

## **ОТЗЫВ**

официального оппонента – доктора медицинских наук, профессора кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии педиатрического факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России Семочкина Сергея Вячеславовича на диссертационную работу Цветкова Николая Юрьевича «Факторы прогноза при терапии пациентов с миелодиспластическим синдромом высокого риска», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.28. – гематология и переливание крови.

### **Актуальность темы диссертационного исследования**

Миелодиспластический синдром (МДС) – группа гематологических заболеваний, возникающих на уровне стволовой гемопоэтической клетки и манифестирующих признаками неэффективного гемопоэза. Несмотря на то, что МДС нельзя безоговорочно отнести к злокачественным опухолям, непреложными признаками этой патологии являются клональная экспансия гемопоэтических клеток-предшественников и риск трансформации в острые миелоидные лейкозы (ОМЛ). Несмотря на появление новых лекарственных методов лечения МДС трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) по-прежнему является единственным методом терапии с курабельным потенциалом. В силу значительной биологической и клинической гетерогенности популяции пациентов с МДС, определяющим фактором в успехе лечения, является стратификация больных по группам риска с основанным на этом выбором соответствующего лечения. Таким образом, эффективность используемых прогностических инструментов для стратификации во многом определяет конечную эффективность лечения в связи с чем актуальность диссертации не вызывает сомнения.

## **Научная новизна основных положений, выводов и практических рекомендаций**

В диссертационной работе Цветкова Н.Ю. на большом репрезентативном материале продемонстрирован независимый позитивный эффект ранней алло-ТГСК в отношении выживаемости без прогрессирования (ВБП) пациентов с МДС высокого риска. Определён оптимальный временной период для выполнения трансплантации ГСК. Впервые проведен комплексный анализ большого спектра молекулярных исследований в таргетной когорте пациентов и показано прогностическое значение мутаций генов ASXL1, TP53, DNMT3A, DROSHA и SRSF2. Впервые проведено исследование уровня экспрессии молекул иммунных контрольных точек в биопсийном материале костного мозга во взаимосвязи со степенью экспрессии CD80 и количества PD-L1+ регуляторных Т-клеток. Проведен корреляционный анализ выявления отдельных мутаций и иммунофенотипических характеристик клональных гемопоэтических клеток.

## **Значимость для науки и практики результатов диссертации и конкретные пути их использования**

Ценность для науки и практики выводов и рекомендаций диссертационного исследования заключается в разработке нового подхода к анализу оценки риска МДС. Положительный эффект алло-ТГСК оказался не зависимым от аналитического подхода, основанного на конвенциональных прогностических шкалах IPSS, IPSS-R и WPSS. Крайне важным представляется определение оптимальных сроков выполнения алло-ТГСК. Проведенный качественный и количественный анализ молекулярно-генетических мутаций и исследование параметров системы иммунных контрольных точек у пациентов с МДС важны для лучшей стратификации больных на отдельные виды терапии. Полученные результаты и сформулированные практические рекомендации позволяют значимо повысить объективность показаний к проведению алло-ТГСК и, в конечном итоге, повысить эффективность лечения МДС.

## **Полнота изложения основных результатов диссертационной работы в научной печати**

Результаты диссертационной работы отражены в 4 печатных работах, в том числе в полнотекстовой статье в журнале, рекомендованном списком ВАК РФ. Результаты диссертации представлены на Симпозиумах «Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток», посвященных памяти Р.М. Горбачевой (Санкт-Петербург, 2018 и 2020), V Конгрессе гематологов России (Москва, 2020), конференции COSTEM (Берлин, 2019) и ежегодной конференции Американской гематологической ассоциации (2020).

Положения диссертации внедрены в практическую работу Первого Санкт Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, Городской клинической больницы № 31, Санкт-Петербург и Ленинградской областной клинической больницы.

## **Структура, содержание и оценка диссертационной работы в целом, замечания по оформлению**

Диссертационная работа изложена на 123 страницах, проиллюстрирована 31 рисунками и 8 таблицами. Работа построена по традиционному плану и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, глав собственных исследований и их обсуждения, выводов, практических рекомендаций, списков сокращений и используемой литературы. Библиографический указатель включает 207 литературных источника, включая 12 публикации отечественных авторов.

Во введении автор представляет актуальность, формулирует цель, задачи, научную новизну и практическое значение своей работы.

