

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА
на диссертацию Калашниковой Ольги Борисовны
«Последовательность линий терапии и прогноз
хронического лимфолейкоза», представленную к защите
на соискание ученой степени кандидата медицинских наук
по специальности 3.1.28. – гематология и переливание крови

Актуальность темы исследования

За последние десятилетия в терапии ХЛЛ произошел значительный прогресс. Иммунохимиотерапия, которая в настоящее время является основной лечения большинства пациентов позволяет добиваться качественных и длительных ремиссий. Более того, у части больных иммунохимиотерапия приводит к функциональному излечению. Иммунохимиотерапевтические режимы хорошо изучены в рамках клинических исследований, но их эффективность и безопасность в реальной клинической практике остается недостаточно изученной. Проведение комбинированных иммунохимиотерапевтических режимов сопряжено с высоким риском развития глубокой нейтропении и инфекционных осложнений, особенно в группе пожилых пациентов. В отсутствии терапевтической альтернативы используются различные модификации режимов FCR и BR с вынужденным снижением интенсивности доз. Влияние на клинический прогноз невыполнения запланированного объема фиксированных по длительности режимов терапии первой линии ХЛЛ косвенно подтверждается рядом исследований, однако работ, детализирующих значимость этого фактора в отношении показателей выживаемости на сегодняшний день не представлено. Оптимизация применения флуударабин- и бендамустин-содержащих режимов является актуальной задачей современной гематологии в России. Более того, в каждом географическом регионе есть своя специфика и данные о применении иммунохимиотерапевтических режимов в Европе и США не могут быть однозначно экстраполированы на Россию. В Российской печати нет достоверных данных по пропорциям пациентов, получающих вторую и последующие линии терапии ХЛЛ, что принципиально важно для всех фармакоэкономических исследований. Отсутствуют данные по зависимости между числом циклов FCR и выживаемостью, нет информации о переносимости режима FCR в реальной практике без селекции в клинические исследования, лимитированы данные по анализу эффективности алкилирующих препаратов в комбинации с моноклональными антителами, а также режима R-CHOP, ограничены данные по прогностическому значению клинических и генетических маркеров прогноза. Таким образом, объективных данных о

том, достигнут ли прогресс, демонстрируемый в клинических исследованиях, в реальной клинической практике в РФ.

Биологические факторы, такие как мутационный статус генов вариабельной области тяжелой цепи иммуноглобулина и статус гена *TP53*, являются предикторами ответа, определяющими выбор варианта лекарственной терапии. Значительно меньше, применительно к иммунохимиотерапии изучена роль комплексного кариотипа. Данные о влиянии комплексного кариотипа на эффективность проводимой терапии и клинический прогноз при ХЛЛ противоречивы. Этот фактор не включен в современные прогностические модели и алгоритмы выбора варианта лечения. С учетом наличия данных о значимости количества генетических альтераций при ХЛЛ является актуальной детализированная оценка влияния комплексного кариотипа на прогноз ХЛЛ, в т.ч. в контексте клональной эволюции и числа проведенных линий терапии.

Тем самым актуальность вопросов, решаемых Ольгой Борисовной Калашниковой в своей научной работе, является несомненной. Изучение прогностической ценности таких параметров как выполнение запланированного объема лечения, оценка эффективности режимов терапии, применяемых в реальной практике, влияние на их эффективность клинических и биологических факторов, а также отсутствие информации, характеризующей генетический профиль заболевания перед каждой линией терапии, будет способствовать тактической и стратегической оптимизации терапии пациентов с ХЛЛ.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций

Достоверность результатов проведенного исследования определяется использованием современных методов сбора и обработки исходной информации, репрезентативным объемом выборки включенных в исследование пациентов (409 пациентов с ХЛЛ, получавших лекарственную терапию), применением информативных и адекватных поставленным задачам методик исследования, обработкой полученных результатов с применением параметрических и непараметрических методов статистики. Выводы диссертации обоснованы и логически вытекают из полученных результатов. Положения, выносимые на защиту, соответствуют тематике проведенных исследований, резюмируют и адекватно отражают каждый раздел работы. Выводы, также, соответствуют полученным результатам.

Научная новизна исследования

Впервые по результатам статистической обработки данных значительного числа клинических наблюдений и при длительной медиане наблюдения произведена оценка эффективности различных режимов терапии ХЛЛ, последовательно применяемых в условиях реальной клинической практики в РФ. Впервые проанализировано влияние на клинический прогноз фактически выполненного объема лечения для фиксированных по длительности иммунохимиотерапевтических режимов. Показано отрицательное прогностическое значение комплексного кариотипа высокого риска (определенного как 3–4 структурных и/или количественных поломок, одной из которых является del17p, или ≥ 5 структурных и/или количественных поломок независимо от статуса гена TP53) на всех этапах терапии ХЛЛ как для беспрогрессивной, так и для общей выживаемости. Впервые показано отрицательное влияние отсутствия прогностической информации о генетическом профиле заболевания на общую выживаемость пациентов с ХЛЛ.

