоза, оценки ответа на лечение на 8 и 15 и 33 дни, иммунологических, молекулярных и цитогенетических характеристик бластных клеток.

Предусмотренное программой ALL IC-BFM 2002 химиотерапевтическое лечение является высокотехнологичным и требует современной сопроводительной терапии, что делает данный протокол трудновоспроизводимым. В России лечение по данной программе проводится лишь в небольшом числе клиник, в связи с чем отечественный опыт практического применения этого протокола явно не достаточен. Практически отсутствуют работы, изучающие, в частности, токсичность терапии, применяемой в различных прогностических группах больных острым лимфобластным лейкозом. Количество опубликованных работ, посвященных анализу эффективности и переносимости протокола ALL IC-BFM 2002, мало и основано на небольшом числе наблюдений. Достоверные данные об эффективности и токсичности протокола можно получить только с помощью анализа репрезентативных групп больных, наблюдаемых достаточно длительный период времени.

Именно для достижения этой сложной клинической цели автором поставлены основные задачи исследования, направленные на оценку эффективности индукции ремиссии программы ALL IC-BFM 2002 у больных острым лимфобластным лейкозом, анализ 10-летней выживаемости в различных группах риска, а также изучение токсичности протоколов, составляющих программу в целом, а также блоков полихимиотерапии, применяемых в группе высокого риска. Исследование соответствует основным направлениям медицинской науки.

Цель исследования сформулирована корректно и мотивированно вытекает из современного состояния проблемы, которое объективно отражено в представленном обзоре литературы. Все поставленные задачи четко подчинены решению основной цели, что формирует представление о работе как о полноценном, законченном исследовании.

Диссертация Г.А. Алескеровой написана в традиционном стиле, изложена на 118 страницах машинописного текста, иллюстрирована 20 таблицами и 10 рисунками. Работа состоит из введения, 4 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 107 источников, из них 15 отечественных и 92 иностранных авторов.

Научная новизна

В результате исследования впервые в нашей стране на репрезентативной выборке, включающей 126 больных, проанализированы результаты лечения по программе ALL IC-BFM 2002. На основании анализа частоты полных и частичных ремиссий и 10-летней общей, безрецидивной и бессобытийной выживаемости с учетом прогностической группы риска, иммунологического варианта острого лимфобластного лейкоза, ответа на лечение к 8, 15 и 33 дням терапии были впервые оценены показатели непосредственной и отдаленной эффективности терапии по вышеназванной программе.

В работе детально проанализированы все виды токсичности, развивающейся на каждом этапе проводимого протокола, а также их зависимость от факторов прогноза.

Теоретическая и практическая значимость

Автором проведен анализ 10-летней общей, безрецидивной и бессобытийной выживаемости детей с острым лимфобластным лейкозом, получивших лечение по программе ALL IC-BFM 2002, который доказал свою высокую эффективность. Показано улучшение результатов лечения пациентов на основании дифференцированного подхода к терапии больных различных групп риска. Оцененная автором токсичность, которая была выявлена при проведении лечения, была переносимой и не оказывала отрицательного влияния на результативность терапии, что позволяет рекомендовать программу ALL IC-BFM 2002 для широкого применения в специализированных клиниках практического здравоохранения. Представленная частота осложнений лечения в различных группах риска на всех этапах лечения позволяет врачам детским онкологам прогнозировать их развитие и планировать мероприятия по коррекции нежелательных явлений.

Обоснованность и достоверность полученных результатов и сформулированных выводов

В диссертации Г.А. Алескеровой использован обширный клинический материал, охватывающий сведения о 126 больных детского возраста, находившихся на обследовании, программном лечении и наблюдении в клинике НИИ ДОГ ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России в период с 2003 по 2015 гг.

Достоверность основных положений и результатов диссертационного исследования не вызывает сомнений, поскольку они определяются достаточным числом клинических наблюдений, четкой постановкой задач и их правильным решением с использованием адекватных современных методов обработки полученных данных с привлечением необходимых информационных технологий.

Основные положения диссертации в достаточной мере представлены в публикациях автора и подвергались обсуждению на всероссийских и международных съездах и конференциях. Результаты исследования опубликованы в 5 научных работах.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Задачи исследования успешно решены по всем пунктам. Доказана высокая эффективность индуктивного лечения детей с острым лимфобластным лейкозом по протоколу ALL IC-BFM 2002 – показатели 10-летней общей, бессобытийной и безрецидивной выживаемости составили 90,4±2,6%, 82,5±3,4% и 87,3±3,1% соответственно. Эти результаты делают обоснованным применение программы в специализированных стационарах онкологического профиля. Наиболее высокими показатели бессобытийной выживаемости оказались в группе пациентов стандартного риска (90,9±4,3%) при медиане наблюдения 133,8±5,7 мес.

