

ОТЗЫВ

официального оппонента – доктора медицинских наук, профессора кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии федерального государственного бюджетного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующей Московским городским гематологическим центром Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени С.П. Боткина Департамента здравоохранения города Москвы» Виноградовой Ольги Юрьевны на диссертацию Петровой Анны Николаевны «Оценка стабильности молекулярной ремиссии и качества жизни больных хроническим миелолейкозом при отмене терапии ингибиторами тирозинкиназ», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.21 – гематология и переливание крови.

Актуальность темы диссертационного исследования

Большим достижением современной медицины является внедрение в широкую практику иматиниба и ингибиторов тирозинкиназ (ИТК) второго поколения для лечения больных хроническим миелолейкозом (ХМЛ). В результате применения современной терапии ИТК продолжительность жизни больных хроническим миелолейкозом в настоящее время близка к общей популяции, при этом у большинства больных достигается большой молекулярный ответ (БМО), что предполагает высокий уровень выживаемости без прогрессии. По мере увеличения длительности терапии ИТК примерно у 40% пациентов удается получить глубокий молекулярный ответ (МО), который стабильно удерживается в течение длительного времени. Однако продолжительное лечение приводит к появлению хронической токсичности и снижению качества жизни больных ХМЛ. Поэтому актуальным является вопрос о безопасном прекращении терапии ИТК, а проспективное исследование в этой области крайне важно для определения оптимальных критериев отмены лечения.

Публикации, касающиеся исследований по отмене терапии ИТК, отражают поиск факторов, ассоциированных с большей вероятностью сохранения ремиссии без лечения, однако результаты их противоречивы, а единых критериев отбора пациентов для применения такого подхода в настоящее время не разработано. Спорными вопросами остаются значение длительности предшествующей терапии ИТК, длительности и глубины МО на момент отмены, влияние резистентности к иматинибу в анамнезе, а также конкретного препарата ИТК. Неясно значение таких клинико-демографических характеристик, как пол, возраст, группа риска Sokal.

Предполагается, что отмена лечения приведет к улучшению показателей качества жизни больных ХМЛ, однако исследования, посвященные оценке качества жизни немногочисленны, а результаты не отражают вклада симптомов ХМЛ, нежелательных явлений ИТК, проблем, вызванных сопутствующими заболеваниями. Отдельной проблемой становится относительно новое явление, отмеченное в исследованиях по прекращению лечения – синдром отмены ИТК. Факторы, предрасполагающие к его развитию, взаимосвязь с вероятностью сохранения ремиссии, а также влияние на качество жизни больных ХМЛ мало изучены. Таким образом, актуальность и научная новизна диссертационного исследования Петровой Анны Николаевны не вызывает сомнений.

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

Цель и задачи исследования четко сформулированы и понятны, а выводы и практические рекомендации обоснованы, носят конкретный характер. В проспективное исследование включено 98 больных с хронической фазой ХМЛ и глубоким МО длительностью не менее 2 лет, получавших терапию ИТК в течение не менее 3 лет. Степень достоверности полученных результатов определяется достаточным количеством набранных пациентов и значительным объемом выполненных исследований, что позволило корректно осуществить статистическую обработку данных. Статистический анализ проведен современными методами.

Научная новизна

Работа отражает изменение стратегии ведения больных ХМЛ от принятого в настоящее время стандарта пожизненной терапии ИТК до безопасного контролируемого прерывания приема ИТК под контролем мониторинга минимальной остаточной болезни. В ходе исследования изучена динамика молекулярного ответа и его стабильность после отмены лечения, а также клинические и биологические особенности, определяющие сохранение БМО после прекращения приема ИТК.

Детально изучен синдром отмены терапии ИТК и факторы, ассоциированные с его развитием, что позволит предсказать развитие этого НЯ и при необходимости контролировать его симптомы. Впервые выполнена оценка параметров качества жизни больных ХМЛ после отмены терапии ИТК.

Значимость для науки и практики результатов диссертации и конкретные пути их использования

В рамках диссертационного исследования доказана возможность сохранения ремиссии без лечения после отмены терапии ИТК примерно у половины больных ХМЛ с глубоким молекулярным ответом.

Установлена безопасность ведения больных ХМЛ со стабильным низким уровнем минимальной остаточной болезни в ремиссии без терапии. Отмена лечения позволила уменьшить число нежелательных явлений, обусловленных терапией ИТК, что ассоциировалось с улучшением качества жизни. Показано, что развитие синдрома отмены ИТК у больных ХМЛ было обратимо и контролировалось терапией. Наличие синдрома отмены ИТК не оказало негативного влияния на исход наблюдения без лечения.

Разработаны прогностические критерии для определения исходов отмены ИТК, которые могут быть использованы для лучшей селекции пациентов, планирующих прекращение терапии и наблюдение в ремиссии без лечения.

Алгоритм наблюдения больных ХМЛ с глубоким молекулярным ответом без терапии ИТК включен в методические рекомендации по лечению ХМЛ в РФ.

Полнота изложения основных результатов диссертационной работы в научной печати

По теме диссертации опубликовано 19 печатных работ: 7 полнотекстовых статей, из них 4 в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК для публикации результатов диссертационных исследований; 12 тезисов. Основные положения диссертации докладывались и обсуждались на научных конференциях.

Структура, содержание и оценка содержания диссертационной работы в целом, замечания по оформлению

Диссертация построена по традиционному плану, состоит из введения, обзора литературы, методов исследования и клинической характеристики больных, результатов собственных исследований, обсуждения результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Диссертационная работа изложена на 123 страницах машинописного текста, включает в себя 35 рисунков и 12 таблиц. Список литературы представлен 95 источниками (из них 8 отечественных и 87 иностранных источников литературы).