В обзоре литературы дано определение болезни, представлены данные по эпидемиологии МДС, освещен патогенез и клиническая картина. Дан обзор основных генетических и молекулярных мутаций, имеющих значение в патогенезе МДС, с обсуждением значимости отдельных находок на разных

стадиях болезни. Обсуждается роль опухолевого микроокружения и секреции отдельных цитокинов. Даны сведения по современным методам диагностики МДС. Отдельно представлены основы дифференциального диагноза, включающего алиментарные дефицитные состояния, инфекции, хронические ревматологические и воспалительные заболевания, последствий применения некоторых лекарственных препаратов. Подробно освещен вопрос работы с текущими инструментами стратификации риска при МДС с помощью шкал IPSS, WPSS и IPSS-R. Весьма подробно описаны методы терапии МДС высокого риска, включая показания и результаты алло-ТГСК.

В разделе материалы и методы дана характеристика набранных в исследование пациентов. Подробно описана технология проведения морфологических, имmunогистохимических исследований костного мозга и проточной цитофлуориметрии. Описан спектр проанализированных генов с помощью NGS и секвенирования по Сэнгеру.

В работе проведен анализ 115 пациентов с МДС высокого риска, включая 49 пациентов из ретроспективной базы данных и 66 пациентов из проспективного исследования, иницииированного доктором. Автором убедительно показано, что выполнение алло-ТГСК является предпочтительным методом лечения МДС высокого риска у пациентов без тяжелых сопутствующих заболеваний, второй перегрузки железом и фиброза костного мозга. В условиях многофакторного анализа выполнение алло-ТГСК ассоциировалось с лучшей 2-летней ВПБ по сравнению с медикаментозными методами лечения (ОР 0,36;  $p = 0,001$ ). Крайне важным оказалось выполнение алло-ТГСК в ранние сроки. Как оказалось, дополнительная консервативная терапия не дает преимуществ в выживаемости. Оптимальным выглядит проведение трансплантации в первые 12 мес от момента диагностики МДС (ОР 0,41;  $p=0,03$ ).

Дополнительные важные данные были получены при анализе профиля мутаций. Верифицирована негативная прогностическая роль мутаций генов ASXL1, TP53, DNMT3A, DROSHA и SRSF2, что позволяет рассматривать их

как доказанные показания для инициации алло-ТГСК. Кроме того, для определения прогноза МДС высокого риска целесообразно оценивать экспрессию маркеров контрольных точек иммунного ответа, дисрегуляция которых, определяет патогенез МДС. Экспрессия CD80, PD-L2, PD-L1, Gal-9 и PD-L1+ на регуляторных т-клетках микроокружения костного мозга также prognostически неблагоприятна. Частота прогрессирования при 2-летнем сроке наблюдения в случае мутаций гена TP53 была значимо выше, чем у пациентов без указанных мутаций (75% против 17,4%; p=0,009). Крайне неблагоприятные результаты были получены у пациентов с мутаций в гене RUNX1. Ни один пациент с данной поломкой не пережил 2 года.

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

Принципиальных замечаний по тексту диссертации, но в порядке дискуссии прошу автора ответить на следующие вопросы: (1) В анализ клинических исходов терапии включены пациенты с МДС, получавшие различную терапию. Могли ли различия в терапии повлиять на эффективность лечения? (2) Пациенты в группе алло-ТГСК имели значимо большую медиану наблюдения, чем пациенты в группе консервативной терапии. Могло ли это повлиять на результаты анализа?

## **Заключение**

Вышеизложенное позволяет сделать вывод, что диссертационная работа Цветкова Николая Юрьевича «Факторы прогноза при терапии пациентов с миелодиспластическим синдромом высокого риска», выполненная при научном руководстве доктора медицинских наук Моисеева И.С. является завершенной научно-квалификационной работой, в которой приводится решение актуальной научно-практической задачи – разработки

подходов к оценке прогноза пациентов МДС высокого риска, что имеет существенное значение для клинической гематологии.

Диссертация полностью соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ №842 от 24 сентября 2013 года (с изменениями и дополнениями) в редакции от 11 сентября 2021 года, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а сам автор, Цветков Николай Юрьевич, заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.28 – гематология и переливание крови.

**Официальный оппонент:** доктор  
медицинских наук (шифр 3.1.28 – гематология и  
переливание крови), профессор кафедры  
онкологии, гематологии и лучевой терапии ПФ  
ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова  
Минздрава России

Семочкин С.В.

17.01.2023

**Подпись Семочкина Сергея Вячеславовича заверяю:**

Ученый секретарь ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И.  
Пирогова Минздрава России, к.м.н., доцент

Демина О.М.



Федеральное государственное автономное образовательное учреждение  
высшего образования Российской национальный исследовательский  
медицинский университет им. Н.И. Пирогова Министерства  
Здравоохранения Российской Федерации  
117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1, Тел.: +7 (495) 434-03-29,  
+7 (495) 434-14-22; e-mail: [rsmu@rsmu.ru](mailto:rsmu@rsmu.ru), сайт: [www.rsmu.ru](http://www.rsmu.ru)