Основными факторами прогноза при лечении пациентов с острым лимфобластным лейкозом по протоколу ALL IC-BFM 2002 оказались бластоз периферической крови на 8 день индукционного лечения менее 1000 кл/мкл (бессобытийная выживаемость 88,8±3,1%) и M1 ответ в костном мозге в 15 и 33 день терапии (бессобытийная выживаемость 90,1±3,1% и 85±3,3% соответственно).

Наибольшей токсичностью сопровождался этап индукции ремиссии, при этом гематологическая токсичность 3 и 4 степени отмечена у 53,6 и 23,2% больных соответственно, инфекционная – у 70,6%, а метаболическая – у 28,6% больных. Достоверно чаще, при p=0,02, токсичность проявлялась в группе пациентов высокого риска. Проведение блоков HR 1, 2 и 3 сопровождалось гематологической токсичностью 4 степени у всех больных с развитием инфекционных осложнений, требовавших проведения нескольких линий антибактериальной терапии и назначения противогрибковых средств. Применение же высокодозного метотрексата в протоколах mM и MM отличалось хорошей переносимостью. Наиболее характерным осложнением при проведении этих протоколов было развитие стоматитов 2-4 степени (при Т-линейных лейкозах – у 63,2, а у В-линейных – у 15% больных). На этапе поддерживающей терапии типичным было развитие гепатотоксичности 1-3 степени и гематологической токсичности. При этом анемия и тромбоцитопения 1-2 степени развились у 90,6%, а лейко-нейтропения 3-4 степени – у 53,1% больных.

Полученные автором научно-практические данные и обоснованные положения создают предпосылки для направленного поиска путей дальнейшего улучшения результатов лечения больных с острым лимфобластным лейкозом за счет оптимизации профилактики токсичности терапии.

Результаты диссертационной работы Г.А. Алескеровой могут быть внедрены в практическую деятельность отделений химиотерапии злокачественных опухолей у детей и использоваться в учебном процессе кафедр медицинских ВУЗов и Научно-исследовательских институтов и центров, специализирующихся на проблемах клинической онкологии.

Замечания

Принципиальных замечаний нет. Обнаруженные стилистические погрешности и опечатки не влияют на положительную оценку в целом.

Отзыв обсужден на заседании отделения химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей у детей НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова (протокол №1 от 15.01.2019 г).

Заключение

Таким образом, диссертация Г.А. Алескеровой на тему «Лечение детей с острым лимфобластным лейкозом по программе ALL IC-BFM 2002» является самостоятельной законченной научно – квалификационной работой, в которой содержится решение задачи, имеющей существенное значение для клинической онкологии – оптимизация лечения детей с указанной патологией.

По актуальности, объему, уровню проведенных исследований и значимости полученных результатов, диссертационная работа полностью соответствует требованиям пункта 9 "Положения о порядке присуждения ученых степеней» от 24.09.2013г. № 842 (с изменениями от 21.04.2016г., № 335), утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, и ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук специальности 14.01.12 – онкология.

Ведущий научный сотрудник научного
отдела инновационных методов
терапевтической онкологии и реабилитации,
заведующая отделением химиотерапии и
комбинированного лечения
злокачественных опухолей у детей,
профессор отдела учебно-методической
работы НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова,
доктор медицинских наук С.А. Кулева

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Россия, 197758, г. Санкт-Петербург, Песочный, ул. Ленинградская, д. 68
Тел. (812) 439-9555, факс (812) 596-8947, e-mail: oncl@rion.spb.ru; https;//www.niiooncologii.ru

Подпись Кулевой С.А заверяю

Ученый секретарь Г.С. Киреева

ОТЗЫВ

официального оппонента кандидата медицинских наук, доцента Тигановой Ольги Александровны на диссертацию Алескеровой Гюнель Алик кызы на тему: «Лечение детей с острым лимфобластным лейкозом по программе ALL IC-BFM 2002», представленную к официальной защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности: 14.01.12 – онкология.

Актуальность темы выполненной работы

Диссертационная работа Алескеровой Гюнель Алик кызы посвящена проблеме современных подходов к лечению острого лимфобластного лейкоза у детей. Анализируя ежегодную структуру заболеваемости злокачественными заболеваниями у детей, надо отметить, что острые лимфобластные лейкозы (ОЛЛ) сохраняют лидирующую позицию в структуре злокачественных заболеваний у детей и составляют четверть общей группы, являясь наиболее многочисленными. Именно поэтому, программы лечения ОЛЛ стали первой терапевтической моделью, продемонстрировавшей возможности современной высокодозной полихимиотерапии.

