

ОТЗЫВ

доктора медицинских наук, доцента, заместителя директора по научной работе научно-исследовательского института детской онкологии, гематологии и трансплантологии имени Р.М. Горбачевой, профессора кафедры гематологии, трансфузиологии и трансплантологии с курсом детской онкологии факультета послевузовского образования имени профессора Б.В. Афанасьева Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова Моисеева Ивана Сергеевича на диссертационную работу Читанова Тамары Вангелевны «Факторы прогноза эффективности терапии ингибиторами тирозинкиназ второго поколения в третьей линии терапии хронической фазы хронического миелоидного лейкоза», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.28 – гематология и переливание крови

Актуальность темы диссертационного исследования

Появление ингибиторов тирозинкиназ (ИТК) в терапии хронического миелолейкоза (ХМЛ) совершило революцию в общей и беспрогрессивной выживаемости больных.

Иматиниб мезилат стал первым ингибитором *BCR::ABL*-тирозинкиназы, использование которого у пациентов с ХМЛ в хронической фазе (ХФ) привело к значительному увеличению достижения оптимальных ответов и качества жизни пациентов. Достижение полного цитогенетического ответа как суррогатного маркера беспрогрессивной выживаемости на иматинибе составило 83 %. Несмотря на это, к 10 годам лечения около половины пациентов вынуждены прекратить прием иматиниба из-за резистентности (первичной, вторичной) или непереносимости препарата.

При неудаче лечения иматинибом возможно достижение ответа на лечении в рамках 2-й линии терапии с применением ИТК второго поколения (дазатиниб, нилотиниб, бозутиниб). Вместе с тем, вероятность достижения целевых уровней ответа на терапии второй линии меньше, чем первой. Аллогенная трансплантация костного мозга, как единственный метод терапии, способный привести к полной эрадикации опухолевого клона, сопряжен с высокими рисками посттрансплантационной летальности ввиду множества причин. Именно поэтому требуется особо тщательный отбор кандидатов с учетом факторов риска. Таким образом, в случае противопоказаний к проведению аллоТГСК, отсутствии оптимальных доноров или высоких рисков летальности после трансплантации – рекомендовано консервативное ведение пациента. На данном этапе, в отсутствии возможности назначения всем пациентам ИТК 3-го поколения, актуальным является оценка эффективности смены ИТК 2-го поколения в третьей линии терапии ХМЛ.

Научная новизна результатов диссертационного исследования

Впервые в ретроспективно-проспективном исследовании разработан алгоритм терапии третьей линии ХФ ХМЛ на основании выявленных факторов благоприятного и неблагоприятного прогноза достижения полного цитогенетического ответа/молекулярного ответа 2 на ИТК второго поколения. Разработанный алгоритм позволяет проводить персонализированную терапию и своевременно направлять пациента в трансплантационный центр. Определены факторами неблагоприятного прогноза в отношении лечения ИТК в 3-ей линии: отсутствие хотя бы минимального цитогенетического ответа на первой и/или второй линиях терапии и сохранение этого минимального цитогенетического ответа перед ИТК в третьей линии. С точки зрения оценки с помощью молекулярных

методов, молекулярный ответ менее 10 % на момент инициации третьей линии терапии также являлся благоприятным прогностическим фактором.

Также достаточно интересные данные были получены в отношении роли NK клеток в резистентности пациентов. Было доказано отсутствие значимого влияния количества NK клеток на достижение полного цитогенетического ответа, тем не менее продемонстрирована определенная значимость варианта KIR гаплотипа.

Степень достоверности и обоснованности научных пожеланий, выводов, практических рекомендаций

Диссертационная работа Читанова Тамары Вангельевны является оригинальным научным трудом, в котором последовательно решены поставленные научные задачи и полностью достигнута цель исследования – оптимизация терапии пациентов в хронической фазе хронического миелоидного лейкоза после неудачи двух линий ингибиторов тирозинкиназ на основании выявленных факторов прогноза.

Степень достоверности полученных результатов подтверждается достаточным клиническим материалом и длительным периодом наблюдения. В исследование включены данные о 131 пациенте и 20 здоровых доноров. Медиана наблюдения за больными составила 60 мес. В диссертационном исследовании использованы актуальные методы клинико-лабораторных исследований, современные молекулярно-генетические методы диагностики. Для статистической обработки результатов исследования использовались стандартные параметрические и непараметрические методики, а также различные виды многомерного статистического анализа данных. Ретроспективно-проспективные лабораторные данные получены автором лично, что не вызывает сомнений, полученные результаты достоверны, выводы обоснованы. Научные положения и практические рекомендации полностью отражают полученные результаты исследования, соответствуют целям и задачам исследования.

