

## Отзыв официального оппонента

кандидата медицинских наук, заведующего отделением гематологии и химиотерапии острых лейкозов и лимфом федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации Алешиной Ольги Александровны на диссертационную работу Коркиной Юлии Сергеевны на тему «Оценка эффективности и токсичности терапии острого лимфобластного лейкоза у детей по протоколу ALL IC-BFM 2009», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.6 «Онкология, лучевая терапия».

### Актуальность

Результаты терапии острых лимфобластных лейкозов (ОЛЛ) у детей за последние десятилетия значительно улучшились за счет разработки высокоэффективных программ химиотерапии, совершенствования сопроводительной терапии, появления новых подходов как в диагностике, так и в терапии (применение таргетных препаратов, иммунотерапии), а также внедрение клеточных технологий, в том числе совершенствование подходов трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК). При этом всё выше сказанное подтверждает актуальность проблемы совершенствования терапии, определение групп пациентов, которым необходима более интенсивная терапия, в том числе с включением ТГСК, а кому возможна деэскалация, и для детей этот фактор имеет огромное значение, с учетом снижения риска летальности, связанной с лечением, и долгосрочного возможного улучшения качества жизни.

Для решения проблемы лечения ОЛЛ у детей ведутся исследования по всему миру. К одному из последних важнейших достижений в мониторинге ответа на лечение относится внедрение оценки минимальной остаточной болезни (МОБ). Этот метод, позволяющий на иммунологическом уровне

определить количество опухолевых клеток фактически в субминимальных значениях, стал не только маркером ответа на терапию, но и фактором стратификации больных по группам риска развития рецидива. Также ведутся исследования по определению роли МОБ в качестве критерия отдаленного прогноза больных с ОЛЛ.

Использование МОБ позволяет не только на ранних сроках определить необходимость интенсификации терапии у пациентов с плохим ответом, но и применить менее агрессивную полихимиотерапию (ПХТ) у детей с хорошими показателями эффективности лечения. Поэтому, оценка МОБ позволяет не только улучшить показатели выживаемости у детей с ОЛЛ, но и уменьшить побочные действия химиотерапии, в том числе отдаленные осложнения, в отдельных группах пациентов.

### **Научная новизна**

В диссертационной работе Коркиной Ю.С. подробным образом представлена уникальная информация, затрагивающая несколько аспектов лечения ОЛЛ у детей: в отечественном исследовании доказана роль МОБ как ведущего стратификационного и прогностического фактора, подведены результаты терапии детей с ОЛЛ по современному протоколу лечения. Помимо этого, в диссертации отражен результат тщательного анализа побочных эффектов ПХТ, в зависимости от этапа проводимого лечения и прогностической группы риска.

### **Обоснованность и достоверность полученных результатов, обоснованность выводов и практических рекомендаций**

Используемый клинический материал (данные 136 детей с ОЛЛ) и период наблюдения (более 10 лет) являются достаточными для получения обоснованных и достоверных результатов. В диссертационной работе применены современные методы сбора и обработки исходной информации, включая статистический анализ, который соответствует цели и задачам исследования. Полученные 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 являются логичным завершением диссертации. Достоверность работы подтверждается также актом проверки первичного материала.

Таким образом, достоверность результатов диссертационной работы не вызывает сомнений.

### **Научно-практическая значимость и внедрение результатов исследования**

В диссертационной работе Коркиной Ю.С. доказана ведущая роль МОБ как стратифицирующего и прогностического фактора, тем самым данный метод исследования был внедрен в рутинную клиническую практику терапии ОЛЛ у детей. Впервые были проанализированы и изложены показатели выживаемости у пациентов, получавших лечение по протоколу ALL IC-BFM 2009. Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается не только полученными данными о МОБ и эффективности ПХТ, но и возможностью прогнозировать осложнения лечения, основываясь на результатах тщательного анализа токсичности терапии.

### **Структура и содержание диссертации**

Диссертация изложена на 164 страницах машинописного текста. *Введение* включает в себя основные структурные элементы диссертации, отражающие полное объяснение исследования и позволяющие понять значимость работы. В *главе 1 «Современные подходы к лечению острого лимфобластного лейкоза у детей»* представлен обзор литературы с современной информацией о молекулярно-биологических особенностях ОЛЛ, МОБ, эффективности различных протоколов лечения, данные о непосредственных и отдаленных побочных эффектах. Глава 1 полноценно отображает теоретическую основу диссертационной работы.