Основные принципы лечения ОЛЛ у детей были определены еще в 60-е годы двадцатого столетия в США. В течение следующего полувекового периода подходы к лечению претерпевали значительные изменения и были связаны с эволюцией знаний и представлений об этой разнородной группе заболеваний. На определение стратегии и тактики ведения больных с ОЛЛ повлияли данные обширного, в настоящее время, являющегося стандартом диагностического набора, дающего представление о природе пула опухолевых клеток, а также клинических особенностях течения ОЛЛ у детей. Клинико-лабораторные параметры заболевания у каждого пациента позволили объединить (стратифицировать) их в группы, требующие разного подхода к терапии.

В конце 80-х, начале 90-х годов в детских гематологических отделениях России начали активно внедрять в клиническую практику программы лечения ОЛЛ, разработанные группой BFM. Применение программной терапии в клинике позволило значительно повысить показатели достижения полной клинико-гематологической ремиссии и ее продолжительности. В этот же период были

стандартизированы подходы к статистическому анализу полученных результатов лечения.

Большинство данных, опубликованных в составе монографий, сборников и статей в течение последних лет, являлись результатом клинических исследований, связанных с внедрением в клиническую практику отечественного протокола лечения МБ-ОЛЛ-91 и его последующих модификаций. В этот же временной промежуток, клинических исследований с представлением большой группы пациентов, пролеченных в рамках программной терапии группы BFM в отечественной литературе крайне мало. Диссертация Алескеровой Г. А. посвящена анализу результатов лечения детей с ОЛЛ по протоколу ALL IC-BFM 2002.

В настоящее время достигнуты высокие результаты эффективности лечения ОЛЛ у детей, при сохраняющихся проблемах различных видов токсичности комбинированного лечения в первом остром периоде. Проблема токсичности исследуемого протокола лечения освящена в небольшом количестве работ. Так, выделение в диссертационной работе основных направлений исследования эффективности и токсичности при проведении лечения детей с ОЛЛ по протоколу ALL IC-BFM 2002 является крайне важными. В современных условиях организация специализированной помощи по профилю «детская онкология», возможности выбора программной терапии в соответствии с клиническими рекомендациями МЗ РФ. Представленный диссертационный труд позволяет сделать вывод об эффективности протокола для получения лучших результатов лечения детей с ОЛЛ по протоколу ALL IC-BFM 2002 с целью осуществления подобного выбора. Таким образом, все вышесказанное дает основание утверждать, что цель исследования, а также его задачи отличаются новизной и высокой актуальностью.

Научная новизна полученных результатов.

В представленном исследовании на репрезентативной группе пациентов всесторонне проведено изучение эффективности лечения у пациентов, с ОЛЛ с использованием риск-адаптированной программе ALL IC-BFM 2002. Диссертантом впервые проведен многофакторный анализ токсичности по шкале NCI в зависимости от группы риска на различных этапах терапии. Автором сделан

интересный вывод о необходимости учета в распределении пациентов по группам стратификации новых молекулярно-биологических характеристик клеток опухолевой популяции, что должно способствовать оптимизации терапевтических подходов к лечению детей, страдающих ОЛЛ. Также автором рассмотрены подходы к проведению сопроводительной терапии на разных этапах лечения.

Практическая значимость полученных результатов.

Поведенный диссертантом многофакторный анализ результатов терапии, критериев достижения клинико-гематологической ремиссии, непосредственной и отдаленной токсичности, является недостающим звеном в комплексном исследовании проблем, связанных с терапией ОЛЛ, включая протоколу ALL IC-BFM 2002. Выполненная работа позволяет рекомендовать протокол ALL IC-BFM 2002 для лечения острого лимфобластного лейкоза у детей в специализированных клиниках страны. Представленная частота токсических проявлений в различных группах риска на всех этапах лечения позволяет врачам детским онкологам прогнозировать развитие осложнений и планировать мероприятия по их коррекции.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.

В диссертационном исследовании проведен анализ результатов лечения 126 пациентов с острым лимфобластным лейкозом в первом остром периоде, получавших лечение и наблюдавшихся в НИИ Детской онкологии гематологии ФГБУ «РОНЦ им Н. Н. Блохина» Минздрава в период с 01.11.2003 по 01.11.2015 годы. В исследовании рассматривались истории болезни пациентов со всеми иммунологическими вариантами заболеваний, относящихся к ОЛЛ, что подчеркнуло крайнюю гетерогенность в рамках основного заболевания у детей. В работе были статистически проанализированы все клинико-эпидемиологические первичные данные пациентов. В работу включались больные, все первичные диагнозы, которые были подтверждены морфоцитологическими, цитохимическими, иммунологическими и генетическими исследованиями, а также оценкой статуса центральной нервной системы. При проведении многофакторного анализа автором были выделены группы пациентов не только по первичным

данным, формирующим группы риска, но и по критериям, связанным с оценкой факта и срока достижения клинико-гематологической ремиссии. Репрезентативная выборка пациентов различных групп позволила провести углубленную оценку факторов, влияющих на прогноз заболевания, а также немедленной и отсроченной токсичности. Полученные результаты выявили ряд важных закономерностей, что позволило учесть их при разработке рекомендаций подходов к наблюдению детей, перенесших злокачественные заболевания.

