

Отзыв официального оппонента

доктора медицинских наук Капанова Камиля Данияловича на диссертационную работу Шервашидзе Мери Алексеевны «Клиническое и прогностическое значение определения минимальной остаточной болезни у детей с В-линейным острым лимфобластным лейкозом», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

Актуальность

Современные знания о механизмах лейкозогенеза, определение клинических, иммунологических и молекулярно-биологических факторов прогноза привели к разработке риск-адаптированных программ терапии, способствующих повышению выживаемости детей с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ). Одним из важнейших факторов прогноза при ОЛЛ является минимальная остаточная болезнь (МОБ), которая впервые стала учитываться при выборе тактики лечения ОЛЛ в протоколах группы BFM (Berlin-Frankfurt-Munster). Кроме того, МОБ-статус позволяет стратифицировать пациентов на прогностические группы риска, контролировать достижение и сохранение иммунологической ремиссии. Не менее актуально определение МОБ с точки зрения прогнозирования рецидива ОЛЛ на основных этапах программного лечения и своевременная рестратификация больного в группу риска с более интенсивным режимом введения химиопрепаратов.

Наиболее точные и достоверные стандартизованные параметры были разработаны при оценке МОБ методом проточной цитометрии у больных В-линейным ОЛЛ, поэтому именно в рамках данной когорты больных проведено настоящее диссертационное исследование, направленное на оптимизацию стратификации пациентов с В-линейным ОЛЛ на группы риска и повышение выживаемости при проведении протокола ALL-IC BFM 2009.

Несмотря на несомненную актуальность оценки МОБ при лечении ОЛЛ, число работ, посвященных анализу данного параметра при ОЛЛ у

детей, в России и мире невелико, в связи с чем каждый новый опыт вносит большой вклад в дальнейшее совершенствование протоколов терапии ОЛЛ.

Научная новизна

Научная новизна работы диссертанта полностью обоснована. Впервые в России автором представлены результаты оценки роли МОБ как фактора риск-адаптированной стратификации и определено значение МОБ-статуса не только на этапе индукции ремиссии (15 и 33 дни терапии), но и на постиндукционном этапе терапии (78 день программного лечения). Проведен анализ длительной выживаемости пациентов с В-линейным ОЛЛ в зависимости от ответа на 8, 15, 33 и 78 дни терапии, в том числе с учетом уровня МОБ. Дополнительно следует отметить, что результаты лечения ОЛЛ у детей по протоколу ALL-IC BFM 2009 ранее в отечественной литературе не были опубликованы.

Достоверность полученных результатов, обоснованность выводов и практических рекомендаций

Диссертационная работа Шервашидзе М. А. основана на статистически достаточном клиническом материале, автором проанализированы клинимоорфоиммунологические особенности и результаты лечения В-линейного ОЛЛ у 117 пациентов детского возраста. Объем материала и его качество являются достаточными для решения поставленных задач. Исследование выполнено в соответствии со стандартами проведения научных работ, что подтверждает акт проверки первичной документации от 16 декабря 2019 года. Результаты работы диссертанта представлены в научных статьях, которые опубликованы в журналах, рекомендованных ВАК РФ. Достойный уровень проведения исследования, анализа и изложения полученных данных обеспечивает достоверность результатов диссертационной работы.

Научно-практическая значимость и внедрение результатов исследования

Диссертационная работа Шервашидзе М. А. демонстрирует и научно обосновывает улучшение выживаемости детей с В-линейным ОЛЛ за счет применения риск-адаптированного, МОБ-ориентированного протокола ALL-IC BFM 2009. На основании полученных данных выделена «истинно» благоприятная группа стандартного риска ОЛЛ, выживаемость в которой достигла 100 %. Также на основании оценки уровня МОБ определена группа больных, которым показана более ранняя интенсификация лечения и применение дополнительных элементов терапии, таких как таргетные препараты (например, биклональные антиCD19/CD3-антитела). Полученные автором данные определяют необходимость внедрения в клиническую практику оценку уровня МОБ не только на этапах, регламентированных протоколом лечения (15 и 33 дни терапии), но и на постиндукционном этапе терапии (78 день).

Практические рекомендации диссертационного исследования Шервашидзе М. А. внедрены в клиническую практику НИИ детской онкологии и гематологии имени академика Л. А. Дурнова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, в педагогический процесс кафедры детской онкологии имени академика Л. А. Дурнова ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России.

