

ПРОТОКОЛ № 5

Заседания Диссертационного совета Д001.017.01 по защите диссертаций на соискание степени кандидата наук на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России от 21 февраля 2019 года.

ПРИСУТСТВОВАЛИ:

1. Красильников М.А., д.б.н., 14.01.12 «биологические науки» — заместитель председателя
2. Кадагидзе З. Г., д.м.н., 14.01.12 «медицинские науки» — ученый секретарь
3. Богуш Т. А., д.б.н., 14.01.12 «биологические науки»
4. Бочарова О.А., д.б.н., 14.01.12 «биологические науки»
5. Вашакмадзе Л.А., д.м.н., 14.01.12 «медицинские науки»
6. Гарин А.М., д.м.н., 14.01.12 «медицинские науки»
7. Глушанкова Н.А., д.б.н., 14.01.12 «биологические науки»
8. Гурцевич В.Э., д.м.н., 14.01.12 «биологические науки»
9. Жордания К.И., д.м.н., 14.01.12 «медицинские науки»
10. Заботина Т.Н., д.б.н., 14.01.12 «биологические науки»
11. Заридзе Д.Г., д.м.н., 14.01.12 «медицинские науки»
12. Карпухин А.В., д.б.н., 14.01.12 «биологические науки»
13. Красильников М.А., д.б.н., 14.01.12 «биологические науки»
14. Лактионов К.К., д.м.н., 14.01.12 «медицинские науки»
15. Лихтенштейн А.В., д.б.н., 14.01.12 «биологические науки»
16. Петерсон С.Б., д.м.н., 14.01.12 «медицинские науки»
17. Поддубный Б.К., д.м.н., 14.01.12 «медицинские науки»
18. Поляков В.Г., д.м.н., 14.01.12 «медицинские науки»

ПОВЕСТКА ДНЯ:

1. Защита диссертации Алескеровой Гюнель Алик кызы на тему «Лечение детей с острым лимфобластным лейкозом по программе ALL IC-BFM 2002», представленной на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология;

I. СЛУШАЛИ:

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

Научный руководитель:

Менткевич Георгий Людомирович, доктор медицинских наук, профессор, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, НИИ детской онкологии и гематологии, отдел химиотерапии, заведующий

Официальные оппоненты:

Иванова Надежда Михайловна, доктор медицинских наук, профессор, государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Научно – практический центр специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения города Москвы», онкологическое отделение, заведующая;

Тиганова Ольга Александровна, кандидат, медицинских наук, доцент, государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Морозовская городская детская клиническая больница Департамента здравоохранения Москвы», центр онкологии и гематологии, заместитель руководителя;

дали положительные отзывы о диссертации.

Ведущая организация федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Санкт-Петербург) в своём положительном заключении, составленном Кулевой Светланой Александровной, доктором медицинских наук, ведущим научным сотрудником научного отдела инновационных методов в терапевтической онкологии и реабилитации, заведующей отделением химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей у детей и утверждённом Беляевым Алексеем Михайловичем, доктором медицинских наук, доцентом, директором ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России,

указала, что диссертация представляет собой научно-квалификационную работу, которая соответствует всем требованиям «Положения о присуждении учёных степеней», утверждённого Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. №842 (в редакции постановления Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 г. №335 и от 28 августа 2017 г. №1024), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, и её автор заслуживает искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология.

На диссертацию и автореферат поступили отзывы:

федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет). Отзыв подписан ассистентом кафедры онкологии лечебного факультета кандидатом медицинских наук, Бялик Татьяной Евгеньевной. В отзыве указано, что диссертационная работа Алескеровой Г.А.к. представляет собой завершённый научно-квалификационный труд. Актуальность, научная новизна, теоретическая и практическая значимость, а также уровень методического решения поставленных задач полностью соответствуют всем требованиям «Положения о присуждении учёных степеней», утверждённого Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. №842 (в редакции постановления Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 г. №335 и от 28 августа 2017 г. №1024), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а её автор достоин присуждения степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология.

федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Отзыв подписан кандидатом медицинских наук, доцентом кафедры онкологии и паллиативной медицины Бабичевой Лали Галимовной. В отзыве указано, что диссертационная работа Алескеровой Г.А.к. по своей актуальности, новизне, важности для практической онкологии, значимости полученных

результатов полностью соответствует всем требованиям «Положения о присуждении учёных степеней», утверждённого Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. №842 (в редакции постановления Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 г. №335 и от 28 августа 2017 г. №1024), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а её автор достоин присуждения степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология.

Все отзывы целиком положительные, замечаний нет.