Все научные положения, выводы и практические рекомендации, представленные в диссертации, подтверждены соответствующими разделами исследования и полностью соответствуют цели и задачам работы, базируются на полученных результатах, детально изложенных в тексте диссертационной работы. Достоверность статистического анализа не вызывает сомнений, автором применялись адекватные анализируемым данным современные статистические методы. По материалам диссертации опубликовано 5 печатных работ в отечественных рецензируемых журналах, в том числе 3 статьи в журналах, утвержденных ВАК Минобрнауки РФ. Основные положения исследования доложены на заседании научного общества онкологов Научного центра онкологии Республики Азербайджан (2015 год) и XVIII Съезде педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии» (2017 год).

Оценка содержания диссертационной работы.

Диссертационная работа имеет традиционную структуру. Материал изложен на 118 страницах компьютерного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, двух глав собственных исследований, общего заключения и обсуждения полученных данных, выводов, практических рекомендаций, приложения, базируется на достаточном количестве исходных данных и четко структурирована. Работа иллюстрирована 32 таблицами, 10 рисунками и подробным описанием схем протокола лечения. Библиография содержит 107 источников литературы. Принципиальных замечаний, которые могли бы повлиять на положительную оценку работы, нет.

Во введении диссертант обосновывает необходимость изучения проблем, затронутых в выбранном исследовании, их научную новизну и практическую

значимость. Целью исследования явилось рассмотрение вопроса повышения эффективности терапии острого лимфобластного лейкоза у детей за счет применения риск-адаптированной программы лечения ALL IC-BFM 2002. Автором сформулировано 7 задач. В обзоре литературы дан подробный анализ мировых и отечественных исторических этапов эволюции представлений о принципах терапии острых лимфобластных лейкозов. Сопоставляя данные различных исследований, диссертант подчёркивает недостаточность сведений отечественных исследовательских групп об эффективности терапии по протоколу ALL IC-BFM 2002 и делает заключение о необходимости изучения этой проблемы. Далее автором исследования обсуждаются эпидемиологические основы исследования с подробными характеристиками репрезентативной когорты пациентов. Все полученные цифровые данные подвергнуты корректному статистическому многофакторному анализу, что дает основание считать полученные данные объективными, позволяющими дать полную характеристику всем группам пациентов с первичными ОЛЛ. В представленной когорте пациентов (126), лечившихся в клинике в указанный период по протоколу ALL IC-BFM 2002, диссертантом была доказана эффективность терапии с показателями общей выживаемости 90,4 $\pm$ 2,6% и бессобытийной - 82,5 $\pm$ 3,4%. Автором четко показана корреляция между показателями полной продолжительной ремиссии и «ответом» на 8 день приема базового препарата терапии индукции ремиссии – преднизолона и сроком костномозгового «ответа» на 15 и 33 дни терапии. В диссертации рассмотрены все этапы проводимой терапии как строчки зрения консолидирующего эффекта при достижении клинико-гематологической и молекулярной ремиссии, но и с точки зрения возможности выполнения полихимиотерапии в зависимости от фактора токсичности в разных терапевтических группах (группы риска). Автором доказано преимущество риск-адаптированной терапии для всех групп стратификации при ОЛЛ. Подобный подход показал обоснованность снижения интенсивности полихимиотерапии у пациентов стандартной группы риска и сохранение «агрессивного» подхода к терапии пациентов группы высокого риска. Дифференцированный к лечению оправдал себя в случае выбора путей полихимиотерапии среди пациентов с В- и Т-иммунофенотипами ОЛЛ.

В работе было статистически доказано, что токсичность терапии на фоне проведения протокола ALL IC-BFM 2002 детям, страдающим ОЛЛ, является приемлемой. При соблюдении всех позиций сопроводительной терапии, рекомендуемых в протоколе, токсичность не влияет на конечные результаты лечения.

Таким образом, автор сформировал группы корреляции между своевременным ответом на программную терапию и длительностью полной продолжительной ремиссии, между группами риска и уровнем интенсификации терапии, определил все варианты развития немедленной и отсроченной гематологической и органной токсичности, что позволило рекомендовать план сопроводительной терапии.

Выводы в полной мере содержат решение цели и задач работы.