Структура и содержание диссертации

Диссертационная работа написана в традиционном стиле на 115 страницах машинописного текста и состоит из введения, четырех глав, заключения, выводов, списка сокращений и списка литературы. Литературный указатель включает 119 источников, 7 из которых представлены отечественными источниками. Работа проиллюстрирована 27 таблицами и 38 рисунками.

Во введении автор излагает основные положения темы исследования, определяет степень ее разработанности, демонстрирует цель и задачи диссертационного исследования, научную новизну, теоретическую и практическую значимость, положения, выносимые на защиту, степень достоверности и апробацию результатов, обосновывая суть и важность своей работы.

В первой главе *«Обзор литературы»* подробно освещены данные о морфологических, молекулярно-иммунологических и цитогенетических особенностях В-линейного ОЛЛ, на основании анализа современных классификационных схем. Особое внимание уделено прогностическому значению биологических параметров для выбора тактики лечения. Глубоко проанализированы современные протоколы терапии ОЛЛ у детей, обозначены ключевые достижения и нерешенные проблемы каждого из терапевтических подходов. Также в обзоре приводятся данные по оценке МОБ, указываются способы ее определения, с описанием достоинств и недостатков каждого метода.

Во второй главе *«Характеристика пациентов, методов обследования и лечения»* представлена общая характеристика обследованных пациентов, основные методы исследования, описаны принципы стратификации больных. В этой главе приводится современный протокол лечения ALL-IC BFM 2009, с указанием режимов введения и доз химиопрепаратов. Кроме того, в главе подробно описаны принципы статистической обработки полученных данных, параметры анализа выживаемости пациентов.

В третьей главе *«Результаты исследования минимальной остаточной болезни как фактора рестратификации при В-линейном остром лимфобластном лейкозе»* приводятся результаты оценки эффективности терапии, с учетом морфологического и иммунологического ответа. В данной главе отмечено, что персистенция МОБ стала показанием для рестратификации и выбора более интенсивной ветви терапевтического протокола в 11,5 % случаев.

Четвертая глава *«Результаты лечения детей с В-линейным острым лимфобластным лейкозом с учетом минимальной остаточной болезни»* посвящена тщательному анализу выживаемости пациентов с В-линейным ОЛЛ, получивших терапию по протоколу ALL-IC BFM 2009. Большое внимание в главе уделено показателям выживаемости в зависимости от группы риска и ответа на 8, 15, 33, 78 дни терапии. Охарактеризованы сроки и локализации рецидивов ОЛЛ, отмеченных при проведении программного лечения. При анализе результатов данной главы показано, что персистенция МОБ к 78 дню лечения достоверно снижает показатели бессобытийной и безрецидивной выживаемости больных.

В *«Заключении»* автором подведен итог всей проведённой работы, сформулированы основные результаты.

«Выводы» и *«Практические рекомендации»* корректно описаны, обоснованы и логично вытекают из результатов собственных исследований. Выводы целиком отражают суть поставленных задач. Полученные данные могут быть использованы в научно-практической работе профильных онкогематологических отделений федеральных и региональных клиник, а также в образовательной работе медицинских учреждений.

Замечания по диссертационной работе

Существенных замечаний по диссертационной работе не выявлено.

Заключение

Диссертация Шервашидзе М. А. *«Клиническое и прогностическое значение определения минимальной остаточной болезни у детей с В-линейным острым лимфобластным лейкозом»* является актуальным и самостоятельным научно-квалификационным трудом. Работа выполнена на высоком уровне, что способствовало решению важной научной задачи онкологии – определению эффективности использования МОБ как прогностического критерия при проведении терапии ОЛЛ по протоколу ALL-IC BFM 2009.

Диссертационная работа Шервашидзе М. А. соответствует требованиям пп. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 г. (в редакции постановлений Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 г. № 335, от 20 марта 2021 года № 426, от 11 сентября 2021 г. № 1539), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук. По результатам проведенной работы Шервашидзе М. А. заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

заведующий гематологическим отделением №11

Государственного бюджетного учреждения здравоохранения

города Москвы городская клиническая больница имени С.П. Боткина

Департамента здравоохранения города Москвы

Доктор медицинских наук



Капланов Камиль Даниялович

«20» марта 2024 года

Подпись д. м. н. Капанова К. Д. заверяю

Заместитель главного врача по кадрам

Брызгалова Н. А.

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы городская клиническая больница имени С.П. Боткина Департамента здравоохранения города Москвы

Адрес: 125284, Москва, 2-й Боткинский пр-д, 5