ПОСТАНОВИЛИ:

1. На основании результатов тайного голосования (из утверждённого состава диссертационного совета 25 человек присутствовало 17 человек, роздано 17 бюллетеней, осталось неиспользованных бюллетеней – 8, оказалось в урне – 17. При вскрытии урны «за» проголосовало 17, «против» – нет, недействительных – _) считать, что диссертация соответствует требованиям ВАК при Минобрнауки России, предъявляемым к диссертациям на соискание степени кандидата наук и присудить Алескеровой Гюнель Алик кызы ученую степень кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология.

2. Принять заключение Диссертационного совета Д001.017.01 на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России в соответствии с Положением ВАК при Минобрнауки России (текст заключения Диссертационного совета о научно-практической значимости диссертации Алескеровой Г.А.к. прилагается).

Заместитель председателя
диссертационного совета,

д.б.н., профессор

М.А. Красильников

Ученый секретарь

диссертационного совета,

д.м.н., профессор

З.Г. Кадагидзе

21 февраля 2019 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА Д001.017.01 НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО БЮДЖЕТНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ «НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР ОНКОЛОГИИ ИМЕНИ Н.Н. БЛОХИНА» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА МЕДИЦИНСКИХ НАУК

аттестационное дело № _____

дата защиты 21 февраля 2019 г., протокол № 5

О присуждении Алескеровой Гюнель Алик кызы, гражданке Азербайджана, степени кандидата медицинских наук.

Диссертация «Лечение детей с острым лимфобластным лейкозом по программе ALL IC-BFM 2002» в виде рукописи по специальности 14.01.12 – онкология принята к защите 25 октября 2018 года, протокол №33, диссертационным советом Д001.017.01 на базе федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Москва, 115478, Каширское шоссе, д.24, Приказ о создании диссертационного совета №105/нк от 11.04.2012 г).

Соискатель Алескерова Гюнель Алик кызы, 1983 года рождения, в 2006 г. окончила педиатрический факультет Азербайджанского медицинского университета. В 2011-2015 гг. Алескерова Г.А.к. обучалась в заочной аспирантуре по специальности 14.01.12 – онкология на базе отделения химиотерапии гемобластозов отдела химиотерапии научно-исследовательского института (НИИ) детской онкологии и гематологии федерального государственного бюджетного учреждения «Российский онкологический научный центр имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

В настоящее время работает в должности заведующей отделением химиотерапии №2 детской клиники Национального центра онкологии Республики Азербайджан (г. Баку).

Диссертация выполнена в отделения химиотерапии гемобластозов отдела химиотерапии НИИ детской онкологии и гематологии федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России).

Научный руководитель:

Менткевич Георгий Людомирович, доктор медицинских наук, профессор, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, НИИ детской онкологии и гематологии, отдел химиотерапии, заведующий

Официальные оппоненты:

Иванова Надежда Михайловна, доктор медицинских наук, профессор, государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Научно – практический центр специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения города Москвы», онкологическое отделение, заведующая;

Тиганова Ольга Александровна, кандидат, медицинских наук, доцент, государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Морозовская городская детская клиническая больница Департамента здравоохранения Москвы», центр онкологии и гематологии, заместитель руководителя;

дали положительные отзывы о диссертации.

Ведущая организация федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Санкт-Петербург) в своём положительном заключении, составленном Кулевой

Светланой Александровной, доктором медицинских наук, ведущим научным сотрудником научного отдела инновационных методов в терапевтической онкологии и реабилитации, заведующей отделением химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей у детей и утверждённом Беляевым Алексеем Михайловичем, доктором медицинских наук, доцентом, директором ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, указала, что диссертация представляет собой научно-квалификационную работу, которая соответствует всем требованиям «Положения о присуждении учёных степеней», утверждённого Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. №842 (в редакции постановления Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 г. №335 и от 28 августа 2017 г. №1024), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, и её автор заслуживает искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология.

Соискатель имеет 8 научных публикаций, из них по теме диссертации — 5, из них 3 статьи опубликовано в журналах, рекомендованных перечнем ВАК при Минобрнауки России.

Наиболее значимые работы по теме диссертации:

1. Алескерова, Г.А. Результаты лечения острого лимфобластного лейкоза у детей по протоколу ALL IC-BFM 2002 / Г.А. Алескерова, М.А. Шервашидзе, А.В. Попа, Т.Т. Валиев, Б.В. Курдюков, Н.А. Батманова, Г.Л. Менткевич. // Онкопедиатрия. — 2016. — Т. 3, № 4 — С. 302-308.

2. Г.А. Алескерова. Лечение острого лимфобластного лейкоза у детей. Обзор литературы / Г.А. Алескерова // Медицинский совет. —2016. — №1. — С.172-178

3. Валиев, Т.Т. Таргетная терапия в лечении злокачественных опухолей у детей: опыт Научно-исследовательского института детской онкологии и гематологии / Т.Т.Валиев, А.С.Левашов, Н.А.Батманова, Г.А. Алескерова,

Э.Р.Сенжапова, К.А.Турупаев, У.В. Томчик. // Современная онкология. — 2017. — №2. — С. 54-60.