Практические рекомендации

являются обоснованными. Результаты исследования и рекомендации целесообразно использовать в работе специализированных детских онкологических отделений.

Заключение

Диссертационная работа Алескеровой Гюнель Алик кызы на тему: «Лечение детей с острым лимфобластным лейкозом по программе ALL IC-BFM 2002», представленную к официальной защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности: 14.01.12 – онкология, является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение важной научно-практической проблемы – проведение риск-адаптированной терапии детям с ОЛЛ в первом остром периоде. По своей актуальности, объему выполненных исследований, научной новизне и практической значимости, методологии исследования и уровню внедрения результатов работа полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ №842 от 24.09.2013 г. (в редакции Постановления Правительства РФ от 21.04.2016 г., №335), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата

медицинских наук, а ее автор, Алескеровой Гюнель Алик кызы, заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология.

Официальный оппонент:

Врач-гематолог/детский онколог

Центра гематологии и онкологии

ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ»,

к. м. н., доцент Тиганова О. А.

05 февраля 2019 г.

Адрес: 119049 г. Москва,
4-й Добрынинский переулок, дом 1/9.
Телефон: +7 (495) 959-88-00
http://мороздгкб.рф
mdgkb@zdrav.mos.ru

И. о. начальника отдела кадров Очнева О. Л.

ОТДЕЛ КАДРОВ

Отзыв

официального оппонента заведующей онкологическим отделением Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям имени В.Ф. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения города Москвы» доктора медицинских наук, профессора Ивановой Надежды Михайловны на диссертацию Алескеровой Гюнель Алик кызы на тему «Лечение детей с острым лимфобластным лейкозом по программе ALL IC-BFM 2002», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 - онкология

Актуальность темы исследования

Одним из наиболее впечатляющих достижений онкологии XXв стало выздоровление большинства детей больных острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ). Полученный успех в лечении, стал результатом длительной эволюции химиотерапевтических программ, модификации схем и режимов введения цитостатиков, интеграции достижений молекулярной биологии и иммунологии опухолевой клетки в клиническую практику.

Современные протоколы терапии ОЛЛ у детей, разработанные ведущими исследовательскими группами Pediatric Oncology Group (POG), Children Oncology Group (COG), Berlin-Frankfurt-Munster (BFM), включают высокодозный метотрексат, L-аспарагиназу, антрациклиновые антибиотики, кортикостероиды и винкристин. Различные по длительности, дням введения и комбинации химиопрепаратов, позволяют получить многолетнюю бессобытийную выживаемость и выздоровление у 85% больных. Одним из протоколов, отвечающим задачам современной детской онкологии, является ALL IC-BFM 2002.

Высокие показатели эффективности лечения ОЛЛ у детей сопряжены с токсичностью проводимого лечения, в связи с чем параллельно с проведением

полихимиотерапии возникает необходимость проведения интенсивного сопроводительного лечения, направленного на коррекцию осложнений.

В России далеко не во всех клиниках имеются возможности проведения интенсивной химиотерапии, лекарственного мониторинга и сопроводительного лечения ОЛЛ у детей. Предложенный в качестве рекомендаций протокол ALL MB-2002, является менее интенсивным по дозовой нагрузке, результатом чего является снижение эффективности противоопухолевого лечения. Так, при проведении терапии по протоколу ALL MB-2002 бессобытийная выживаемость составляет 78±2%, что ниже среднеевропейских данных.

Таким образом, обозначенные проблемы в терапии ОЛЛ у детей, необходимость обобщения и анализа отечественного опыта использования высокоэффективных протоколов лечения делают диссертационную работу Алескеровой Г.А. актуальной и своевременной.

Научная новизна и практическая значимость

На репрезентативной группе больных из 126 человек проведен детальный анализ клинических, иммунологических и цитогенетических особенностей ОЛЛ у детей.

Впервые в отечественной литературе приведены непосредственные и отдаленные, за 10-летний период наблюдения, результаты общей, безрецидивной и бессобытийной выживаемости больных ОЛЛ, получивших лечение по протоколу ALL IC-BFM 2002.

В диссертационной работе Алескеровой Г.А. представлена характеристика осложнений каждого этапа лечения при проведении риск-адаптированной терапии ОЛЛ у детей, что является крайне важным для работы детского онколога.

Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и заключений

Представленные в работе теоретические положения, выводы и практические рекомендации основаны на глубоком и детальном анализе ретроспективного и проспективного материала – 126 пациентов детского возраста с впервые

диагностированным ОЛЛ. Длительный период наблюдения за больными, составляющим 10 лет, проведение терапии по протоколу ALL IC-BFM 2002 в одной клинике (моноцентровое исследование), а также статистический анализ данных с использованием современных методов статистики делают научные положения, выводы и заключения диссертационной работы обоснованными и достоверными.