Значимость для науки и практики результатов диссертационного исследования

Диссертационное исследование, проведенное Читанава Тamarой Вангельевной, имеет важное научно-практическое значение. Выявленные факторы благоприятного и неблагоприятного прогноза достижения ПЦО на ИТК в третьей линии легли в основу предложенного алгоритма терапии третьей линии хронической фазы хронического миелоидного лейкоза. Рекомендованный алгоритм дополненных факторов позволит своевременно выявить группу неблагоприятного прогноза, продолжение консервативной терапии у которых не позволит достичь оптимальных результатов. Данную группу следует рассматривать в качестве кандидатов для выполнения аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.

С практической точки зрения имеют особую важность обновленные данные об эффективности терапии ИТК 2-го поколения в третьей линии у пациентов благоприятной группы. Пациенты с молекулярным ответом менее 10 %, с минимальны/малымЦО, ЧЦО перед третьей линией терапии в большинстве случаев достигали полного цитогенетического ответа в течение 1 года терапии. Как общая, так и беспрогрессивная выживаемость на ИТК в третьей линии были статистически значимо выше у пациентов с полным цитогенетическим ответом, что доказывает особую значимость данного ответа, как наиболее стабильного.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационного исследования

Результаты, полученные автором, являются новыми научными знаниями в области гематологии с перспективой их использования в научно-исследовательской работе и в медицинской образовательной сфере. Практические рекомендации достоверны, научно обоснованы и могут использоваться в работе специализированных федеральных центров,

практической работе гематологических и онкогематологических отделений многопрофильных медицинских учреждений.

Оценка содержания, степень завершенности и качество оформления диссертационного исследования

Диссертационное исследование написано в традиционном стиле, состоит из введения, главы обзора литературы, характеристике пациентов и методов исследования, главы результатов собственных исследований, главы обсуждения результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, перспективы разработки темы, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы, включающего 144 литературных источника: 9 отечественных и 135 зарубежных. Диссертация изложена на 133 страницах машинописного текста, иллюстрирована 32 рисунками и 18 таблицами.

Во введении представлена актуальность, степень разработанности темы исследования, цель, задачи, научная новизна, научно-практическая ценность, методология и методы исследования, основные положения, степень достоверности и апробации результатов, внедрение результатов. Для достижения поставленной цели соискателем определены 4 задачи, решение которых отражено в результатах собственных исследований.

В обзоре литературы полно и обстоятельно представлены актуальные сведения о хроническом миелолейкозе и механизмах действия ингибиторов тирозинкиназ (ИТК) и путях развития резистентности к лечению, в том числе роли точечных мутаций гена *BCR::ABL*, *BCR::ABL*-независимых путей развития резистентности, НК клеток в развитии резистентности к ИТК, роли гаплотипов KIR рецепторов в развитии резистентности. Представлены результаты использования ИТК в третьей линии терапии.

В главе «**Пациенты и методы исследования**» подробно представлены данные о 131 пациенте с ХМЛ и 20 здоровых доноров с описанием анамнеза предшествующего лечения и данных обследования, в том числе

цитогенетического и молекулярно-генетического, включая определение мутационного статуса *BCR::ABL*. Представлен дизайн исследования, описаны использованные методы диагностики и лечения. Отражены методы статистической обработки полученных результатов.

В третьей главе, посвященной результатам собственных исследований, автором подробно представлены результаты терапии ИТК второго поколения в третьей линии терапии с оценкой гематологического, цитогенетического, молекулярного ответов на терапию. Приведены данные об общей и беспрогрессивной выживаемости, частоте прогрессирования в продвинутые фазы заболевания и летальных исходах среди пациентов в исследовании.

На основании результатов исследования были выделены факторы, связанные с достижением полного цитогенетического ответа (ПЦО) на ИТК второго поколения в третьей линии.

Результаты однофакторного регрессионного анализа выявили следующие факторы: достижение ПЦО на 1й линии терапии, достижение какого-либо цитогенетического ответа на ИТК 2й линии, наличие какого-либо цитогенетического ответа (ЦО) на 1й или 2й линиях терапии, наличие полного гематологического ответа (ПГО) перед ИТК в третьей линии, наличие какого-либо ЦО перед ИТК в третьей линии терапии, молекулярный ответ менее или равно 10% перед ИТК в третьей линии, мутационный статус когда-либо до и на момент начала ИТК в третьей линии.

По результатам многофакторного анализа выявлено только два фактора, положительно влияющих на достижение ПЦО на ИТК в третьей линии – цитогенетический ответ до ИТК в третьей линии, цитогенетический ответ на первой и второй линиях.

