

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
Федеральное государственное бюджетное учреждение
**«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
ГЕМАТОЛОГИИ»**

Министерства здравоохранения Российской Федерации
(ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России)
Новый Зыковский проезд, дом 4, Москва, 125167
тел.: (495) 612-21-23, факс: (495) 612-42-52
E-mail: director@blood.ru
ОКПО 01897529, ОГРН 1027739419014
ИНН 7714061756, КПП 771401001

«УТВЕРЖДАЮ»

Генеральный директор

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России,

доктор медицинский наук

Елена Николаевна Паровичникова



ELC
« 19 » февраля 2024 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

**о научно-практической значимости диссертации Шервашидзе Мери
Алексеевны «Клиническое и прогностическое значение определения
минимальной остаточной болезни у детей с В-линейным острым
лимфобластным лейкозом» представленной к защите на соискание ученой
степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология,
лучевая терапия (медицинские науки)**

Актуальность темы выполненной работы

За последние 50 лет в лечении острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) у детей отмечены значительные достижения. Современные протоколы лечения ОЛЛ являются эффективными и позволяют достичь 5-летнюю безрецидивную выживаемость у детей в 85-90% случаев. Ключевым изменением в оценке ответа на лечение стало внедрение определения минимальной остаточной болезни (МОБ),

которая указывает на количество остаточных злокачественных клеток в ходе проведения протокола полихимиотерапии (ПХТ), которые не позволяют определить морфологическое исследование. В протоколе ALL IC-BFM 2009 МОБ используется для стратификации пациентов по группам риска развития рецидива и определения ветви терапевтической программы. Кроме того, на основании МОБ в контрольные дни терапии возможно прогнозировать исход заболевания у пациентов.

Показатель МОБ в сочетании с прогностическим значением цитогенетических аномалий бластных клетках (например, гиподиплоидный набор хромосом, транслокации $t(9;22)$, $t(4;11)$), наряду с традиционными критериями ответа на лечение впервые стали использоваться в качестве стратифицирующих факторов именно в протоколе ALL IC-BFM 2009, в связи с чем очень важно оценить эффективность программы ПХТ с учетом новых риск-стратифицирующих критериев. Однако, в современном мире помимо высоких показателей выживаемости, не менее значимой целью любого протокола лечения ОЛЛ является снижение токсических эффектов, обусловленных ПХТ. Использование более точного критерия оценки ответа на терапию, такого как МОБ, позволяет оптимизировать интенсивность терапии и избегать высокодозного лечения при раннем полном клинико-гематологическом ответе и достижении МОБ-негативного статуса.

Диссертационная работа Шервашидзе М.А. посвящена определению роли детекции МОБ при лечении пациентов по протоколу ALL IC-BFM 2009 посредством анализа показателей выживаемости не только у общего количества исследуемой группы больных, но и в зависимости от иммунологического подварианта, группы риска, ответа на терапию на 8, 15 и 33 дни, что весьма актуально с научно-практических позиций.

Связь выполненной работы с планами соответствующих отраслей науки

Диссертация Шервашидзе М.А. посвящена оценке эффективности лечения ОЛЛ у детей по одному из ведущих протоколов - ALL IC-BFM 2009, основу которого составляет индивидуализация терапии, с учетом результатов оценки

морфологического ответа и МОБ в костном мозге. Это направление соответствует современному развитию медицинской науки и практики. Данная научно-квалификационная работа выполнена в соответствии с планом и на базе научно-исследовательского института детской онкологии и гематологии имени академика Л.А. Дурнова 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).

Новизна исследования, полученных выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Диссертационная работа Шервашидзе М.А. отличается научной новизной, которая заключается в том, что впервые была доказана роль детекции МОБ в качестве основного критерия стратификации больных на 15 и 33 дни протокола ALL IC-BFM 2009 для определения группы риска развития рецидива и проведения оптимально подобранной по интенсивности ветви протокола ПХТ. Кроме того, определено, что уровень МОБ на 78 день лечения является предиктором прогноза заболевания и в дальнейшем может занять место важной контрольной точки в программе терапии. При анализе показателей выживаемости больных, на 33-й день лечения оказалось, что в группе стандартного риска все (100%) больные живы. При наиболее неблагоприятной (высокой) группе риска 5-летняя БСВ составила – 64,6(12,1)%, БРВ – 88,9(12,3)% и ОВ – 78,2(9,8)%, полученные данные коррелируют с мировыми. Результаты выживаемости детей, с учетом МОБ на 78 день терапии представлены впервые в РФ.

