

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по научной работе ФГБОУ ВО
«Первый Санкт-Петербургский
государственный медицинский
университет имени акад. И.П. Павлова»

Министерства здравоохранения
Российской Федерации
академик РАН, д.м.н., профессор

Ю. С. Полушин
2023 года



ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

**о научно-практической значимости диссертации Коркиной Юлии Сергеевны
«Оценка эффективности и токсичности терапии острого лимфобластного
лейкоза по протоколу ALL IC-BFM 2009», 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 десятилетия в лечении острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) у детей произошли кардинальные изменения в терапевтических подходах и методах оценки их эффективности: появилась риск-адаптированная полихимиотерапия (ПХТ), внедрены в практику новые лекарственные препараты (новые формы L-аспарагиназы, ингибиторы тирозинкиназ, моно- и биклональные антитела), оптимизируются показания к лучевой терапии. Ключевым изменением в оценке ответа на лечение стало определение уровня минимальной остаточной болезни (МОБ), которая указывает на количество остаточных злокачественных клеток в ходе проведения ПХТ. В протоколе ALL IC-BFM 2009 МОБ оценивается на 15 и 33 дни фазы индукции ремиссии и используется для стратификации пациентов по группам риска развития рецидива. Уровень МОБ определяет наличие или отсутствие иммунологической ремиссии. Помимо этого, на

основании значения МОБ в контрольные дни терапии возможно прогнозировать исходы заболевания.

Показатель МОБ в сочетании с новыми данными о цитогенетических особенностях бластных клеток (например, гиподиплоидный набор хромосом) впервые стали использоваться в качестве стратифицирующих критериев именно в протоколе ALL IC-BFM 2009, в связи с чем, очень важно оценить эффективность нового стратифицирующего подхода и показатели выживаемости у детей с ОЛЛ. Однако, главное ограничение применения любого протокола терапии ОЛЛ - токсичность, проявления которой затрагивают все системы организма в той или иной степени. Оценка токсичности и тяжелых побочных эффектов ПХТ позволяет понять возможность воспроизведения протокола лечения, а также прогнозировать и своевременно предупреждать развитие осложнений в течение всей терапии.

Диссертационная работа Коркиной Юлии Сергеевны посвящена определению роли МОБ в лечении пациентов с ОЛЛ по протоколу ALL IC-BFM 2009 и оценке эффективности данной программы посредством анализа показателей выживаемости не только у общего количества исследуемой группы пациентов, но и в зависимости от иммунологического подварианта ОЛЛ, группы риска, ответа на терапию на 8, 15 и 33 дни. В работе достаточное внимание уделено определению токсичности протокола ALL IC-BFM 2009, что дополняет понимание о возможности проведения терапии по указанному протоколу.

Связь выполненной работы с планами соответствующих отраслей науки

Диссертация Коркиной Ю.С. посвящена эффективности и токсичности лечения ОЛЛ у детей по одному из ведущих протоколов - ALL IC-BFM 2009. Научно-квалификационная работа выполнена по плану научно-исследовательской работы кафедры детской онкологии имени академика Л.А. Дурнова федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения

Российской Федерации (ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России) 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).

Проведение исследования было одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (протокол №1 от 18 января 2022 года).

Новизна исследования, полученных выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Диссертационная работа Коркиной Ю.С. отличается научной новизной, которая заключается во впервые доказанной роли МОБ в качестве ведущего критерия стратификации больных ОЛЛ на 15 день лечения по протоколу ALL IC-BFM 2009. Уровень МОБ позволил более точно выделить прогностические группы риска и выбрать оптимальную по интенсивности и эффективности ветвь протокола противоопухолевого лечения. Помимо этого, определено, что уровень МОБ на 33 день лечения является предиктором исхода заболевания и коррелирует с показателями выживаемости, которые посчитаны как для общей группы пациентов, так и в зависимости от линейной принадлежности ОЛЛ, ответа на терапию в фиксированные дни протокола. Так показатель общей выживаемости составил $91,2 \pm 2,4\%$, бессобытийной — $82,4 \pm 3,3\%$ и безрецидивной — $88,6 \pm 2,8\%$, что соответствует мировым тенденциям в лечении ОЛЛ у детей. Результаты выживаемости детей, получавших терапию по протоколу ALL IC-BFM 2009, представлены в России и мире впервые, поскольку международные кооперированные группы, использующие протокол ALL IC-BFM 2009, к настоящему времени не представили свои результаты. Полученные в ходе выполнения диссертационной работы данные, являются новыми, актуальными и значимыми для отечественной и мировой детской онкологии.

Проведенная работа по анализу токсичности протокола ALL IC-BFM 2009 для каждого этапа терапии, а также сравнение степени выраженности токсических

проявлений в зависимости от иммунологического подварианта ОЛЛ и группы риска, позволяет прогнозировать развитие осложнений и доказывает важность и необходимость использования современной сопроводительной терапии, подробно представленной в протоколе ALL IC-BFM 2009. Данный анализ актуален как для пациентов группы стандартного и среднего риска, так и высокого, поскольку у детей с ОЛЛ, получающих «блоковую» ПХТ отмечается наиболее тяжелое течение побочных эффектов цитостатической терапии: у 100% детей регистрируется гематологическая токсичность IV степени, гепатотоксичность III–IV степени, инфекционный синдром III–IV степени.