4. Алескерова, Г.А. Оценка токсичности лечения острого лимфобластного лейкоза у детей по протоколу ALL IC BFM 2002 / Г.А.Алескерова, Р.С. Исмаил-заде, Н.А. Ахадова, А.А. Насирли. // Azerbaijan Oncologiya Jurnalı. — 2017. — №2. — С. 44-48

На диссертацию и автореферат поступили отзывы из:

федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет). Отзыв подписан ассистентом кафедры онкологии лечебного факультета кандидатом медицинских наук, Бялик Татьяной Евгеньевной. В отзыве указано, что диссертационная работа Алескеровой Г.А.к. представляет собой завершённый научно-квалификационный труд. Актуальность, научная новизна, теоретическая и практическая значимость, а также уровень методического решения поставленных задач полностью соответствуют всем требованиям «Положения о присуждении учёных степеней», утверждённого Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. №842 (в редакции постановления Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 г. №335 и от 28 августа 2017 г. №1024), предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени кандидата наук, а её автор достоин присуждения степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология.

федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Отзыв подписан кандидатом медицинских наук, доцентом кафедры онкологии и паллиативной медицины Бабичевой Лали Галимовной. В отзыве указано, что диссертационная работа Алескеровой Г.А.к. по своей актуальности, новизне, важности для практической онкологии, значимости полученных

результатов полностью соответствует всем требованиям «Положения о присуждении учёных степеней», утверждённого Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. №842 (в редакции постановления Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 г. №335 и от 28 августа 2017 г. №1024), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а её автор достоин присуждения степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология.

Отзыв целиком положительный, замечаний нет.

Обоснование выбора оппонентов и ведущей организации. Оппоненты выбраны из числа компетентных в соответствующей отрасли науки ученых, имеющих публикации в соответствующей сфере исследования и давших на это свое согласие. Ведущая организация выбрана как центр, широко известный своими достижениями в области клинической онкологии, способный определить научную и практическую ценность диссертации.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

Разработаны подходы к использованию современного риск-адаптированного протокола лечения детей с острым лимфобластным лейкозом ALL IC-BFM 2002.

Предложены оригинальные суждения по заявленной тематике и дальнейшие перспективы развития программного лечения острого лимфобластного лейкоза у детей.

Доказано, что риск-адаптированная терапия, основанная на клинико-биологических особенностях острого лимфобластного лейкоза, позволяет уменьшить объем химиотерапии в группах больных стандартного и среднего риска и интенсифицировать терапию больных высокого риска, способствуя повышению эффективности терапии острого лимфобластного лейкоза.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

в диссертации на основании анализа результатов лечения большого количества пациентов, которым проводилась терапия в одной клинике за 10-летний период времени, **доказаны** положения, вносящие вклад в расширение представлений о клинико-прогностических характеристиках острого лимфобластного лейкоза и возможностях современного химиотерапевтического лечения больных данным заболеванием. Проведено сравнение основных параметров эффективности и токсичности программной химиотерапии в группах больных стандартного, среднего и высокого риска, установлены факторы прогноза для индивидуализации лечения. Представлены убедительные доказательства приемлемого профиля токсичности современной программной химиотерапии по протоколу ALL IC-BFM 2002.

При проведении многофакторного анализа большого клинического материала (126 пациентов), **доказано**, что отсутствие «ответа» на преднизолон к 8 дню терапии, недостаточный ответ по костному мозгу на 15-й и 33-й дни лечения, а также высокая группа риска – независимые прогностические факторы при остром лимфобластном лейкозе у детей.

Установлено, что проведение дифференцированной терапии, с учетом прогностической группы риска острого лимфобластного лейкоза позволяет получить 10-летнюю общую выживаемость в $90,9\pm 4,36\%$ у больных из группы стандартного риска, в $86,7\pm 4,4\%$ при средней и высокой – $54,5\pm 11,9\%$.

Определено, что стратификация больных на группы риска в протоколе ALL IC-BFM 2002 нивелирует неблагоприятное прогностическое влияние T-клеточного иммунофенотипа острого лимфобластного лейкоза на выживаемость больных.

Выявлено, что токсичные явления, сопровождающие проведение программной химиотерапии, зависели от прогностической группы риска и этапа терапии: протокол I, M, II и поддерживающая терапия. Наиболее частыми проявлениями токсичности при проведении протокола I были инфекционная (70,6%), гематологическая (53,6%) и метаболическая (28,6%). Протокол M

сопровождался гематологической (100%) и гепатотоксичностью (68,4%). Для протокола II была характерна гематологическая (71,6%) и нейро-, нефро- и гепатотоксичность (по 25%). Полученные данные оказались важны для разработок практических рекомендаций и мероприятий, направленных на коррекцию прогнозируемых проявлений токсичности на каждом из этапов программного лечения.

