

Отзыв официального оппонента

доктора медицинских наук Эльмиры Госмановны Бойченко на диссертационную работу Юлии Сергеевны Коркиной «Оценка эффективности и токсичности терапии острого лимфобластного лейкоза по протоколу ALL IC-BFM 2009», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

Актуальность

В структуре детской онкологической заболеваемости острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) занимает первое место. Распространенность ОЛЛ у детей, чувствительность к терапии и доступность для исследования субстрата этого заболевания на любом этапе терапии определяет непреходящий интерес к проблеме оптимизации его лечения. Изучению биологии и улучшению результатов терапии ОЛЛ у детей посвящены усилия многих международных исследовательских групп, и на сегодняшний день в отношении ОЛЛ достигнуты выдающиеся успехи. Каждой исследовательской группой разработаны свои терапевтические протоколы, результаты которых, в целом, оказываются сопоставимыми вследствие использования идентичных лекарственных средств с доказанной эффективностью и понимания парадигмы программной терапии этого заболевания. Тем не менее, конкретные детали протоколов (дозы химиопрепаратов, режимы и кратность их введения, продолжительность лечения) отличаются, и это помогает оценить эффективность отдельных терапевтических элементов, их непосредственную и отдаленную токсичность и, в целом, способствует улучшению результатов лечения и показателей выживаемости. Так, хорошо известно взаимодействие исследовательских групп в США (COG, POG, CCG, SJCRH, DFCl) и в Германии (BFM и COALL), которое приводит к взаимному обогащению и способствует прогрессу в лечении. Такая же ситуация в настоящее время сложилась и в Российской Федерации, где лечение ОЛЛ у детей осуществляется в соответствии с двумя протоколами/программами терапии (ОЛЛ–Москва–Берлин и ALL IC-BFM 2009), дизайн которых существенно различается, но научные задачи, которые решаются в контексте этих исследовательских протоколов, способствуют оптимизации терапии, выбору оптимальной стратегии в целом и в отдельных группах пациентов.

Безусловным лидером в спектре задач по совершенствованию терапии ОЛЛ у детей является поиск оптимальной стратификации на группы риска с целью обеспечения риск-направленной терапии и снижения вероятности рецидива заболевания при условии

приемлемой токсичности проводимого лечения. На сегодняшний день в качестве ведущего критерия для стратификации пациентов на группы риска и определения вероятности выхода в долгосрочную ремиссию стала использоваться минимальная остаточная болезнь (МОБ), которая определяется методом проточной цитофлуориметрии (ПЦМ). Протокол ALL IC-BFM 2009 отличается от предыдущей версии протокола BFM (ALL IC-BFM 2002) внедрением измерения МОБ методом ПЦМ в качестве оценки и мониторинга ответа на лечение. Помимо стратифицирующей функции МОБ, ее уровень позволяет отслеживать сохранение иммунологической ремиссии на протяжении всего лечения, проводить своевременную коррекцию химиотерапии и позволяет прогнозировать исход заболевания в целом.

В основе оптимизации лечения ОЛЛ лежит скрупулезный анализ предшествующего опыта и результатов текущих протоколов, что позволяет определить оптимальные терапевтические элементы, приводящие к росту показателей выживаемости, снижению токсичности и нежелательных эффектов. Настоящая научная работа представляет собой первый анализ опыта применения протокола ALL IC-BFM 2009 в условиях отделения химиотерапии гемобластозов НИИ детской онкологии и гематологии имени академика Л.А. Дурнова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Исследование было проведено на большом клиническом материале (136 детей в возрасте от 1 до 18 лет с впервые установленным диагнозом ОЛЛ) за период наблюдения, превышающий 10 лет (с 26.01.2010 г. по 01.12.2022 г.), поэтому полученные результаты являются актуальными и вызывают живой интерес у сообщества, изучающего ОЛЛ у детей.

Токсичность химиотерапии ограничивает дальнейшую эскалацию доз цитостатических агентов и требует применения корректных и эффективных программ сопроводительного лечения, которые способствуют уменьшению тяжести осложнений, влияют на переносимость протокола, результаты лечения и исход заболевания. Данные об осложнениях проводимой химиотерапии крайне важны для полноценного понимания эффективности терапии по протоколу ALL IC-BFM 2009, поскольку они иллюстрируют баланс между эффективностью и токсичностью и определяют терапевтический диапазон практического применения протокола ALL IC-BFM 2009 для лечения ОЛЛ у детей. Все вышеизложенное определяет своевременность и актуальность диссертационной работы Коркиной Ю.С. «Оценка эффективности и токсичности терапии острого лимфобластного лейкоза по протоколу ALL IC-BFM 2009».

Научная новизна

Научная новизна диссертационной работы Коркиной Ю.С. не вызывает сомнений. Впервые в РФ на большом клиническом материале автором представлены результаты оценки роли МОБ в качестве риск-стратифицирующего и прогностического фактора в лечении детей с ОЛЛ по протоколу ALL IC-BFM 2009, проанализирована эффективность терапии, выраженная в показателях выживаемости, и проведен сравнительный анализ выживаемости в зависимости от ответа на 8, 15 и 33 дни терапии, группы риска и иммунологического варианта.

