

Отзыв официального оппонента

кандидата медицинских наук, заведующего отделением трансплантации костного мозга для детей № 1 клиники «НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М.Горбачевой» Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации Паиной Олеси Владимировны на диссертационную работу Шервашидзе Мери Алексеевны на тему «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

Рост эффективности современных протоколов терапии острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) у детей позволил достичь высоких результатов выживаемости. Однако, вопрос разработки оптимальных по эффективности и токсичности протоколов лечения ОЛЛ остается весьма актуальным. Дополнение существующих критериев прогноза новыми факторами - основная задача большинства современных международных программ. Центральное место среди прогностических факторов при ОЛЛ занимает минимальная остаточная болезнь (МОБ).

Возможность оценить ответ лечения на более глубоком уровне, благодаря МОБ, определяет группу риска и терапевтическую ветвь протокола терапии, а также является предиктором развития рецидива.

Использование МОБ как основного критерия эффективности терапии позволяет не только определить необходимость интенсификации терапии у пациентов с плохим ответом, но и применить менее агрессивную полихимиотерапию (ПХТ) у детей с хорошим ответом на терапию. Таким образом,

определение уровня МОБ позволяет сформулировать оптимальную по интенсивности стратегию терапии ОЛЛ у детей.

Научная новизна

В диссертационной работе Шервашидзе М.А. впервые в России подробно представлено важное значение МОБ как ведущего стратификационного и прогностического фактора не только на этапе индукции, но и на этапе консолидации ремиссии при В-линейном ОЛЛ. Оценены и проанализированы результаты общей, безрецидивной и бессобытийной выживаемости детей с В-линейным ОЛЛ при проведении МОБ-ориентированного протокола ALL-IC BFM 2009.

Обоснованность и достоверность полученных результатов, обоснованность выводов и практических рекомендаций

Используемый клинический материал (117 пациентов) и период наблюдения более 10 лет являются достаточными для получения обоснованных и достоверных результатов. В диссертационной работе проведен анализ данных и их статистическая обработка, соответствующая цели и задачам исследования. Полученные диссертантом результаты подробно отражены в главах диссертации, представлены в научных работах автора, опубликованных в ведущих рецензируемых изданиях ВАК. Выводы и практические рекомендации полностью соответствуют задачам исследования и последовательно изложены в диссертации. Достоверность представленных данных подтверждается актом проверки первичной документации от 16 декабря 2019 года. Таким образом, оригинальность и подлинность полученных результатов диссертационной работы не вызывает сомнений.

Научно-практическая значимость и внедрение результатов исследования

В диссертационной работе Шервашидзе М.А. доказана ведущая роль МОБ как стратифицирующего и прогностического фактора при проведении терапии у детей с В-линейным ОЛЛ. Впервые были проанализированы показатели многолетней выживаемости у пациентов, получавших терапию согласно МОБ-статусу. Полученные данные внедрены в работу онкогематологических отделений

НИИ детской онкологии и гематологии имени академика Л.А. Дурнова и применяются для проведения оптимизированной терапии В-линейного ОЛЛ у детей, что подтверждается актами внедрения в научную и практическую деятельность от 16.01.2023.

Структура и содержание диссертации

Диссертация изложена на 115 страницах машинописного текста. *Введение* включает в себя основные структурные элементы диссертации, отражающие полное объяснение исследования и позволяющие понять значимость работы. В *главе 1 «Обзор литературы»* представлена актуальная информацией об этиологии и биологии ОЛЛ, способах оценки МОБ, истории и эффективности различных протоколов лечения. Глава 1 полно отражает теоретическую основу и обуславливает актуальность проблемы положенной в основу диссертационной работы.

В *главе 2 «Характеристика пациентов, методов обследования и лечения»* приведены клинико-лабораторные характеристики пациентов, описаны особенности использованных методик постановки диагноза и оценки ответа на лечение. В данной главе приведены характеристики морфологического, цитохимического и иммунологического исследований бластных клеток, представлено описание терапевтического протокола ALL IC-BFM 2009, указаны критерии включения больных в исследование, стандарты стратификации на группы риска. В этой главе также подробно описаны использованные в работе статистические методы.