Общая характеристика и содержание работы

Диссертационная работа Алескеровой Г.А. изложена на 118 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, двух глав собственных результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, который включает 107 источников (15 отечественных и 92 зарубежных).

Во введении представлена актуальность и степень разработанности темы диссертации, четко сформулированы цель и задачи исследования, научная новизна, теоретическая и практическая значимость, основные положения диссертации, выносимые на защиту, степень достоверности и сведения об апробации диссертационной работы.

Глава 1 содержит подробный литературный обзор по теме диссертационного исследования. Автор в историческом аспекте приводит используемые программы лечения, освещает нерешенные вопросы каждого протокола терапии и какие попытки предпринимались к их решению в дальнейшем. Детально представлена эффективность основных программ лечения ОЛЛ у детей, роль и место лучевой терапии по мере совершенствования методов лечения ОЛЛ. Особое внимание уделено результатам современной протокольной терапии ОЛЛ. Приведены показатели многолетней бессобытийной выживаемости больных при проведении программ группы BFM, POG, CCGNOPHO ALL 2008, COALL-97.

Глава 2 содержит подробную характеристику материалов и методов обследования и лечения детей с ОЛЛ. Представлены общепринятые методы цитологического, иммунологического и цитогенетического исследования костного мозга. Подробно приведена диагностическая панель антител, используемых для

определения иммунологического варианта ОЛЛ. Детально приведен протокол лечения ALL IC-BFM 2002 с характеристикой критериев групп риска. Отдельное внимание в главе уделено критериям оценки токсичности проведенного лечения по всем органам и системам организма по шкале NCI, 2-й пересмотр.

Глава 3 посвящена результатам лечения ОЛЛ по протоколу ALL IC-BFM 2002. При медиане наблюдения 137,9±3,5мес показатель общей выживаемости (ОВ) больных составил 90,4±2,6%, а бессобытийной (БСВ) – 82,5±3,4%. Наилучшие показатели БСВ оказались в группе больных стандартного риска – 90,9±4,3%, тогда как среднего – 86,7±4,4%. Основную терапевтическую проблему представляют больные из группы высокого риска, где БСВ составила 54,5±11,9%. Факторами неблагоприятного прогноза у больных ОЛЛ оказались: сохранение бластоза периферической крови более 1000 кл/мкл на 8-й день терапии преднизолоном и бластоз более 5% в костном мозге на 15-й и 33-й день программного лечения.

Следует отметить, что проведение риск-адаптированной терапии ОЛЛ по протоколу ALL IC-BFM 2002 позволило нивелировать неблагоприятное прогностическое влияние Т-клеточного иммунофенотипа ОЛЛ на показатели выживаемости больных. Так, БСВ при Т-ОЛЛ оказалась 76,2±9,8%, а при В-ОЛЛ – 83,8±3,6%, медиана наблюдения 114,6±112,7 мес.

Глава 4 посвящена анализу токсичности терапии на каждом этапе лечения больных ОЛЛ по протоколу ALL IC-BFM 2002. В диссертационной работе представлены результаты нейро, нефро-, гепато-, кардио-, гастроинтестинальной, гематологической, коагулологической, кожной, дыхательной, метаболической, инфекционной токсичности. Степень выраженности токсических проявления приводится по степеням в соответствии со шкалой NCI, 2-й пересмотр. токсичности проводимого лечения. Оказалось, что в зависимости от этапа терапии доминирующие проявления токсичности были различными. Так, при проведении протокола I преобладала инфекционная (70,6%) и гематологическая (53,6%) токсичность, тогда как проведение протокола M сопровождалось проявлениями

гематологической токсичности (100%), гепатотоксичности (68,4%) и стоматитов (85%). Более выраженные проявления гепатотоксичности отмечались в группе больных Т-ОЛЛ, в программу лечения которых включен метотрексат в дозе 5000 мг/м^2. Так же гематологическая - 71,6% и инфекционная -61,6% токсичность отмечалась при проведении протокола II. Наименее токсичным этапом лечения оказалась поддерживающая терапия, при которой гематологическая токсичность была не выше 1-2 степени, а инфекционная и гастроинтестинальная токсичность регистрировалась, примерно, у четверти больных.

В заключении автор акцентирует внимание на эффективности терапии по протоколу ALL IC-BFM 2002 в зависимости от прогностической группы риска, «ответа» на лечение на 8, 15 и 33 день терапии. Приводятся основные проявления токсичности программного лечения.

Выводы логично вытекают из представленного материала, обоснованы, изложены четко и емко.

Автореферат и опубликованные работы полностью отражают основные положения диссертации.