Практическая значимость исследования

В ходе исследования показана целесообразность проведения не менее четырех циклов FCR в первой линии терапии. Определены оптимальные сроки назначения таргетных агентов на последовательных этапах терапии ХЛЛ. Выявлены клинические и биологические факторы риска неблагоприятного исхода ХЛЛ. Выделены наиболее значимые биологические маркеры, ухудшающие прогноз выживаемости ХЛЛ в первой и последующих линиях терапии. Продемонстрирована необходимость расширения объема обследования пациентов с ХЛЛ (обязательное выполнение стандартного цитогенетического исследования) перед каждой планируемой линией терапии.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационного исследования

Результаты и выводы диссертационного исследования Ольги Борисовны Калашниковой могут быть использованы в учреждениях здравоохранения, в которых выполняется наблюдение и лечение пациентов с ХЛЛ, в образовательных учреждениях высшего образования и при последипломном образовании врачей. Результаты исследования уже внедрены в практическую работу в практическую и научно-исследовательскую работу кафедры гематологии, трансфузиологии и трансплантологии с курсом детской онкологии факультета послевузовского образования им. профессора Б.В. Афанасьева, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова МЗ РФ и НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, а также в практическую

работу СПб ГБУЗ «Городская клиническая больница № 31», ГБУЗ «Ленинградская областная клиническая больница».

Оценка структуры и содержания диссертации

Диссертация изложена на 180 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, главы, посвященной характеристике исследуемых групп и методам исследований, трех глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, перспектив разработки темы и списка литературы. Работа иллюстрирована 26 рисунками и 14 таблицами, которые полной мере и с большой наглядностью отражают результаты исследований. Библиография включает 306 литературных источников, из которых 19 отечественных и 287 зарубежных. Особого внимания заслуживает такая особенность диссертационной работы, выполненной Ольгой Борисовной, как значительно количество больных, получающих терапию по поводу ХЛЛ, а именно 409.

В введении автор развернуто и убедительно обосновывает актуальность разрабатываемой им проблемы и целесообразность выполненной научно-исследовательской работы, четко формулирует цель диссертации и ставит задачи, которые в полной мере позволяют раскрыть поставленную цель.

В обзоре литературы, автор дает историческую справку развитии терапии ХЛЛ, резюмирует опыт применения иммунохимиотерапевтических режимов FCR и BR, разбирает результаты всех основных клинических исследований, обозначает все клинические и биологические преимущества и недостатки иммунохимиотерапии. В отдельной главе, посвященной таргетным препаратам, ингибиторам брутонтирозинкиназы и BCL2, кратко охарактеризованы механизмы действия, приведены результаты основных клинических исследований. В разделах, посвященных оценке прогноза, автор фокусируется на генетических маркерах, подробно разбирает цитогенетические нарушения, как с точки зрения биологии, так и с точки зрения предиктивного и прогностического значения. В главе «Современная терапия хронического лимфолейкоза» автор подробно разбирает текущую практику терапии ХЛЛ на основании зарубежных и российских рекомендаций, фокусируясь на рекомендуемых исследованиях и выборе терапии и выделяя неразрешенные вопросы. Большая глава посвящена применению иммунохимиотерапевтических режимов в условиях реальной практики. Автор хорошо демонстрирует тезис о том, что выборка пациентов в клинических исследованиях не репрезентативно отражает генеральную совокупность, что определяет необходимость больших постмаркетинговых исследований. В части обзора, посвященной рецидивам ХЛЛ,

Говоря в целом, обзор структурирован, каждый раздел заканчивается кратким резюме, выделяются спорные и неразрешенные вопросы, что позволяет автору еще раз корректно обосновать необходимость выполненной научной работы. Обзор литературы можно рекомендовать к изданию в качестве самостоятельного учебного пособия.

Во второй главе подробно охарактеризованы группы больных, включенных в исследование. Описаны варианты терапии первой и последующих линий, приведены подробные характеристики анализируемых подгрупп пациентов. Особо следует отметить ту часть главы, в которой описаны методы статистической обработки, использованные автором. Их объем и характер свидетельствует об использовании автором современных подходов к анализу результатов проведенного исследования с целью получения достоверных результатов.

Анализу результатов собственного исследования посвящены 3–5 главы.