Достоверность выводов и результатов исследования

Диссертационная работа выполнена на основании всестороннего анализа клинических и лабораторных данных большого числа пациентов (117 детей с впервые установленным диагнозом ОЛЛ) с периодом наблюдения более 10 лет. Данное количество пациентов является достаточным, для определения значимости

детекции МОБ и проведения анализа выживаемости, оценки дополнительных факторов риска. Выводы, практические рекомендации сформулированы четко и соответствуют содержанию диссертационной работы, ее цели и задачам. Использование современных методов статистической обработки данных (IBM SPSS Statistics 21.0) свидетельствуют о достоверности полученных результатов.

Значимость полученных результатов для науки и практики

Значимость полученных результатов, выводов, положений и практических рекомендаций чрезвычайно высока: полученные новые данные характеризуют важность ключевых аспектов лечения – оценки МОБ - у детей с В-линейным ОЛЛ по протоколу ALL IC-BFM 2009, определяют эффективность данной терапии. Результаты выживаемости общего числа пациентов, а также сравнительный анализ по группам риска, в зависимости от иммунологического подварианта, ответа на лечение в фиксированные дни терапии расширяют представления об эффективности лечения ОЛЛ у детей.

По результатам исследования получены новые фундаментальные результаты, которые в перспективе будут использованы в разработке и совершенствовании протоколов лечения ОЛЛ у детей с целью улучшения эффективности и уменьшения токсичности терапии.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Научные положения и выводы работы Шервашидзе М.А. представляют интерес для специалистов в области детской онкологии, гематологии, педиатрии, онкологии. Материалы диссертации внедрены в образовательный процесс и используются в программах обучения ординаторов, аспирантов, врачей-курсантов на кафедре детской онкологии имени академика Л.А. Дурнова федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования Министерства здравоохранения Российской

Федерации, а также в практической работе отделений детской онкологии и гематологии (химиотерапия гемобластозов) №1 и №2 научно-исследовательского института детской онкологии и гематологии имени академика Л.А. Дурнова федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Личный вклад автора

Автором лично или при непосредственном участии выполнена вся диссертационная работа, проведен сбор материала, анализ и его статистическая обработка, подготовлены к публикации статьи по теме проведенной работы, оформлены рукопись и автореферат.

Общая характеристика диссертационной работы

Диссертационная работа характеризуется классической структурой, связной и логичной последовательностью изложения, обоснованным выбором цели и задач исследования. Диссертация изложена по традиционному плану, состоит из введения, 4 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы. Диссертация состоит из 115 страниц машинописного текста, содержит 27 таблиц и 38 рисунков. Во введении обоснованы актуальность работы, степень разработанности проблемы, цель и задачи исследования, научная новизна, теоретическая и практическая значимости, методология и методы исследования, основные положения, выносимые на защиту, степень достоверности и апробация результатов.

В главе «Обзор литературы» приведены современные данные о проблеме лечения ОЛЛ у детей. Сведения главы четко отражают состояние проблемы и целесообразность выполнения диссертационного исследования. Обзор литературы включает актуальные данные об этиологии ОЛЛ, иммунологические и цитогенетические особенности, историю развития лечения ОЛЛ, данные о МОБ и методах ее детекции.

В главе «Материалы и методы» описаны характеристики пациентов, методы, полностью и развернуто приведен протокол лечения с критериями стратификации, аспекты сопроводительной терапии, приведены принципы статистической обработки результатов.

В главе 3 представлены данные, отражающие существенное прогностическое значение МОБ, как фактора стратификации на прогностические группы риска при В-линейном ОЛЛ. Полученные результаты позволяют с уверенностью констатировать тот факт, что современная стратегия терапии В-линейного ОЛЛ должна в обязательном порядке включать оценку МОБ.

