

ОТЗЫВ

официального оппонента

доктора медицинских наук, профессора кафедры онкологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации Зейналовой Первин Айдыновны на диссертацию Салогуб Галины Николаевны на тему «Множественная миелома: молекулярно-генетические аспекты, лечение, прогноз», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.21 - Гематология и переливание крови.

Актуальность темы диссертации

Диссертационная работа Салогуб Галины Николаевны посвящена актуальному вопросу онкогематологии - поиску дополнительных прогностических факторов множественной миеломы для персонифицированной терапии пациентов с этой патологией.

Множественная миелома - новообразование гемопоэтической системы, классифицируемой Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) как плазмоклеточное новообразование. Заболевание характеризуется аномальной пролиферацией клональных, терминально дифференцированных В-лимфоцитов. Злокачественные плазматические клетки присутствуют в основном в костном мозге, но также могут обнаруживаться в периферической крови и других экстрамедуллярных участках, особенно на поздней стадии заболевания. При множественной миеломе наблюдается гиперпродукция моноклональных белков (М-белков), которые затем накапливаются в сыворотке крови и моче. Это состояние вызывает появление обширных симптомов заболевания, включая анемию, гиперкальциемию, повреждение почек и костей, а также иммуносупрессию. Анализ эпидемиологических данных показал, что генетические факторы, хроническая антигенная стимуляция, факторы окружающей среды и профессиональные факторы играют роль в развитии множественной миеломы. Заболеваемость ММ в мире составляет 2 случая на 100

000 человек, а в Европе - 6 случаев на 100 000 человек. Эти данные делают множественную миелому вторым по частоте гематологическим злокачественным новообразованием, которым чаще страдают лица старше 65 лет. Несмотря на успехи в развитии терапевтических методов, болезнь в большинстве случаев остается неизлечимой. Текущие направления исследований множественной миеломы в значительной степени сосредоточены на разработке диагностических методов и методов лечения, направленных на повышение выживаемости пациентов. Не менее важным подходом является поиск прогностических маркеров, позволяющих классифицировать пациентов по группам риска, что существенно влияет на выбор оптимального терапевтического подхода, а также на эффективность и переносимость лечения.

Несмотря на то, что основным показателем эффективности терапии в настоящее время принято считать достижение минимальной остаточной болезни, продолжаются исследования факторов прогноза, как хорошо воспроизводимых, так и более сложных в исполнении. Обсуждаются как экстрамедуллярные проявления заболевания и морфология опухоли, наличие циркулирующих плазматических клеток, результаты визуализирующих методов исследования, профиль экспрессии генов и многое другое, а также иммунофенотипические особенности миеломных клеток. Понятно, что изменение программ лечения требует выявления более информативных факторов прогноза для индивидуального выбора терапии как первой, так и последующих линий. Несмотря на активное развитие новых технологий оценки глубины достигаемого ответа (минимальная остаточная болезнь, оцениваемая методом проточной цитометрии, позитронно-эмиссионной компьютерной томографией и пр.), в широкой клинической практике их использование ограничено.

В то же время, возможности широкого использования инновационных препаратов крайне ограничены, что, с одной стороны, поддерживает интерес к использованию «старых» препаратов, в том числе повторно, а с другой - требует отбора пациентов на основе более широкого набора прогностических факторов, что должно способствовать корректному выбору терапии применительно к каждому пациенту.

Ингибитор протеасомы I поколения бортезомиб остается основной

терапией, и подтвердил эффективность в клинических исследованиях с несколькими типами новых агентов, а также бортезомиб остается в составе комбинированной терапии до настоящего времени. Несмотря на длительный опыт его использования для лечения множественной миеломы, существует ограниченное число исследований, посвященных оценке терапии на основе этого препарата в реальной клинической практике и тем более оценки ряда факторов прогноза, к которым относится и ИФТ.

Таким образом, несмотря на наличие большого числа работ, посвященных исследованию прогностических факторов и методов лечения ММ, многие вопросы, касающиеся фенотипических особенностей опухолевой популяции при ММ, полученных с использованием ПЦМ, их связи с цитогенетическими и клиническими проявлениями заболевания, а также ответом на терапию бортезомиб-содержащими режимами полихимиотерапии остаются нерешенными, что обуславливает высокую актуальность данной работы.

Актуальность диссертационной работы Салогуб Г.Н. не вызывает сомнений. Сформулированные автором цель и задачи исследования в полной мере отражают актуальной решаемой проблемы. Следует особо выделить фрагменты исследования, посвященные подробному анализу результатов, полученных с использованием метода оценки имунофенотипа плазматических клеток как в дебюте заболевания, так и на различных этапах терапии и уровнях достигнутого ответа.