Изложены убедительные данные того, что только комплексная диагностика острого лимфобластного лейкоза, с учетом морфо-иммунологических и цитогенетических данных, а также мониторинг ответа на лечение, лежат в основе стратификации больных на группы риска и определения тактики лечения.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:

Разработаны и внедрены в практическую деятельность ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» рекомендации по использованию программного лечения острого лимфобластного лейкоза ALL IC-BFM 2002. Результаты диссертационной работы стали основой лекций для ординаторов, аспирантов и врачей, проходящих обучение на кафедре детской онкологии ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ.

Определены перспективы практического применения полученных результатов для оптимизации лечения больных острым лимфобластным лейкозом.

Представлены предложения по направлениям дальнейших исследований, целью которых является повышение эффективности лечения больных данной патологией.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

Работа выполнена на высоком научно-методическом уровне и основывается на большом клиническом материале (126 пациентов) с длительным периодом наблюдения (10 лет). Примененные методики соответствовали цели и задачам исследования.

Разработка теории и построение идеи настоящего исследования основывалось на данных ранее проведенных исследований, показавших необходимость риск-адаптированной тактики лечения больных острым лимфобластным лейкозом, что является прогностически наиболее важным и определяет дальнейшее течение заболевания. Основной задачей совершенствования лечения является снижение частоты рецидивов заболевания и уменьшение интенсивности проводимого лечения в тех группах больных, где это возможно. Кроме того, возможность проведения менее интенсивного лечения в группе больных стандартного риска позволяет уменьшить отдаленные побочные эффекты терапии, что является одной из задач современной детской онкологии.

Установлено, что предлагаемая соискателем стратегия лекарственного и лечения больных острым лимфобластным лейкозом имеет преимущества по сравнению со стандартным подходом (протокол ALL-MВ 2002), поскольку позволяет повысить показатели общей, безрецидивной и бессобытийной выживаемости больных.

Использованы современные методики получения и статистической обработки информации. Исследование проведено на большом однородном клиническом материале: в него были включены данные 126 больных острым лимфобластным лейкозом, получавших лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России в 2003—2012 гг. Применялись современные методики обработки информации: в рамках статистического анализа проведено вычисление медиан исследуемых признаков, построение кривых дожития по методу Каплана-Майера, а также сравнительный анализ качественных признаков, с использованием критерия χ^2 ; сравнительный анализ отдаленных результатов лечения проводился с использованием лог-рангового критерия; различия между группами по каждому признаку считались статистически значимыми при значении $p < 0,05$; статистический анализ проводился с применением пакета программ Statistical Package for the Social Sciences software program (version 19.0).

Личный вклад соискателя состоит в планировании всех этапов диссертационной работы; проведении анализа отечественной и зарубежной литературы по данной научной тематике; личном участии в лечении больных; получении, анализе и интерпретации данных об особенностях течения заболевания и результатах наблюдения за всеми пациентами, включенными в исследование; апробации, внедрении и публикации результатов исследования.

Диссертация охватывает основные вопросы поставленной научной задачи и соответствует критерию внутреннего единства, что подтверждается наличием последовательного плана исследования, основной идейной линии, концептуальности и взаимосвязи выводов. Сформулированные соискателем практические рекомендации свидетельствуют о достижении основной цели проведенного исследования, которой являлось повышение эффективности лечения больных острым лимфобластным лейкозом у детей за счет применения риск-адаптированной программы лечения ALL IC-BFM 2002.

Выводы диссертационного совета

Диссертационная работа Алескеровой Гюнель Алик кызы «Лечение детей с острым лимфобластным лейкозом по программе ALL IC-BFM 2002», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является самостоятельным законченным научно-квалификационным исследованием. Совокупность сформулированных в ней научных положений можно квалифицировать как решение важной задачи клинической онкологии: проведен анализ многолетней выживаемости детей с ОЛЛ, получивших лечение по протоколу ALL IC-BFM 2002. Методологический подход, уровень и объем проведенных исследований достаточны. Научные работы, опубликованные по теме диссертации, и автореферат полностью отражают основные положения диссертационной работы.

Представленная работа Алескеровой Гюнель Алик кызы соответствует всем требованиям «Положения о присуждении ученых степеней» №842 от 24 сентября

2013 (в редакции постановления 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 искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 17 человек, из них 9 докторов наук по специальности 14.01.12 – онкология «медицинские науки», из утверждённого состава диссертационного совета 25 человек проголосовали за присуждение учёной степени – 17, против присуждения учёной степени – нет, недействительных бюллетеней – нет.

Заместитель председателя

диссертационного совета,

д.б.н., профессор

М.А. Красильников

Ученый секретарь

диссертационного совета,

д.м.н., профессор

З.Г. Кадагидзе

21 февраля 2019 г.