

ОТЗЫВ

на автореферат диссертационной работы Петровой Анны Николаевны на тему: «Оценка стабильности молекулярной ремиссии и качества жизни больных хроническим миелолейкозом при отмене терапии ингибиторами тирозинкиназ», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.21 – гематология и переливание крови.

С момента внедрения ингибиторов тирозинкиназ (ИТК), продолжительность жизни больных хроническим миелолейкозом (ХМЛ) стала сопоставимой с общепопуляционной и по мере увеличения длительности лечения для многих пациентов актуальным становится вопрос о возможности безопасного прекращения терапии. Совокупность факторов, предрасполагающих к более высокой вероятности сохранения молекулярной ремиссии без лечения является предметом изучения, а единые критерии отмены в клинической практике до сих пор не внедрены. Малоизученным остается вопрос о влиянии отмены терапии на качество жизни больных ХМЛ. Таким образом, диссертационная работа Петровой Анны Николаевны посвящена актуальной теме, а научная новизна исследования не вызывает сомнений.

В рамках диссертационной работы проведено исследование проспективной группы больных ХМЛ с глубоким молекулярным ответом (МО) и длительностью терапия ИТК в течение не менее 3-х лет, у которых была произведена отмена терапии. В течение периода наблюдения, составившего не менее 2 лет (медиана наблюдения 36 месяцев), у 98 больных была проанализирована выживаемость без молекулярного рецидива после прекращения лечения ИТК. Диссертантом показано, что выживаемость без молекулярного рецидива к третьему году без терапии является сопоставимой во всей группе больных и у пациентов с первой отменой лечения, а в группе пациентов с повторной попыткой отмены выживаемость без рецидива в 2 раза ниже (51 %, 53 % и 25% соответственно).

Автором проанализированы факторы сохранения молекулярной ремиссии, включавшие как исходные клиничко-демографические характеристики пациентов, так и динамику поведения опухолевого клона после прекращения терапии. Продемонстрированы различные варианты динамики лейкозного клона после отмены терапии ИТК. Показано неблагоприятное значение потери глубокого МО на ранних сроках после отмены, в то время как при потере глубокого МО на поздних сроках наблюдения без терапии выживаемость без рецидива оказалась сопоставима со всей группой пациентов (53% против 8% в группе с ранней потерей глубокого МО).

Выявлены независимые факторы сохранения молекулярной ремиссии после отмены лечения: большая длительность терапии ИТК к моменту отмены и глубина МО 4,5 и глубже. Показана линейная взаимосвязь выживаемости без молекулярного рецидива с длительностью терапии ИТК при применении иматиниба в первой линии лечения. Отмечена особенность популяции пациентов, включенных в исследование, у которых не представляется возможным точное определение длительности глубокого МО на момент отмены ввиду недостаточного молекулярного мониторинга на ранних сроках терапии.

Представлена частота и клинические особенности синдрома отмены терапии ИТК, подробно изучены факторы, ассоциированные с его развитием. Важным наблюдением являлось относительно благоприятное течение синдрома отмены, степень выраженности которого у большинства больных не превышала 1-2 степени; ни у одного больного не потребовалось возобновления лечения вследствие синдрома отмены.

Отдельное внимание уделено характеристике показателей качества жизни пациентов как перед прекращением лечения, так и процессе наблюдения без терапии, а также уровню тревожности больных ХМЛ. Автором выделены факторы, имеющие наибольшее негативное влияние на качество жизни пациентов с ХМЛ и глубоким МО, такие как выраженная токсичность ИТК и сопутствующие заболевания в стадии обострения. По результатам выполненного исследования динамики показателей качества жизни показано благоприятное влияние прекращения терапии за счет разрешения токсичности лечения и уменьшения степени тревожности больных ХМЛ.

Учитывая достаточный объем выполненных исследований, современный статистический анализ данных, репрезентативность полученных результатов не вызывает сомнений. На основании выполненной работы четко сформулированы

рекомендации, которые могут применяться в практическом здравоохранении при лечении больных заболеваниями системы крови.

Диссертационная работа Петровой Анны Николаевны изложена на 123 страницах машинописного текста, иллюстрирована 35 рисунками и 12 таблицами, состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, обсуждения результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций. Библиографический указатель содержит 95 литературных источников: 8 отечественных и 87 зарубежных. По теме диссертации опубликовано 19 печатных работ, из них 3 в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК для публикации результатов диссертационных исследований.

Материалы автореферата изложены в соответствии с общепринятыми требованиями. Автореферат отражает основные положения диссертации и содержит необходимый для понимания сути работы иллюстративный материал. Принципиальных замечаний по автореферату нет.

Заключение

Анализ автореферата позволяет заключить, что диссертационная работа Петровой Анны Николаевны «Оценка стабильности молекулярной ремиссии и качества жизни больных хроническим миелолейкозом при отмене терапии ингибиторами тирозинкиназ», выполненная под руководством профессора, доктора медицинских наук А.Г. Туркиной и профессора, доктора биологических наук Т.И. Ионовой, представляет собой самостоятельное научное исследование как по актуальности проблемы, объему исследования так и по новизне и научно-практической значимости полученных результатов. Диссертация представляет собой законченную научно-квалификационную работу и полностью соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ №842 от 24 сентября 2013 года (в редакции постановлений Правительства РФ №335 от 21 апреля 2016 года, №748 от 02 августа 2016 года, №650 от 29 мая 2017 года, №1024 от 28 августа 2017 года и №1168 от 01 октября 2018 года «О внесении изменений в Положение о присуждении ученых степеней»), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор, Петрова Анна Николаевна, заслуживает присуждения

ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.21 – гематология и переливание крови.

Доктор медицинских наук,
ведущий научный сотрудник отделения онкодерматологии
НИИ клинической онкологии им.Н.Н.Трапезникова
ФГБУ «НМИЦ онкологии
им. Н.Н. Блохина» Минздрава России



Ирина Николаевна Михайлова

Дата 02.11.2020

Подпись Ирины Николаевны Михайловой заверяю:

Ученый секретарь
ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина»
Минздрава России,
кандидат медицинских наук



Ирина Юрьевна Кубасова

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

115478, г. Москва, Каширское шоссе, 23, тел. 8 (499) 324-24-24, email: info@gonc.ru, сайт: www.gonc.ru.