Обоснованность и достоверность выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.

В данном исследовании проанализированы отдаленные результаты лечения больных множественной миеломой в реальной клинической практике с использование схем на основе ингибитора протеасом I поколения в первой линии терапии с использованием аутологичной трансплантації стволовых периферических клеток крови и без нее, а также место и значение иммуномодулирующих препаратов в лечении рецидивов заболевания.

Доказано влияние иммунофенотипических характеристик опухолевых плазматических клеток на клинические особенности заболевания, связь с

лабораторными и генетическими особенностями, а также в прогнозировании ответа на терапию. Впервые проанализировано изменение иммунофенотипа плазматических клеток на разных этапах терапии, а также во тенденциях к восстановлению популяции плазматических клеток при достижении глубокого ответа, что расширяет знания о этиопатогенезе заболевания.

Исследование выполнено на большом и тщательно отобранным материале: включено 218 пациентов с верифицированным диагнозом множественной миеломы. Средний срок наблюдения в отдаленном периоде в рамках данной работы для всех пациентов составил 49,1 мес., в группе исторического контроля (не получавшей терапию с использованием ингибитора протеасомы и иммуномодуляторов) – 64,5 мес., в группе рецидивов и резистентных форм – 85,4 мес., в группе впервые выявленной миеломы – 33,0 мес.; максимальный срок наблюдения составил 189,2 мес. При динамическом наблюдении за больными проанализировано более 54 000 параметров, отражающих клинические и лабораторные данные, позволившие сформулировать диагноз и оценить ответ на проводимую терапию.

Научная и практическая значимость полученных результатов

Диссертационная работа Салогуб Г.Н. представляет очевидный клинический интерес. Автором проведен всесторонний анализ результатов применения различных схем на основе протеасомного ингибитора I поколения в лечении множественной миеломы в первой-третьей линиях терапии, в том числе с использованием аутологичной трансплантации стволовых периферических клеток крови. На основании анализа результатов исследования установлены негативные характеристики заболевания, а именно наличие плазмоцитом, повышение уровня креатинина, генетические aberrации высокого риска, высокая степень инфильтративного поражения костного мозга и особенности иммунофенотипа плазматических клеток. Установлено, что для пациентов мужского пола старше 63 лет, с низкими уровнями гемоглобина, тромбоцитов, высокими уровнями кальция, моноклонального белка сыворотки крови характерна высокая опухолевая нагрузка, рассчитанная с использованием результатов световой микроскопии и

проточной цитометрии аспираата костного мозга. Эти же больные характеризуются худшой выживаемостью. Автором также определены значения количества плазматических клеток костного мозга, влияющие на выживаемость пациентов и увеличивающие вероятность летальных исходов.

Соискателем показано, что наиболее частыми генетическими аберрациями у больных с множественной миеломой являются $t(11;14)$ и $del(13)(q14)$ и подтверждено влияние генетических аберраций на эффективность терапии на основе бортезомиба, в том числе с использованием аутологичной трансплантации стволовых клеток. В исследовании доказано, что у пациентов с множественной миеломой и генетической аберрацией $del(17p)$ в 5 раз увеличивается вероятность экстрамедуллярных поражений, являющихся негативным прогностическим признаком. Кроме того, получены важные данные об особенностях иммунофенотипа миеломных клеток у больных с различными клиническими и лабораторными характеристиками заболевания и установлено их влияние на выживаемость при проведении терапии бортезомиб-содержащими режимами. Обращено внимание на то, что больные множественной миеломой, плазматические клетки которых экспрессируют CD117, имеют больший размер костных дефектов в плоских костях, а отсутствие экспрессии данного маркера сопровождается более высоким уровнем креатинина сыворотки крови.

На основе полученных данных автором впервые разработана прогностическая иммунофенотипическая шкала комплексной оценки прогностического риска.

Полученные данные представляют практический интерес для клинической деятельности, новые сведения об этиопатогенезе множественной миеломы улучшают понимание патологических процессов, характеризующих данное заболевание.

Обоснованность и достоверность основных положений, результатов и выводов диссертации

Результаты, полученные в ходе диссертационного исследования объективны, подтверждены достоверными статистическими расчетами. Научные положения, выводы и практические рекомендации обоснованы и четко сформулированы.

Оценка структуры и содержания диссертации, ее завершенности в целом, замечания по оформлению

Диссертация выполнена в традиционном стиле, является полностью завершенным научно-квалификационным трудом, содержит достаточный клинический материал. Работа изложена на 357 страницах машинописного текста, состоит из введения, 8 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и библиографического списка, включающего 25 отечественных и 572 зарубежных источника. Работа иллюстрирована 49 таблицами и 103 рисунками.