В работе Алескеровой Г.А. нет разделов, вызывающих принципиальные замечания.

Заключение

Диссертационная работа Алескеровой Гюнель Алик кызы «Лечение детей с острым лимфобластным лейкозом по программе ALL IC-BFM 2002» является самостоятельной законченной научно-квалификационной работой, содержащей новое решение актуальной научной задачи онкологии, имеющей существенное значение для клинической онкологии: показано повышение результатов лечения детей, больных острым лимфобластным лейкозом.

В целом, по своей актуальности, научной новизне и практической значимости результатов, полученных на современном методическом уровне, диссертация Алескеровой Г.А.к. соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства

Российской Федерации от 24 сентября 2013 года №842 (в редакции постановлений Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 года № 335 и от 28 августа 2017 года №1024), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология

Доктор медицинских наук, профессор,

Заведующая онкологическим отделением

ГБУЗ «НПЦ спец.мед.помощи детям ДЗМ»

Надежда Михайловна Иванова

04.02.2019

Подпись профессора Н.М. Ивановой «заверяю»

Директор ГБУЗ «НПЦ спец.мед.помощи детям ДЗМ»

Андрей Георгиевич Притыко

119620, г. Москва, ул. Авиаторов, д.38

http://npcmed.ru/

Телефон: +7 (495) 735-09-57

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Алескеровой Гюнель Алик кызы «Лечение детей с острым лимфобластным лейкозом по программе ALL IC-BFM 2002», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 - онкология

Результаты лечения острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) у детей по современным программам позволяют получить выздоровления у большинства больных. Основу прогресса в лечении ОЛЛ заложила разработка риск-адаптированных химиотерапевтических программ, с учетом клинических, иммунологических, цитогенетических особенностей лейкозной клетки и «ответа» на проводимое лечение. Несмотря на единый план современных протоколов лечения ОЛЛ, включающих индукцию ремиссии, консолидацию, реиндукцию и поддерживающее лечение, результаты терапии различаются. Так, принятый в России протокол ALL-MB 2002 позволяет получить бессобытийную выживаемость в 78% случаев, тогда как на протоколах группы BFM (Berlin-Frankfurt-Munster) данный показатель составляет более 85% в зависимости от прогностической группы риска.

В России лишь некоторые клиники проводят высокоэффективные европейские протоколы лечения ОЛЛ у детей, в связи с чем диссертационная работа Алескеровой Г.А., посвященная изучению отечественного опыта применения одной из последних модификаций протокола группы BFM - ALL IC-BFM 2002 и анализу токсичности проводимого лечения, является актуальной и научно значимой.

Автореферат диссертации Алескеровой Г.А. содержит обоснование актуальности выполненной работы, цель и задачи исследования, материалы и

методы, теоретическую и практическую значимость, положения выносимые на защиту. Подчеркнут большой личный вклад автора в выполнение работы.

В автореферате диссертационной работы Алескеровой Г.А. подробно представлена клинико-лабораторная характеристика ОЛЛ у 126 детей, проанализированы показатели общей, безрецидивной и бессобытийной (БСВ) выживаемости в зависимости от прогностической группы риска. Так, наиболее высокие показатели БСВ были отмечены среди больных стандартной группы риска – 90,9+/-4,3% (медиана наблюдения 133,8+/-5,7 мес.), при средней – 86,7+/-4,4% и при высокой – 54,5+/-11,9%. Основным фактором неблагоприятного прогноза оказался «ответ» на проводимое лечение, определяемый на 8, 15 и 33-й день терапии по протоколу ALL IC-BFM 2002.

Особое внимание в диссертационной работе уделено вопросам токсичности и переносимости лечения. Определены основные проявления токсических эффектов цитостатиков на каждом этапе протокола, в зависимости от прогностической группы риска.

Детальный статистический анализ полученных данных, с привлечением современных статистических методов и длительный период наблюдения за больными позволили сформулировать выводы, которые полностью соответствуют задачам диссертационного исследования.

Автореферат и 5 опубликованных научных работ (3 в журналах, рекомендованных ВАК РФ) полностью отражают содержание диссертации.

Принципиальных замечаний по автореферату нет.

Таким образом, автореферат и диссертационная работа Алескеровой Гюнель Алик кызы «Лечение детей с острым лимфобластным лейкозом по программе ALL IC-BFM 2002» является самостоятельной, законченной научно-квалификационной работой. Совокупность полученных автором данных позволила решить важную задачу клинической онкологии. По своей актуальности, научной новизне и

практической значимости диссертация соответствует п 9 «Положения о присуждении ученых степеней» №842 от 24 сентября 2013 (в редакции постановления Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 года № 335 и от 02 августа 2016 года №748), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология.