Глава 3 «Результаты исследования минимальной остаточной болезни как фактора рестратификации при В-линейном остром лимфобластном лейкозе» посвящена оценке распределения детей с В-линейным ОЛЛ по иммунологическим вариантам, группам риска. Проведен сравнительный анализ ответа на терапию по морфологическим и иммунологическим критериям. Именно в этой главе описана важность определения МОБ на 15, 33 и 78 дни терапии. Автором были определены пациенты с ответом М-1 и М-2 на 15-й день, высокий уровень МОБ у которых свидетельствовал о необходимости интенсификации терапии, за счет их перевода в группу более высокого риска. Частота рестратификации на основании МОБ-статуса

составила 11,5%, и это позволило достичь МОБ-негативного статуса в этой группе пациентов. Также проведен анализ динамики МОБ-статуса на контрольных точках протокола терапии. К 78 дню терапии только у 27,4% пациентов сохраняется МОБ-позитивный статус, что подтверждает правильность выбранной тактики лечения.

В главе 4 «*Результаты лечения детей с В-линейным острым лимфобластным лейкозом с учетом минимальной остаточной болезни*» проведена оценка эффективности терапии по протоколу ALL-IC BFM 2009, выполнено сравнение выживаемости в зависимости от группы риска пациентов, иммунологического подварианта В-линейного ОЛЛ, ответа на 8, 15, 33 и 78 дни терапии, а также МОБ-статуса на всех указанных контрольных точках.

В «*Заключении*» обобщены полученные данные диссертации, полноценно описан итог диссертационной работы. «*Выводы*» полностью соответствуют поставленным задачам и отражают результаты проделанной работы. В разделе «*Практические рекомендации*» даны рекомендации для врачей по использованию в практике протокола ALL-IC BFM 2009, учитывая необходимость определения МОБ на разных этапах терапии. Уровень МОБ показал себя не только как основа стратификации, но и как важный фактор прогноза, что способствует достижению высоких показателей выживаемости у детей с В-линейным ОЛЛ.

Замечания по диссертационной работе

Существенных замечаний по диссертационной работе не выявлено.

Заключение

Диссертация «*Клиническое и прогностическое значение определения минимальной остаточной болезни у детей с В-линейным острым лимфобластным лейкозом*» является законченным современным научным исследованием, в котором решена важная научная задача – улучшение эффективности лечения В-линейного ОЛЛ у детей. Работа выполнена на высоком методологическом уровне, полученные данные имеют значение для всего детского онкологического сообщества.

Диссертационная работа Шервашидзе М.А., является самостоятельным научно-квалификационным трудом и 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, от 26 сентября 2022 г. №1690, от 26 января 2023 г. №101, от 26 октября 2023 г. №1786). По совокупности представленных материалов, теоретической, научно-практической значимости полученных результатов, Шервашидзе М.А. заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

Официальный оппонент:

Заведующий отделением

трансплантации костного мозга для детей № 1

клиники «НИИ детской онкологии, гематологии

и трансплантологии им. Р.М.Горбачевой»

ФГБОУ ВО «ПСПБГМУ им.акад. И.П. Павлова»

Минздрава России

кандидат медицинских наук

Паина Олеся Владимировна

«25» марта 2024 года

Контактные данные:

197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д.6-8,

Контактный телефон: +7 921 747-04-32

Эл. адрес: paina@mail.ru

Подпись руки заверяю: Паиной О.В.
Спец. по кадрам В.В. Доронина И.В.
«25» 03 2024

Подпись к.м.н. Паиной О.В. заверяю

Ученый секретарь

ФГБОУ ВО ПСПБГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России

д.м.н., профессор

Беженарь Виталий Федорович