Во **введении** соискатель приводит аргументы в пользу актуальности исследования, раскрывает цель и задачи, подчеркивает научную новизну, теоретическую, практическую значимость, и формулирует основные положения, выносимые на защиту.

Глава 1 представляет собой обзор литературы, в котором автором проанализировано достаточное количество как отечественных, так и зарубежных публикаций по проблеме лечения, диагностики и прогностическим факторам множественной миеломы. Приведен обширный анализ различных комбинаций противомиеломных агентов, используемых в лечении данной патологии, а также опции аутологичной трансплантації стволовых периферических клеток крови. Приведены результаты клинических исследований, а также результаты лечения заболевания в реальной клинической практике. Особое внимание уделено анализу эффективности схем с включением ингибитора протеасом I поколения бортезомиба. Отдельно приведены данные по патогенезу почечного повреждения при множественной миеломе и эффективности терапии у этой категории больных. Выполнен анализ прогностических факторов и систем стадирования множественной миеломы, в том числе иммунологических типов секреции, иммунофенотипических особенностей миеломных клеток, генетических aberrаций.

В главе 2 автор описывает клинический материал и примененные методы исследования. В диссертационное исследование было включено 218 пациентов с множественной миеломой: 115 - с впервые выявленным заболеванием, получившие лечение на основе бортезомиба в 1й линии терапии, 30 пациентов с

рецидивами/резистентной формой, и 65 пациентов группы исторического контроля. Изученные выборки репрезентативны, их объем достаточен для проведения статистического анализа. Автор подробно описывает примененные методы лабораторной диагностики, в том числе цитогенетического исследования и проточной цитометрии, а также методы визуализации. Описаны статистические методики, используемые при обработке результатов.

В главе 3 содержится подробное описание использованных программ химиотерапии, проведено сравнение результатов лечения в сформированных группах. Подробно проанализированы длительности ответа на проводимую терапию, общая и беспрогрессивная выживаемость, а также эффективность различных схем химиотерапии на основе бортезомиба при длительных сроках наблюдения. Далее соискатель подробно изучает результаты аутологичной трансплантации и обращает внимание на необходимость достижения очень хорошего частичного ответа, позволяющего достигать наилучших результатов лечения, а также обращает внимание на то, что аутологичная трансплантация не оказывает отрицательного влияния на длительность ответа последующей терапии.

В главе 4 автором подтверждается влияние возраста, общесоматического статуса и стадий заболевания на результаты терапии, обращает внимание на улучшение результатов при использовании бортезомиб-содержащих режимов у больных со II стадией множественной миеломы в соответствии с Международной системой стадирования. Отмечено, что после проведения полихимиотерапии индукции нормализация уровня креатинина произошла у 90,5% больных, причем у 2 пациентов - после проведения высокодозной химиотерапии и последующей аутологичной трансплантации.

Глава 5 посвящена оценке иммунологического типа заболевания на основании оценки общего белка и электрофореза и иммунофиксации белков сыворотки крови, а также определения уровня общих и свободных легких цепей иммуноглобулинов. Проведен подробный анализ типов протеинурии и влияния ее степени и типа на функцию почек и эффективность терапии. По результатам регрессионного анализа было установлено, что число больных с уровнем креатинина выше верхней границы нормы увеличивалось по мере

нарастания протеинурии. Автором не отмечено влияния иммунологического типа секреции на выживаемость пациентов, получивших лечение на основе ингибитора протеасомы I поколения.

В главе 6, посвященной цитогенетическим характеристикам больных множественной миеломой, подробно проанализированы результаты цитогенетического исследования клеток костного мозга 89 больных. Обращено внимание на высокую частоту сочетанных генетических аберраций и оценено их влияние на эффективность терапии. Диссертант продемонстрировал значение аутологичной трансплантации стволовых клеток у пациентов различных групп и показал, что данный метод не улучшил показатели выживаемости пациентов без выявленных генетических изменений. В результате проведенного анализа выявлена ассоциация между процентом плазматических клеток в аспирате костного мозга по данным проточной цитометрии и числом больных, имеющих генетические аберрации.