В главе 2 «Материалы и методы» приведены данные об объектах исследования, охарактеризованы особенности использованных методик, отмечены детали, существенные для обоснования корректности выводов о полученных результатах. В данной главе приведены особенности морфологического, цитохимического и иммунологического исследований бластных клеток, полностью описан протокол ALL IC-BFM 2009, в том числе стратифицирующие факторы.

Глава 3 «Клинико-иммунологические особенности и результаты лечения детей с острым лимфобластным лейкозом по протоколу ALL IC-BFM 2009» посвящена клинико-лабораторной характеристике пациентов, распределению детей с ОЛЛ по иммунологическим вариантам, группам риска. Часть главы отведена оценке эффективности терапии по морфологическому и иммунологическому ответу, в том числе в зависимости от иммунологического варианта ОЛЛ. Именно в данной главе доказана важность определения МОБ для подтверждения полной ремиссии ОЛЛ у детей. Большая работа проведена над оценкой эффективности протокола ALL IC-BFM 2009: полученные данные представлены результатами статистического анализа выживаемости и сравнения результатов терапии в зависимости от группы риска пациентов, иммунологического варианта ОЛЛ, ответа на 8, 15 и 33 дни терапии.

В главе 4 «Токсичность терапии острого лимфобластного лейкоза по протоколу ALL IC-BFM 2009» описаны результаты оценки частоты и выраженности осложнений каждого этапа программной ПХТ. Помимо детального анализа токсичности, в главе приведены обобщающие данные по оценке тяжелых побочных эффектов. Так как для минимизации последствий токсичности цитостатических агентов необходимо использовать адекватную сопроводительную терапию, в завершении главы 4 описаны основные ее принципы, предусмотренные протоколом ALL IC-BFM 2009.

В «Заключении» обобщены данные всей диссертационной работы, подведены итоги. «Выводы» полностью соответствуют поставленным перед

диссертационным исследованием задачам, отражают результаты проделанной работы. В разделе «*Практические рекомендации*» даны рекомендации для врачей по использованию протокола ALL IC-BFM 2009, включая необходимость определения МОБ для достижения наилучших показателей выживаемости у детей с ОЛЛ при минимальной токсичности.

Личный вклад диссертанта в разработку научной проблемы несомненный. Автореферат полностью соответствует содержанию диссертации. Работа заслуживает исключительно положительной оценки.

### **Замечания по диссертационной работе**

Существенных замечаний по поставленным в работе целям и задачам, выбору методических подходов и обоснованности положений и выводов нет. В порядке дискуссии хотелось **здать диссертанту несколько вопросов:**

1. Выполнялся ли многофакторный анализ с целью выявления самого значимого фактора риска у детей с ОЛЛ на данном протоколе? Является ли этим фактором детекция МОБ и МОБ на какой день имеет большее прогностическое значение (на 15-й день или на 33-й день протокола)?
2. В группе высокого риска выполнение алло-ТГСК показало ли улучшение долгосрочных результатов терапии у детей с ОЛЛ?

### **Заключение**

Диссертация «Оценка эффективности и токсичности терапии острого лимфобластного лейкоза у детей по протоколу ALL IC-BFM 2009» является актуальным исследованием с решением научной задачи, заключающейся в улучшении результатов лечения ОЛЛ у детей. Работа выполнена на высоком методологическом уровне, полученные результаты важны для всего детского онкологического сообщества.

Вышеизложенное позволяет сделать вывод, что Коркина Юлия Сергеевна по совокупности представленных ею материалов, теоретической, научно-практической значимости и ценности полученных результатов заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия. Ее диссертационная работа, которая является самостоятельным научно-квалификационным трудом, соответствует требованиям пп. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013 г. (с изменениями и дополнениями) в редакции от 26 января 2023 года.

**Официальный оппонент:** кандидат медицинских наук

(шифр 3.1.28 – гематология и переливание крови),

заведующий отделением гематологии

и химиотерапии острых лейкозов и лимфом

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Алешина Ольга Александровна

« 22 » августа 2023 года

**Подпись Алешиной Ольги Александровны заверяю:**

Ученый секретарь ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

кандидат медицинских наук



Джулакян Унан Леонович

**Сведения об организации:**

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России), 125167, Россия, г. Москва, Новый Зыковский проезд, дом 4., Тел. +7 (800) 775-05-82, director@blood.ru