Основными результатами исследования стали следующие положения. Во-первых, демонстрация того, что дозоредуцированная и паллиативная терапия значительно сокращает срок ремиссии, по сравнению с 4–6 циклами FCR. Выборка пациентов, получавших паллиативное лечение значимо отличалась от группы пациентов, получавших FCR, что неизбежно в ретроспективном анализе. Тем не менее, это положение подчеркивает значение адекватности выбранной терапии. Во-вторых, для обеспечения наилучшей беспрогрессивной выживаемости в первой линии терапии критично проведение не менее 4 циклов терапии режимом FCR. Это положение определяет цель терапии. Необоснованное прекращение терапии раньше срока будет приводить к более раннему рецидиву. Интересно, что невыполнение запланированного объема терапии неинтенсивными и паллиативными режимами не имело прогностической значимости для беспрогрессивной выживаемости. В-третьих, в исследовании показано улучшение беспрогрессивной выживаемости при назначении таргетных агентов для терапии первого рецидива ХЛЛ независимо от его сроков и наличия факторов генетического риска, тогда как лечение стандартными режимами ассоциировано с увеличением риска летальности пациентов с прогрессированием ХЛЛ.

Анализируя прогностические факторы, автор показывает достоверное влияние на беспрогрессивную выживаемость времени от постановки диагноза до начала лечения < 12 месяцев, а также наличия цитопении перед началом терапии. Последний показатель не имел существенного значения в клинических исследованиях. Вариант ХЛЛ без мутаций генов IGHV показал негативное влияние только на время до прогрессирования при проведении иммунохимиотерапии в первой линии. Имели значение, также del17p вне

комплексного кариотипа, а также комплексный кариотип (3–4 aberrации с del17p или ≥ 5 aberrаций независимо от статуса TP53).

При анализе факторов, влияющих на прогноз общей выживаемости при рецидивах и прогрессировании ХЛЛ выявлено **негативное влияние del17p вне комплексного кариотипа** и комплексный кариотип.

В заключительной главе Ольга Борисовна представила совокупный анализ собственных данных в сопоставлении с данными литературы. Выводы диссертационной работы полностью отвечают на поставленные задачи, непосредственно вытекают из материалов диссертации и подтверждены фактическим материалом. Положения, выносимые на защиту, соответствуют цели и задачам. Практические рекомендации логично вытекают из результатов выполненной научной работы и несомненно будут востребованы специалистами, занимающимися вопросами терапии ХЛЛ.

Личный вклад автора не вызывает сомнений. Работа изложена хорошим литературным языком, удобна для восприятия, представление материала логично и одна глава закономерно переходит в другую. Иллюстративный материал нагляден и корректно отражает соответствующее положение в тексте.

Вопросов и принципиальных замечаний, влияющих на общую положительную оценку диссертации Калашниковой О.Б. нет.

Соответствие содержания автореферата основным идеям и выводам диссертации.

Автореферат соответствует содержанию диссертации, в нем достаточно полно отражены основные разделы работы, результаты и выводы.

Полнота изложения диссертации в научной печати

Основные положения диссертации опубликованы в 5 печатных работах, включая 2 статьи в журналах, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки РФ. Опубликованы клинические протоколы в соавторстве в книге «Программное лечение заболеваний системы крови «Сборник алгоритмов диагностики и протоколов лечения заболеваний системы крови» под редакцией академика РАН Савченко В.Г.

Основные положения выполненной работы доложены и обсуждены на конференциях различного уровня (городских, межрегиональных, всероссийских, международных).

Заключение

Диссертационная работа Калашниковой Ольги Борисовны «Последовательность линий терапии и прогноз хронического лимфолейкоза», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании результатов выполненных исследований, решена принципиальная для гематологии проблема, а именно: выделены ключевые факторы, оказывающие влияние на эффективность различных вариантов терапии ХЛЛ, что имеет существенное значение для клинической гематологии.

По своей актуальности, методическому уровню, объему исследований, научной новизне и практической значимости диссертационная работа Калашниковой О.Б., выполненная при научном руководстве доктором медицинских наук, профессором И.С. Моисеевым, полностью соответствует требованиям пункта 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением правительства РФ №842 от 24.09.2013 г. в редакции от 11 сентября 2021 г., предъявляемых к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности: 3.1.28. — гематология и переливание крови.

Официальный оппонент

Заведующий дневным стационаром
гематологии, онкологии и химиотерапии
ГБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина ДЗМ»
д.м.н., профессор



Е.А. Никитин

Подпись д.м.н., профессора Никитина Евгения Александровича заверяю

Заместитель главного врача по кадрам
ГБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина ДЗМ»

Н.А. Брызгалова

«22 июль 2023 г.



Контактные данные:

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская клиническая больница имени С.П.Боткина» Департамента здравоохранения г. Москвы
125284, г. Москва, 2-й Боткинский пр., д.5, к. 17
Тел.+7(499)490-03-03, www.botkinmoscow.ru