В главе 7 автор скрупулезно описывает и анализирует иммунофенотипические характеристики –плазматических клеток костного мозга 137 больных с верифицированным диагнозом множественной миеломы, в том числе 79 больных, у которых была проведена оценка всех исследуемых маркеров в дебюте заболевания. Обращено внимание на прогностическое значение числа плазматических клеток в костном мозге в дебюте заболевания. Автор разбирает клинико-лабораторные и цитогенетические особенности пациентов при экспрессии анализируемых маркеров, анализируется выживаемость пациентов не только при изолированной, но и комбинированной экспрессии. На основе полученных данных автором предлагается фенотипическая шкала комплексной оценки прогностического риска при терапии с включением протеасомного ингибитора I поколения бортезомиба. Отдельно соискателем анализируются изменения иммунофенотипа плазматических клеток на разных этапах заболевания на фоне проводимой терапии. Интересным является оценка особенностей иммунофенотипа плазматических клеток костного мозга, а также иммунологические и цитогенетические характеристики больных множественной миеломой с плазмобластной морфологией, плазмоцитами и

остеодеструктивным синдромом.

В главе 8, на основании анализа всей базы данных, по результатам многофакторного анализа определены молекулярно-генетические и иммунофенотипические предикторы эффективности терапии на основе бортезомиба больных множественной миеломой. Автор заключает, что терапия с включением ингибитора протеасомы I поколения бортезомиба может рассматриваться в качестве оптимальной опции для пациентов с I стадией ISS, уровнем вовлеченных свободных легких цепей иммуноглобулинов менее 160 мг/л, количеством плазматических клеток в аспирате костного мозга в дебюте заболевания по данным проточной цитометрии менее 17%, с определенным фенотипом, нормальными значениями креатинина и генетическими аберрациями стандартного риска.

Заключение

В данной части диссертационной работы соискатель резюмирует клинический материал, на основании полученных результатов формирует выводы и дает практические рекомендации.

Выводы и практические рекомендации

Выводы и практические рекомендации обоснованы статистическими расчетами. Они соответствуют поставленной цели и задачам исследования, и могут быть применены в клинической деятельности гематологического отделения и в медицинских лабораториях.

Автореферат оформлен в соответствии с необходимыми требованиями и полностью отражает содержание диссертационного исследования Салогуб Г.Н. Диссертация и автореферат написаны литературным языком, легко читаются.

Сведения о полноте публикаций

Автором опубликовано 39 печатных работ, в том числе 16 статей в журналах, включенных в перечень рецензируемых научных изданий, рекомендованных ВАК при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации.

Научные положения и практические рекомендации внедрены в учебный процесс кафедры клинической лабораторной диагностики с курсом молекулярной медицины при подготовке ординаторов и на курсах повышения квалификации по

«Клиническим основам лабораторной медицины» ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И.П. Павлова» Министерства здравоохранения РФ, кафедры внутренних болезней и кафедры лабораторной медицины и генетики Института медицинского образования ФГБУ НМИЦ им. В.А. Алмазова при подготовке ординаторов по специальности «гематология» и «клиническая лабораторная диагностика», а также на курсах повышения квалификации.

Вопросы и замечания

Принципиальных замечаний по диссертации и автореферату, которые бы повлияли на позитивную оценку данной работы, нет.

При публичной защите диссертации целесообразно заслушать ответы на следующие вопросы:

1. Ваше отношение к выполнению аллогенной трансплантации у пациентов множественной миеломой в группе высокого цитогенетического риска?
2. Как Вы считаете, появление новых препаратов, моноклональных антител, позволит отложить выполнение аутологичной трансплантации у больных множественной миеломой?

Заключение

Диссертация Салогуб Галины Николаевны на тему «Множественная миелома: молекулярно-генетические аспекты, лечение, прогноз», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.21 - Гематология и переливание крови, выполненная под научным консультированием доктора медицинских наук, профессора, академика РАН Шляхто Евгения Владимировича, является законченной научно-квалификационной работой, обладающей внутренним единством. На основании выполненных автором исследований разработаны теоретические положения и получены новые научные данные, совокупность которых можно квалифицировать как решение актуальной проблемы в области онкогематологии, направленной на оптимизацию индукционной терапии больных множественной миеломой.

По своей актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов, обоснованности выводов и практических рекомендаций работа полностью соответствует критериям пп. 9-14 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 №842 (ред. от 11.09.2021), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а ее автор, Салогуб Галина Николаевна, заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.21 - Гематология и переливание крови.

Официальный оппонент

Профессор кафедры онкологии

ФГАОУ ВО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова»

(Сеченовский Университет)

доктор медицинских наук

(по специальности

3.1.6 – онкология лучевая терапия)

Зейналова Первина Айдыновна

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» МЗ РФ), кафедра онкологии

119991, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2, телефон: +7 (495) 627-24-00

zeynalova3@mail.ru

Подпись доктора медицинских наук, профессора Зейналовой Первина Айдыновны заверяю:

Ученый секретарь ФГАОУ ВО «Первый

МГМУ имени И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) МЗ РФ

доктор медицинских наук, профессор

Воскресенская О.Н.

« 01 » декабря 2021 г.