Полученные в ходе данного исследования результаты терапии установили отсутствие статистически значимой разницы в показателях выживаемости у пациентов с В-линейным ОЛЛ по сравнению с Т-ОЛЛ. Это демонстрирует тенденцию к улучшению исходов у больных с Т-ОЛЛ при применении терапии в соответствии с протоколом ALL IC-BFM 2009. В работе тщательным образом описана токсичность на всех этапах лечения по протоколу ALL IC-BFM 2009 в соответствии со шкалой токсичности CTCAE 5.0 с учетом клинических и лабораторных критериев. Показана приемлемая токсичность протокола при условии обеспечения адекватного сопроводительного лечения, рекомендуемого протоколом ALL IC-BFM 2009, что позволило минимизировать показатель токсической летальности до 0,74% на этапе индукции и 1,5% на этапе постиндукционной терапии.

Достоверность полученных результатов, обоснованность выводов и практических рекомендаций

Диссертационная работа Коркиной Ю.С. основана на достаточном по объему клиническом материале, включающем результаты лечения 136 детей с впервые диагностированным ОЛЛ. Представленный объем материала и его качество являются достаточными для решения поставленных задач, обеспечивают достоверность результатов исследования, сформулированных выводов и практических рекомендаций. Статистическая обработка материала проведена с использованием современного статистического пакета IBM SPSS Statistics 20.0.

Высокий уровень проведения исследования и изложения полученных данных дает основание считать результаты, представленные Коркиной Ю.С., достоверными. Выполненная диссертационная работа дает ответы на многие важные практические вопросы современного лечения ОЛЛ у детей.

Научно-практическая значимость и внедрение результатов исследования

Результаты диссертационной работы Коркиной Ю.С. позволяют улучшить результаты лечения ОЛЛ у детей за счет применения риск-адаптированного протокола ALL IC-BFM 2009. Доказано, что в данной программе ведущим стратифицирующим критерием является показатель МОБ на 15 и 33 дни от начала индукционной терапии. На основании оценки МОБ выделены группы больных, которым показана более ранняя интенсификация лечения, а также пациенты, которым возможна деэскалация терапии и снижение суммарной токсичности лечения. Помимо определения важности уровня МОБ, подведены итоги терапии пациентов по протоколу ALL IC-BFM 2009 с учетом комплексного подхода, включающего данные клинической картины, результаты инициальных инструментально-лабораторных исследований, ответ на лечение. Полученные результаты доказывают целесообразность внедрения в рутинную клиническую практику оценку уровня МОБ методом ПЦМ для увеличения выживаемости детей с первичным ОЛЛ.

Данные о наиболее часто встречающихся осложнениях и их степени тяжести на каждом этапе лечения протокола ALL IC-BFM 2009 позволяют прогнозировать проявления токсичности и своевременно проводить сопроводительную терапию. Показана важнейшая роль лекарственного мониторинга в минимизации токсических эффектов терапии высокодозным метотрексатом.

Всесторонний анализ проведенного исследования демонстрирует, что протокол ALL IC-BFM 2009 представляет собой эффективную программу лечения ОЛЛ у детей при ее использовании в условиях специализированного отделения, оснащенного клиническими и лабораторными возможностями проведения и мониторинга терапии при использовании современной стратегии сопроводительной терапии.

Практические рекомендации диссертационного исследования Коркиной Ю.С. внедрены в клиническую практику НИИ детской онкологии и гематологии имени академика Л.А. Дурнова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина» Минздрава России, в педагогическом процессе кафедры детской онкологии имени академика Л.А. Дурнова ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России.

Структура и содержание диссертации

Диссертационная работа изложена в традиционном виде на 161 странице машинописного текста и состоит из введения, четырех глав (обзор литературы, материалы и методы исследования, клинко-иммунологические особенности и результаты лечения, токсичность терапии), выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, списка

литературы, приложения. Литературный указатель включает 75 источников. Диссертация содержит 30 рисунков и 35 таблиц.

Во введении автор излагает общее состояние темы исследования, определяет степень разработанности проблемы, цель и задачи диссертационного исследования, научную новизну, теоретическую и практическую значимость работы, положения, выносимые на защиту, степень достоверности и апробацию результатов, обосновывая необходимость своих исследований.

В первой главе «*Современные подходы к лечению острого лимфобластного лейкоза у детей (Обзор литературы)*» подробно освещены современные данные об этиологии ОЛЛ, иммунологических и цитогенетических особенностях ОЛЛ как риск-стратифицирующих факторах, история развития протоколов терапии и токсичность современных программ лечения. Важным разделом обзора являются приведенные данные по оценке МОБ, способах ее определения. Представляя различные лечебные подходы, автор также выделяет имеющиеся проблемы, требующие решения и обосновывающие проведенное исследование.

Во второй главе «*Материалы и методы*» представлена общая характеристика включенных в исследование пациентов, основные методы исследования, описаны принципы стратификации больных на группы риска и терапевтические элементы протокола ALL IC-BFM 2009, критерии оценки эффективности, принципы статистической обработки полученных данных.