Во введении автор представляет актуальность проблемы, обосновывает цель и задачи диссертационной работы.

Обзор литературы содержит анализ современных сведений по исследуемому вопросу, в нем отражены предпосылки, приведшие к возможности наблюдения больных ХМЛ без терапии ИТК, суммируются результаты зарубежных клинических исследований по отмене терапии ИТК. Особое внимание уделяется проблеме поиска факторов, способствующих сохранению ремиссии без лечения. Освещаются проблемы, с которыми сталкиваются врачи и пациенты в процессе наблюдения без терапии. Отдельное внимание уделено исследованиям качества жизни, в том числе оценке тревожности пациентов ХМЛ, связанной с вопросами прекращения лечения.

Первая часть главы «Материалы и методы» посвящена описанию критериев включения и исключения, а также дизайна исследования. Приведен алгоритм молекулярного мониторинга и мониторинга качества жизни больных ХМЛ период наблюдения без терапии, а также алгоритм действий в случае молекулярного рецидива. Во второй части главы подробно представлена клинико-демографическая характеристика больных, включенных в исследование. Далее охарактеризованы молекулярный и другие методы исследования, использовавшиеся в работе. представлены методы статистической обработки результатов.

В главе, посвященной результатам собственных исследований, отражены частота и периодичность молекулярных рецидивов после отмены терапии ИТК, вероятность сохранения БМО на ранних и поздних сроках после остановки лечения, оценка факторов, ассоциированных с сохранением молекулярной ремиссии, характеристика частоты и структуры нежелательных явлений, возникающих как на фоне терапии ИТК, так и в период без лечения (синдром отмены), а также детальная оценка качества жизни больных ХМЛ до и после прекращения терапии.

Автором показано, что 3-х летняя выживаемость без потери БМО после прекращения приема ИТК составила 51%. При этом выживаемость без молекулярного рецидива к третьему году без терапии у пациентов с первой отменой лечения составила 53%, а в группе пациентов с повторной попыткой отмены оказалась в 2 раза ниже (25%). Учитывая восстановление после возобновления лечения большого и глубокого МО у 100% пациентов, диссертант обосновывает безопасность наблюдения за больными в ремиссии без лечения.

Продемонстрированы различные варианты динамики лейкозного клона после отмены терапии ИТК. Показано, что потеря глубокого МО в течение первых 3х месяцев после отмены ассоциирована с более низкой выживаемостью без рецидива (8% против 53% в группе с поздней потерей глубокого МО).

Исследованы факторы, ассоциированные с сохранением молекулярной ремиссии после прекращения терапии ИТК. Независимыми факторами, связанными с сохранением БМО у больных ХМЛ после отмены лечения, являлись глубина молекулярного ответа МО4.5 на момент прекращения лечения у всех пациентов и длительность терапии ИТК в группе пациентов на терапии иматинибом. Показана практически линейная взаимосвязь выживаемости без молекулярного рецидива с длительностью терапии ИТК при применении иматиниба в первой линии лечения.

Представлена частота (42%) и клинические особенности синдрома отмены терапии ИТК, подробно изучены факторы, ассоциированные с его развитием. Отмечена взаимосвязь синдрома отмены с длительностью терапии ИТК перед отменой и возрастом больных. Важным результатом 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. В работе показано, что уровень тревожности у больных ХМЛ на всех сроках исследования не превышал нормальных значений.

Представленные данные и их обсуждение логично приводят к заключению. Выводы, представленные в диссертации, соответствуют цели и задачам работы, полностью отражают ключевые результаты проведенного анализа. На основании выполненной работы сформулированы рекомендации, которые могут применяться в практическом здравоохранении при лечении больных заболеваниями системы крови.

Степень обоснованности научных положений и выводов, сформулированных в диссертации

Достоверность и обоснованность выводов, представленных в диссертационной работе Петровой Анны Николаевны, не вызывает сомнений, принимая во внимание объем выполненных исследований, современную методологическую базу, обработку полученных результатов современными статистическими методами.

Заключение

Диссертация Петровой Анны Николаевны на тему: «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, является законченной научно-квалификационной работой, в которой приводится решение актуальной научно-практической задачи, имеющей существенное значение для гематологии. Диссертация полностью соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней»,

утвержденного Постановлением Правительства РФ № 842 от 24 сентября 2013 года, в редакции Постановления Правительства РФ от 28 августа 2017 года № 1024 «О внесении изменений в положение о присуждении ученых степеней», а сам автор, Петрова Анна Николаевна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.21 – гематология и переливание крови.

Официальный оппонент: доктор
медицинских наук (шифр 14.01.21 – гематология
и переливание крови), профессор кафедры
онкологии, гематологии и лучевой терапии ПФ
ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И.Пирогова
Минздрава России


Виноградова О.Ю.

6.11.2020

Подпись Виноградовой Ольги Юрьевны заверяю:

Ученый секретарь ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И.

Пирогова Минздрава России, к.м.н., доцент


Демина О.М.

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего образования Российский национальный исследовательский
медицинский университет им. Н.И.Пирогова Министерства
Здравоохранения Российской Федерации
117997, г. Москва, ул. Островитянова, д.1, Тел.: +7(495) 434-03-29,
+7(495) 434-14-22; e-mail: rsmu@rsmu.ru, сайт: www.rsmu.ru

