

УТВЕРЖДАЮ

Заместитель директора по науке и
международным связям ГБУЗ МО
МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского

д.м.н., профессор

Какорина Е.П.



«30» октября 2020 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского» о научно-практической ценности диссертационной работы Петровой Анны Николаевны «Оценка стабильности молекулярной ремиссии и качества жизни больных хроническим миелолейкозом при отмене терапии ингибиторами тирозинкиназ», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.21 – гематология и переливание крови

Актуальность темы выполненной работы и ее связь с планами соответствующих отраслей науки

Современная терапия хронического миелолейкоза с использованием ингибиторов тирозинкиназ (ИТК) позволила достичь у больных хроническим миелолейкозом (ХМЛ) выживаемости, сопоставимой с общепопуляционной, и индуцировать большой молекулярный ответ (БМО) у большинства пациентов. При длительном лечении ИТК примерно у 40% больных могут быть достигнуты более глубокие уровни молекулярного ответа (МО), в том числе и неопределяемые методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени.

Проблемой длительной терапии ИТК является хроническая токсичность, которая по некоторым данным достигает 60% у больных, получающих ИТК 1 поколения - иматиниб, а у пациентов на терапии ИТК 2 поколения постепенно нарастает частота менее распространенных, но более тяжелых нежелательных явлений лечения, в числе которых сосудистые окклюзионные события, плевральный выпот и легочная

гипертензия. Очевидно, что для больных ХМЛ со стабильной глубокой молекулярной ремиссией заболевания актуальна возможность безопасного прерывания лечения ИТК и наблюдения без терапии.

В настоящее время в литературе имеются публикации о результатах клинических исследований по наблюдению больных ХМЛ без терапии ИТК, однако по их данным, выживаемость без рецидива после отмены лечения варьирует в пределах от 40 до 60%. Такая вариабельность результатов вероятно обусловлена тем, что в клинических исследованиях по отмене терапии помимо различного определения молекулярного рецидива, применялись разные критерии включения больных и отличались характеристики набранных пациентов. Факторы, влияющие на стабильность сохранения ремиссии без лечения, активно изучаются в текущих исследованиях, однако, имеющиеся в настоящее время данные противоречивы.

Предполагается, что прекращение терапии ИТК может улучшить качество жизни больных ХМЛ, однако следует отметить, что исследования, посвященные оценке качества жизни у больных ХМЛ после прекращения терапии ИТК немногочисленны, а их результаты не отражают влияния на показатели качества жизни возраста, коморбидности и нежелательных явлений лечения, как до прекращения терапии, так и в течение периода отмены ИТК.

Учитывая вышеизложенное, диссертационная работа Петровой А.Н., посвященная поиску факторов, ассоциированных с сохранением молекулярной ремиссии, определению оптимальных критериев отмены терапии а также детальной оценке качества жизни больных ХМЛ до и после прекращения лечения, является актуальной и современной.

Новизна исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Автором диссертационной работы определена выживаемость больных ХМЛ без потери БМО после отмены терапии ИТК, которая составила 51% к 3-му году наблюдения без терапии. Показано, что большинство молекулярных рецидивов (87%) происходили в течение первых 6 месяцев наблюдения без терапии. Сопоставлена выживаемость без потери БМО у больных с 1 и 2 попыткой отмены терапии и установлено, что пациентов с повторной отменой выживаемость без потери БМО составила 25%, в то время как у больных с первой отменой выживаемость сопоставима со всей группой.

Изучены динамика молекулярного ответа после прекращения терапии ИТК и влияние потери глубокого МО4 на дальнейшую вероятность рецидива, в том числе в зависимости от срока потери МО4. При сравнительном анализе выявлено, что у большинства больных с потерей МО4 в течение первых 3 месяцев после отмены в дальнейшем происходит потеря БМО (выживаемость без потери БМО составляет 8%); в то время как при потере МО4 на сроках более 3 мес половина пациентов сохраняет МР к моменту анализа.

Выявлены факторы, ассоциированные с сохранением молекулярной ремиссии после прекращения терапии ИТК:

- 1) независимым фактором, ассоциированным с выживаемостью без потери БМО при анализе, выполненном на всей группе пациентов, являлась глубина МО перед прекращением лечения;
- 2) у больных получавших терапию иматинибом в 1 линии к независимым факторам, ассоциированным с выживаемостью без потери БМО, отнесены фактор длительности терапии ИТК и фактор глубины ответа.

Определен оптимальный уровень разделения по длительности терапии (6,5 лет). Продемонстрировано, что с увеличением длительности терапии увеличивается выживаемость без потери БМО, а на каждый дополнительный условный год терапии приходится увеличение показателя выживаемости без потери БМО в среднем на 6%.

