

«УТВЕРДЖДАЮ»

Директор ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина»

Минздрава России,

д.м.н., профессор, академик РАН, Стилиди И.С.

2023г.

**ОТЗЫВ**

ведущей организации на диссертационную работу Калашниковой Ольги Борисовны на тему: «Последовательность линий терапии и прогноз хронического лимфолейкоза», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности

**3.1.28. Гематология и переливание крови.**

Актуальность темы. Хронический лимфолейкоз (ХЛЛ) занимает лидирующее место в структуре лейкозов взрослых и представляет собой уникальный вариант онкологического заболевания, при котором подавляющее большинство пациентов на момент постановки диагноза не имеют симптомов и не требуют незамедлительного лечения. Тем не менее, большинство пациентов ожидает прогрессирование заболевания, и, в соответствии с критериями показаний к терапии, им понадобится лечение, хотя и в разное время от момента установления диагноза. Благодаря широкому внедрению комбинированных иммунохимиотерапевтических режимов за последние два десятилетия прогноз пациентов с ХЛЛ значительно улучшился. Однако возможности лечения пациентов с высоким цитогенетическим риском, а также при рецидиве ХЛЛ были ограничены, а результаты терапии второй и последующих линий неудовлетворительны. Этот сценарий изменился с внедрением в клиническую практику таргетных агентов — ингибиторов тирозинкиназы Брутона и блокатора BCL2. Но, несмотря на все последние достижения, ХЛЛ остается неизлечимой болезнью для абсолютного

большинства пациентов. Поэтому решение задач по стратификации риска пациентов и определение оптимальных сроков назначения режимов на основе таргетных агентов имеют ключевое значение для практического здравоохранения.

Работа выполнена на большом клиническом материале - среди 1012 пациентов, наблюдавшихся в ПСПбГМУ им. Павлова, проведен анализ 409 случаев, строго последовательно получавших терапию первой линии, и 180 пациентов, которым проводилось лекарственное лечение рецидивов ХЛЛ. Размер выборки достаточен для формулировки достоверных и обоснованных выводов. Несмотря на полностью ретроспективный анализ, в работе отражен опыт современных подходов к терапии ХЛЛ в условиях реальной клинической практики, что позволяет транслировать результаты исследования на более широкую группу пациентов.

Научная новизна основных выводов и результатов диссертационной работы состоит в определении преимуществ и недостатков существующих лекарственных методов лечения ХЛЛ. Проанализирована эффективность как химио- и иммунохимиотерапевтических режимов, так и таргетных агентов в последовательно назначаемых линиях терапии.

Особое внимание в работе удалено прогностической значимости параметров цитогенетического риска. В клинических рекомендациях, актуальных на момент проведения работы, первостепенным для выбора оптимальной тактики является определение статуса гена *TP53*. Однако, в большинстве исследований, прогностическое значение делеции и мутаций гена *TP53* не рассматривается отдельно от комплексного кариотипа, поскольку последний не является обязательным к исследованию и определяется как 3 и более структурные или количественные поломки по аналогии с другими гемобластозами. При этом ряд работ демонстрирует противоречивые данные относительно прогностической значимости комплексного кариотипа при ХЛЛ. Автор в диссертационной работе показывает негативное влияние комплексного

кариотипа, определяемого как 3–4 структурные или количественные аберрации, одной из которых является ~~del17p~~ или 5 и более аберраций независимо от статуса гена *TP53*, на параметры выживаемости пациентов на всех этапах течения заболевания. Немаловажным результатом является также выявление отрицательного прогностического значения отсутствия достаточной информации о генетическом профиле ХЛЛ, что является крайне актуальной проблемой в нашей стране.

Ценность для науки и практики выводов и рекомендаций, вытекающих из диссертационного исследования, заключается в систематизации данных по лекарственному противоопухолевому лечению ХЛЛ в условиях клинической практики на основе анализа большой когорты пациентов. Практические рекомендации позволяют значительно снизить частоту неудач лечения, а значит, повысить выживаемость в целом пациентов с ХЛЛ.

Достоверность научных результатов, выводов и рекомендаций подтверждается большим объемом исследований на ретроспективном этапе и репрезентативной выборкой пациентов. В процессе работы использованы современные методы статистической обработки. Полученные выводы обоснованы и вытекают из поставленных задач.

Структура и содержание диссертации. Диссертация четко структурирована, 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 в полной мере и с большой наглядностью отражают результаты исследований. Библиография включает 306 литературных источников, из которых 19 отечественных и 287 зарубежных. Принципиальных замечаний по диссертации нет.

Выводы и практические рекомендации возражений не вызывают, они логично вытекают из содержания работы. Личный вклад соискателя в разработку научной проблемы несомненен. Автореферат Калашниковой О.Б. полностью соответствует содержанию диссертации.

Недостатки по содержанию и оформлению работы. Работа заслуживает несомненной положительной оценки. Отмечена ее высокая научно-практическая значимость для врачей клинической практики. Обоснованность и достоверность сформулированных в диссертации научных положений и выводов не вызывает сомнений. Существенных замечаний по смыслу проведенного исследования, научной новизне и выбору методических подходов нет.

**Заключение.** Диссертационная работа Калашниковой Ольги Борисовны на тему: «Последовательность линий терапии и прогноз хронического лимфолейкоза», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является завершенной научно-квалификационной работой, содержащей решение актуальной научной задачи – оптимизация противоопухолевой терапии пациентов с хроническим лимфолейкозом на разных этапах течения болезни. По своей актуальности, научной новизне, объему выполненных исследований и практической значимости полученных результатов, представленная работа соответствует пунктам 9–14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 № 842 (с изменениями и дополнениями в редакции от 11 сентября 2021 г. №1539), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор, Калашникова Ольга Борисовна, достойна присуждения степени кандидата медицинских наук по специальности: 3.1.28. Гематология и переливание крови. Отзыв заслушан, обсужден и одобрен на заседании отдела гематологии и трансплантации костного мозга федерального государственного бюджетного

учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации  
«10» апреля 2023 г. протокол № 14.

Заведующий отделением химиотерапии гемобластозов

отдела гематологии и трансплантации костного мозга

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России,

доктор медицинских наук, профессор

Г.С. Тумян

21.04.2023 г.

Подпись д.м.н., профессора Г.С. Тумян «заверяю»

Ученый секретарь

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина»

Минздрава России,

кандидат медицинских наук

И.Ю. Кубасова



#### **Сведения об организации:**

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

115522, Москва, Каширское шоссе, дом 24,  
+7(499)324-15-20, +7(499)324-11-14 [director@ronc.ru](mailto:director@ronc.ru)