Достоверность выводов и результатов исследования

Диссертационная работа выполнена на основании анализа клинических данных большого числа пациентов (136 детей с первично установленным ОЛЛ) за длительный период наблюдения (более 10 лет). Данная выборка является репрезентативной, достаточной для определения роли МОБ, анализа выживаемости и токсичности. Выводы, практические рекомендации сформулированы четко и соответствуют содержанию диссертационной работы, ее целям и задачам. Использование адекватных методов статистической обработки данных (IBM SPSS Statistics 5.0) свидетельствует о достоверности полученных результатов.

Значимость полученных результатов для науки и практики

Значимость полученных результатов, выводов, положений и практических рекомендаций очевидна: полученные новые данные характеризуют важность ключевых аспектов лечения – оценки МОБ у детей с ОЛЛ по протоколу ALL IC-BFM 2009, определяют эффективность и приемлемую токсичность данной терапии. Данные о выживаемости пациентов, а также сравнительный анализ по группам риска, в зависимости от иммунологического подварианта ОЛЛ, 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 Коркиной Ю.С. представляют интерес для специалистов в области детской онкологии, гематологии, педиатрии, онкологии. Материалы диссертации внедрены в образовательный процесс и используются в программах обучения ординаторов, аспирантов на кафедре детской онкологии имени академика Л.А. Дурнова федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, а также в практику 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 онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Личный вклад автора

Автором лично или при непосредственном участии выполнена вся диссертация, подготовлены к публикации статьи по теме проведенной работы, оформлена рукопись и автореферат.

Общая характеристика диссертационной работы

Диссертационная работа характеризуется внутренним единством, логической последовательностью изложения, обоснованным выбором цели и задач исследования. Диссертация изложена по традиционному плану, состоит из введения, 4 глав (обзор литературы, материалы и методы, оценка эффективности терапии, оценка токсичности протокола), заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, списка литературы, приложений А и Б. Диссертация состоит из 164 страниц машинописного текста, содержит 30 таблиц

и 30 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 состоит из 5 разделов, включающих актуальные данные об этиологии ОЛЛ, иммунологические и цитогенетические особенности, историю развития лечения ОЛЛ, данные о МОБ и токсичности терапии. В главе «Материалы и методы» описаны характеристики объекта исследования, методы, полностью и развернуто приведен протокол лечения с критериями стратификации, данные об оценке токсичности, приведены принципы статистической обработки результатов. В главе, описывающей эффективность протокола ALL IC-BFM 2009, данные выживаемости изложены полностью. Обращает на себя внимание тщательный сравнительный анализ показателей общей, безрецидивной и бессобытийной выживаемости в зависимости от всех критериев ответа на 8, 15 и 33 дни терапии, позволяющий в полной мере оценить важность и необходимость стратификационных факторов, их прогностическое значение, а также общую эффективность лечения ОЛЛ по данному протоколу. Глава, посвященная анализу токсичности протокола ALL IC-BFM 2009, включает данные о побочных эффектах на каждом этапе терапии, что определяет необходимость проведения современной сопроводительной терапии и позволяет прогнозировать развитие осложнений на каждом этапе протокола. В «Заключении» приведены обобщающие данные диссертационной работы, в «Выводах» отражены основные результаты. Список литературы включает 77 источников, из них 21 отечественных и 56 зарубежных. В приложении А приводится таблица с критериями шкалы токсичности CTCAE 5.0, приложении Б – подробные данные о лабораторных, инструментальных и

клинических признаках токсичности на каждом этапе протокола ALL IC-BFM 2009.

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

По материалам диссертации опубликованы 7 печатных работ, в том числе 5 статей в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки РФ. О результатах исследования было доложено на российских конференциях.

Замечания по диссертации

Существенных замечаний по диссертационной работе не выявлено.

Заключение

Диссертационная работа Коркиной Юлии Сергеевны «Оценка эффективности и токсичности терапии острого лимфобластного лейкоза у детей по протоколу ALL IC-BFM 2009» является законченным самостоятельным научным трудом, в котором на основании проведенных автором исследований решена важная задача для развития детской онкологии – определена эффективность и токсичность лечения ОЛЛ у детей по протоколу ALL IC-BFM 2009, в котором ключевая роль в оценке ответа отведена МОБ. По своей актуальности, современному методологическому уровню, научной новизне и практической значимости полученных результатов диссертация Коркиной Ю.С. соответствует всем 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), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор, Коркина Юлия Сергеевна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.6 Онкология, лучевая терапия.

Отзыв обсужден и одобрен на заседании кафедры гематологии, трансфузиологии и трансплантологии с курсом детской онкологии имени

профессор Б.В.Афанасьева, научной конференции Научно-исследовательского института детской онкологии, гематологии и трансплантологии имени 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 (Протокол № 2023/08 — 13___от «28»сентября 2023 г.).

Заместитель директора по трансплантации – врач-гематолог
клиники научно-исследовательского института
детской онкологии, гематологии и
трансплантологии им. Р.М. Горбачевой,
профессор кафедры гематологии, трансфузиологии и
трансплантологии с курсом детской онкологии
факультета послевузовского образования
имени профессора Б.В.Афанасьева
ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им.акад. И.П. Павлова»

Минздрава России
д.м.н., профессор

Л.С.Зубаровская

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

Тел.:8 (812)338-68-95. Сайт: <http://www.lspbgmu.ru>, E-mail: info@lspbgmu.ru

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации 197022, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д.6-8, тел.: +7(812) 338 6265, email: bmt-director@lspbgmu.ru
сайт: <https://www.lspbgmu.ru/universitet/>



Подпись руки заверяю: Зубаровская Л.С.
Секретарь по кадрам: В.В. Показанова
" _____ 20 г.