Оценена вероятность восстановления большого и глубокого молекулярного ответа у пациентов, возобновивших лечение вследствие молекулярного рецидива, которая составила 100%.

Проанализирована частота развития синдрома отмены терапии ИТК (42%) и факторы, ассоциированные с его появлением (старший возраст больных и более длительная терапия ИТК на момент прекращения лечения). Выявлена тенденция к более низкой выживаемости без молекулярного рецидива в группе больных с наличием синдрома отмены.

Показано, что качество жизни больных ХМЛ с глубоким МО до отмены терапии сопоставимо с качеством жизни условно-здоровых респондентов, а в группе больных ХМЛ достоверно снижен показатель физического функционирования. Выявлено значимое отрицательное влияние на показатели качества жизни до отмены терапии токсичности ИТК 2-3 степени и обострения сопутствующих заболеваний. Установлено

статистически значимое улучшение качества жизни в течение года после отмены терапии ИТК по нескольким показателям. Изучен уровень тревожности у больных ХМЛ, который на всех сроках исследования не превышал нормальных значений.

Результаты проведенной работы отражены в выводах, практических рекомендациях и соответствуют целям и задачам, поставленным в исследовании.

Практическая значимость полученных автором диссертации результатов для науки и практики

В результате исследования, выполненного Петровой А.Н., впервые в рамках проспективного исследования доказана возможность сохранения ремиссии без лечения после отмены ИТК у 51% больных ХМЛ с глубоким молекулярным ответом. Установлена безопасность данного подхода. Отмена лечения позволила уменьшить число нежелательных явлений, обусловленных терапией ИТК, что ассоциировалось с улучшением качества жизни. Оценка клинических и молекулярно-генетических факторов, связанных со стабильностью молекулярной ремиссии без лечения, позволила определить группу пациентов, имеющих максимальное преимущество от применения тактики наблюдения без терапии.

Таким образом, диссертационная работа имеет несомненную теоретическую и практическую значимость.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Алгоритм наблюдения больных ХМЛ с глубоким молекулярным ответом без терапии ИТК, сформулированный по результатам диссертационной работы, включен в методические рекомендации по лечению ХМЛ и может применяться в клинической практике врачей-гематологов при отборе и в процессе наблюдения больных ХМЛ без терапии ИТК. Полученные данные могут быть использованы для продолжения исследовательской работы и в учебном процессе последипломного профессионального образования врачей.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа Петровой А.Н. написана в соответствии с установленными требованиями. Диссертация изложена на 123 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, методов исследования

и клинической характеристики больных, результатов собственных исследований, обсуждения результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Работа содержит 35 рисунков и 12 таблиц. Библиографический указатель содержит 95 литературных источников: 8 отечественных и 87 зарубежных.

Печатные работы

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. Полученные результаты представлены в виде устных и стендовых докладов, тезисов на конгрессах, съездах и конференциях.

Недостатки по содержанию и оформлению работы

Работа заслуживает положительной оценки. Существенных замечаний по поставленным в работе целям и задачам, выбранным методам исследования и обоснованности выдвинутых автором положений и выводов нет. Литературный обзор всесторонне отражает аспекты изучаемого вопроса об отмене терапии ИТК. В обсуждении собственных результатов автор обобщает и структурирует полученные данные, проводит подробное сравнение с результатами других исследований и обосновывает полученные различия. В заключении обобщается практическая ценность результатов работы. Выводы сформулированы четко и соответствуют поставленным в исследовании задачам.

Заключение

Диссертационная работа Петровой Анны Николаевны «Оценка стабильности молекулярной ремиссии и качества жизни больных хроническим миелолейкозом при отмене терапии ингибиторами тирозинкиназ», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является завершенной научно-квалификационной работой, в которой решается актуальная для гематологии научно-практическая задача.

Представленная работа Петровой А.Н. по своей актуальности, уровню проведенных исследований и значимости полученных результатов полностью соответствует п.9 «Положения о порядке присуждения 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 заслуживает искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.21 – гематология и переливание крови.

Отзыв обсужден и одобрен на научной конференции сотрудников отделения клинической гематологии и иммунотерапии МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского 30.10.2020.

Ведущий научный сотрудник отделения
клинической гематологии и иммунотерапии
государственного бюджетного
учреждения здравоохранения Московской области
«Московский областной научно-исследовательский
клинический институт имени М.Ф. Владимирского»,
д.м.н.

Митина Т.А.

Подпись заверяю:

Ученый секретарь государственного бюджетного
учреждения здравоохранения Московской области
«Московский областной научно-исследовательский
клинический институт имени М.Ф. Владимирского»,
д.м.н.



Берестень Н. Ф.

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области
«Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени
М.Ф. Владимирского».

129110, Москва, ул. Щепкина 61/2, тел. 8 (499) 674-07-09, email: moniki@monikiweb.ru.