В главе, описывающей эффективность протокола ALL IC-BFM 2009, данные выживаемости изложены в соответствии с принятыми в онкологии и гематологии принципами. Обращает на себя внимание тщательный сравнительный анализ показателей общей, безрецидивной и бессобытийной выживаемости в зависимости от критериев ответа на 8, 15, 33 и 78 дни терапии. Представленные автором собственные данные позволяют в полной мере оценить важность и необходимость стратификационных факторов, их прогностическое значение, а также общую эффективность лечения ОЛЛ по данному протоколу.

В «Заключении» приведены обобщающие данные диссертационной работы, в «Выводах» отражены основные результаты. Список литературы включает 119 источников, из них 7 отечественных.

Диссертация выполнена и оформлена согласно требованиям, предъявляемым к диссертационным работам. Содержание автореферата соответствует основным положениям и выводам диссертации.

По материалам диссертации опубликованы 17 печатных работ, в том числе 13 статьей в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки РФ. О результатах исследования были доложено на российских и международных конференциях.

Замечания по диссертации

Замечания, которые не носят принципиального характера, и не снижают высокого научно-методического уровня диссертационной работы, заключаются в

следующем: для группы пациентов с установленными хромосомными аномалиями при которых стандартом оценки МОБ является определение количества транскрипта не выполнено сопоставление данных проточной цитофлуориметрии (ЦФМ) и ПЦР, что могло бы отразить значение каждого из методов. В работе не отражена роль трансплантации аллогенных гемопоэтических клеток у детей с В-ОЛЛ, есть ли ее место и роль в первой полной ремиссии. Выполнен анализ оценки МОБ, согласно международному опыту, когда МОБ негативность определяет количество клеток менее 0,1%. Остался открытым вопрос, имеет ли значение глубина ответа при оценке МОБ методом ПЦФ, а именно есть ли различия в долгосрочных результатах терапии у группы пациентов при $0 < \text{МОБ} < 0,1\%$ и тех у кого вообще не определяются опухолевые клетки (МОБ 0%).

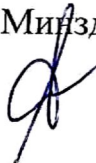
Заключение

Диссертационная работа Шервашидзе М.А. на тему «Клиническое и прогностическое значение определения минимальной остаточной болезни у детей с В-линейным острым лимфобластным лейкозом» является законченным самостоятельным научным трудом, в котором на основании проведенных автором исследований решена важная задача для развития онкологии – определена эффективность лечения ОЛЛ у детей по протоколу ALL IC-BFM 2009, в котором ключевая роль в оценке ответа на лечение отведена МОБ.

Диссертация соответствует требованиям пункта 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ №842 от 24 сентября 2013 г. (в ред. Постановлений Правительства РФ от 21.04.2016 №335, от 02.08.2016 №748, от 29.05.2017 №650, от 28.08.2017 №1024, от 01.10.2018 №1168, от 20.03.2021 №426, от 11.09.2021 №1539, от 26.09.2022 №1690, от 26.01.2023 №101, от 26.10.2023 №1786, с изм., внесенными Постановлением Правительства РФ от 26.05.2020 №751), а ее автор Шервашидзе Мери Алексеевна заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.6. – Онкология, лучевая терапия (медицинские науки).

Отзыв о научно-практической ценности диссертационной работы обсуждён и одобрен на заседании Проблемной комиссии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, протокол № 2 от «19» февраля 2024 года.

Заведующий отделением гематологии и химиотерапии острых лейкозов и лимфом ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, кандидат медицинских наук Ольга Александровна Алешина



Подпись к.м.н. Ольги Александровны Алешиной заверяю, Ученый секретарь ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, кандидат медицинский наук Унан Левонович Джулакян



«19» февраль 2024 года.

Сведения об организации:

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России)

125167, Москва, Новый Зыковский проезд, дом 4

Тел +7 (495) 616-13-31

E-mail: director@blood.ru

официальный сайт: <https://blood.ru>

E-mail: director@blood.ru