В третьей главе «*Клинико-иммунологические особенности и результаты лечения детей с острым лимфобластным лейкозом по протоколу ALL IC-BFM 2009*» приводится подробная информация о клинических особенностях течения ОЛЛ, частоте встречаемости Т- и В-линейного-ОЛЛ, распределении цитогенетических aberrаций в группе обследованных больных, результаты оценки эффективности терапии по морфологическому и иммунологическому ответу, в том числе в зависимости от иммунологического варианта, итоговое распределение пациентов по группам риска. Проведен детальный анализ показателей выживаемости как для общей группы больных, так и для отдельных подгрупп пациентов: в зависимости от группы риска, иммунологического варианта, ответа на 8, 15 и 33 дни инициальной терапии. Автор подробно излагает и обобщает причины неблагоприятных событий и исходов терапии.

Четвертая глава «*Токсичность терапии острого лимфобластного лейкоза у детей по протоколу ALL IC-BFM 2009*» посвящена тщательному и детальному изучению проявлений осложнений на протяжении всей терапии по данному протоколу. Глава

разделена на подразделы, соответствующие каждому этапу полихимиотерапии. Представлена полная информация о токсичности в соответствии со шкалой СТCAE 5.0. В данной части диссертационной работы также приведен сравнительный анализ частоты и степени тяжести проявлений в зависимости от иммунологического варианта ОЛЛ и группы риска, всесторонне охарактеризована токсичность протокола ALL IC-BFM 2009. Помимо данных об осложнениях, в главе представлены основные сведения о рекомендуемой сопроводительной терапии и лекарственном мониторинге.

В «Заключении» автором суммируются, сопоставляются и обобщаются полученные в ходе диссертационного исследования данные. Выводы соответствуют поставленным целям и задачам исследования, отображают основные положения научной новизны исследования. Практические рекомендации четко сформулированы, обоснованы и логично вытекают из результатов собственных исследований автора и полностью отражают суть поставленных задач.

Замечания по диссертационной работе

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

1. Представление данных о результатах терапии (индукционная летальность, первичная рефрактерность, количество больных, достигших ремиссии, рецидивы, постиндукционная летальность, потерянные из-под наблюдения, больные в полной продолжительной ремиссии) в виде таблицы для общей группы и по группам риска было бы более наглядным для систематизации и восприятия данных.

2. Принимая во внимание значение аспарагиназы для лечения ОЛЛ у детей и высокую кратность ее введения на протоколе ALL IC-BFM 2009, представляет интерес информация о количестве пациентов, получавших в связи с токсичностью альтернативные препараты аспарагиназы (онкаспар, эрвиназа), а также количестве пациентов, которым удалось провести полную программу введения аспарагиназы.

В порядке научной дискуссии хотелось бы обсудить следующие вопросы:

- Оказал ли влияние на результаты терапии неполный охват цитогенетическим исследованием первичных пациентов (42,6%)?
- Считаете ли Вы возможным в перспективе снижение доли пациентов, получающих лучевую терапию на ЦНС за счет увеличения кратности люмбальных пункций на этапе инициальной терапии, замены интратекальной терапии метотрексатом на введение триплетов, а также повышения возраста пациентов для проведения краниального облучения (старше 2 лет)?

- Предполагается ли в дальнейшем использовать ответ на циторедуктивную профазу глюкокортикостероидами в качестве критерия стратификации в группу высокого риска, учитывая полученные результаты об отсутствии статистически значимого влияния ответа на преднизолон на день 8 индукции на показатели выживаемости?

Заключение

Диссертация Коркиной Юлии Сергеевны «Оценка эффективности и токсичности терапии острого лимфобластного лейкоза по протоколу ALL IC-BFM 2009» является законченным и самостоятельным научно-квалификационным трудом. Работа выполнена на высоком уровне, которому соответствует современность методов исследования и решение актуальной научной задачи для детской онкологии – определение эффективности и токсичности протокола ALL IC-BFM 2009 для лечения впервые диагностированного острого лимфобластного лейкоза у детей с учетом уровня МОБ при стратификации пациентов на группы риска.

Диссертационная работа Коркиной Ю.С. 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 проделанной работы Коркина Ю.С. заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

Заведующая онкологическим отделением

СПб ГБУЗ «ДГМКСЦВМТ» (Детская городская больница №1),

Главный детский гематолог Санкт-Петербурга,

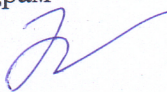
Доктор медицинских наук  Бойченко Эльмира Госмановна

«14» августа 2023 года

Подпись д.м.н Бойченко Э.Г. заверяю

Заместитель главного врача по кадрам

СПб ГБУЗ «ДГМКСЦВМТ»



Максимова Вероника Вадимовна

Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения "Детский городской многопрофильный клинический специализированный центр высоких медицинских технологий" (Детская городская больница №1) 198205, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Авангардная, д. 14, лит. А., тел.: +7 (812) 217-21-21, email: db1@zdrav.spb.ru