Ассистент кафедры онкологии

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им.И.М.Сеченова Минздрава России

канд.мед.наук Т.Е.Бялик

Подпись канд.мед.наук, ассистента кафедры онкологии «заверяю»

Ученый секретарь ФГАОУ ВО Первый МГМУ им.И.М.Сеченова Минздрава России

Докт.мед.наук, профессор О.Н.Воскресенская

06.02.19

119991, г. Москва, ул. Трубецкая д.8, стр.2

e-mail: bialik@bk.ru

Отзыв

на автореферат диссертации Алескеровой Гюнель Алик кызы «Лечение детей с острым лимфобластным лейкозом по программе ALLIC-BFM 2002», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 - онкология

Диссертационная работа Алескеровой Г.А. посвящена изучению отечественного опыта использования высокоэффективного терапевтического протокола лечения острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) у детей ALLIC-BFM 2002. Высокие результаты лечения ОЛЛ по протоколу ALLIC-BFM 2002 были получены в ведущих европейских клиниках, тогда как в России повсеместное внедрение данного протокола лечения оказалось не возможным в виду необходимости обязательного определения концентрации высокодозного метотрексата, возможности проведения современных программ сопроводительной терапии и наличия современной диагностической базы.

Отечественные рекомендации по лечению ОЛЛ у детей основаны на модификациях менее интенсивного протокола ALL-MB 2002, но снижение интенсивности терапии влечет более низкие результаты лечения, в связи с чем работа Алескеровой Г.А., обобщающая и анализирующая отечественный опыт терапии ОЛЛ у детей по протоколу ALLIC-BFM 2002 является своевременной и актуальной.

В автореферате диссертационной работы автор приводит детальную цитологическую, иммунологическую и цитогенетическую характеристику опухолевого субстрата 126 больных ОЛЛ. Стратифицирует пациентов по прогностическим группам риска, согласно критериям протокола ALLIC-BFM 2002 и приводит результаты терапии по протоколу за 10-летний период наблюдения. Автор убедительно демонстрирует в работе возможность получения

высоких результатов лечения детей с ОЛЛ. Так, общая выживаемость пациентов с ОЛЛ составила 90,4+/-2,6% (медиана наблюдения 137,9+/-3,5мес). Показано, что прогностически неблагоприятными признаками у больных ОЛЛ является отсутствие «ответа» на 8-й день терапии преднизолоном, отсутствие «ответа» по костному мозгу на 15-й и 33-й день терапии, а также сочетание критериев, определяющих высокую группу риска ОЛЛ. Важным результатом, полученным в ходе выполнения диссертационной работы и отраженным в автореферате, оказалось снижение влияния неблагоприятного Т-клеточного иммунофенотипа ОЛЛ на прогноз заболевания при проведении риск-адаптированной терапии, предусмотренной протоколом ALLIC-BFM 2002.

Большое внимание в диссертации уделено вопросам переносимости и токсичности проводимого лечения. Было показано, что при проведении протокола Інаиболее часто отмечалась гематологическая (53,6%), инфекционная (70,6%) и метаболическая (28,6%) токсичность, тогда как на протоколе М отмечалась гепатотоксичность (68,4%), стоматиты (85%) и гематологическая токсичность (100%). Протокол IIхарактеризовался развитием гематологической токсичности (71,6%) и у 25% пациентов нейро-, нефро- и гепатотоксичности. Полученные результаты стали основой практических рекомендаций, позволяющих прогнозировать возможные осложнения терапии и своевременно предпринимать мероприятия по их профилактике.

Автореферат и опубликованные научные работы полностью отражают содержание диссертации.

Работа выполнена на высоком методическом уровне с применением современных методов статистического анализа большого клинического материала. Выводы, представленные в автореферате, полностью соответствуют задачам диссертационного исследования.

Принципиальных замечаний по автореферату нет.

Таким образом, анализ материала, изложенного в автореферате, позволяет считать, что диссертация АлескеровойГюнель Алик кызы«Лечение детей с острым лимфобластным лейкозом по программе ALLIC-BFM 2002» является самостоятельной, законченной научно-квалификационной работой и по своей актуальности, научной новизне и практической значимости соответствует п 9 «Положения о присуждении ученых степеней» №842 от 24 сентября 2013 (в редакции постановления Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 года № 335 и от 02 августа 2016 года №748), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология.

Доцент кафедры онкологии и паллиативной медицины

ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения РФ

канд.мед.наук Л.Г.Бабичева

22.01.2019

Подпись канд.мед.наук, доцента кафедры онкологии и паллиативной медицины «заверяю»

Ученый секретарь

ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения РФ

Профессор Л.М.Савченко

125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

Телефон: +7 (499) 252-21-04

e-mail: rmapo@rmapo.ru