Была проведена разносторонняя оценка НК-клеточного иммунитета в исследованных группах пациентов с ХФ ХМЛ. Среди групп пациентов не было установлено достоверных различий в количественной характеристике НК клеток, ТНК клеток, НК клеток, экспрессирующих KIR рецептор, НК

клеток, экспрессирующих NKp46 рецепторы. Тем не менее, статистически достоверное различие наблюдалось у пациентов с ХМЛ по сравнению со здоровыми донорами в экспрессии KIR3DL2 аллеля ($p < 0,05$). У большей части пациентов с ХМЛ, как и у здоровых доноров наблюдался Vx гаплотип KIR рецепторов. Примечательно, что значительно больший процент летальных исходов был выявлен в группе пациентов с гаплотипом A 4/9 (45 %), и с гаплотипом Vx 4/31 (13 %).

В последней части собственных результатов проведен детальный анализ длительности приема ИТК и продолжительность ответа. Выявлено, что в значительной части общей группы пациентов наблюдалась неудача лечения, тем не менее неудачи лечения встречались значимо чаще в группе пациентов без цитогенетического ответа.

Выявленные в результате однофакторного и многофакторного анализов предикторы достижения ПЦО, как суррогатного маркера ОВ и БПВ, на ИТК 2-го поколения в третьей линии терапии использованы в разработанном алгоритме третьей линии терапии хронической фазы ХМЛ. При наличии какого-либо цитогенетического ответа на предшествующих линиях терапии, а также с молекулярным ответом ≤ 10 %, при отсутствии резистентных мутаций, терапия ингибиторами тирозинкиназ 2-го поколения в третьей линии оправдана и может являться эффективной терапевтической тактикой, в случае отсутствия гематологического, цитогенетического ответов, с молекулярным ответом > 10 %, а также при наличии резистентных мутаций на момент начала третьей линии терапии пациентов следует рассматривать в качестве кандидатов для аллоТГСК или ИТК нового поколения в третьей линии терапии ХФ ХМЛ.

В главах **«Обсуждение собственных результатов исследования»** и **«Заключение»** автором выполнено обобщение полученных результатов и сопоставление собственных данных с результатами исследований других авторов.

Представленные **выводы** соответствуют цели и задачам, отражают основные результаты диссертационного исследования.

Практические рекомендации логично вытекают из результатов выполненной научной работы и несомненно будут востребованы специалистами, занимающимися изучением ХМЛ.

Отдельно представлены перспективы разработки данной темы. Выделенные перспективы направления также подтверждают важное научное значение диссертационного исследования Читанова Тамары Вангельевны для онкогематологии.

Содержание автореферата полностью соответствует основным положениям диссертационного исследования. Оформление автореферата соответствует действующим требованиям.

Полнота изложения основных результатов диссертационной работы в научной печати

По теме диссертации опубликовано 15 печатных работ: 6 полнотекстовых статей, все из них в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК для публикации результатов диссертационных исследований; 7 тезисов, 2 свидетельства на регистрацию базы данных.

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

Замечания и вопросы по диссертационной работе

Существенных замечаний по методологическим подходам, обоснованности выводов, научной новизне и практической значимости нет. Работа заслуживает положительной оценки.

В ходе знакомства с диссертацией и авторефератом возникли несколько вопросов уточняющего и дискуссионного характера, которые не влияют на характеристику исследования.

1. Большинство исследований свидетельствуют о более высокой частоте мутаций t315i среди пациентов нуждающихся в 3-ей линии терапии, чем Вы можете объяснить относительно низкую распространенность этой мутации в Вашей группе исследования?
2. Какие дополнительные хромосомные аномалии наблюдались в исследуемой группе, какой был ответ у пациентов с данными аномалиями?
3. У пациентов без мутаций, определяющих выбор ИТК 2-ой линии, наблюдались ли различия в вероятности достижения полного цитогенетического ответа в зависимости от вариантов смены препаратов между 2-ой и 3-ей линией?

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Читанава Тамары Вангельевны «Факторы прогноза эффективности терапии ингибиторами тирозинкиназ второго поколения в третьей линии терапии хронической фазы хронического миелоидного лейкоза», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.28 – гематология и переливание крови, выполненная при научном руководстве кандидата медицинских наук, доцента Ломаиа Елзы Галактионовны является законченным научно-квалификационным трудом, в котором решена актуальная научно-практическая задача по оценке факторов прогноза эффективности терапии ингибиторами тирозинкиназ второго поколения в третьей линии терапии хронической фазы хронического миелоидного лейкоза.

Диссертация соответствует требованиям пункта 9 «Положения о

порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ №842 от 24 сентября 2013 г. (в ред. Постановлений Правительства РФ от 21.04.2016 №335, от 02.08.2016 №748, от 29.05.2017 №650, от 28.08.2017 №1024, от 01.10.2018 №1168, от 20.03.2021 №426, от 11.09.2021 №1539, от 26.09.2022 №1690, от 26.01.2023 №101, от 26.10.2023 №1786, с изм., внесенными Постановлением Правительства РФ от 26.05.2020 №751), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.28. Гематология и переливание крови.

Официальный оппонент

доктор медицинских наук, доцент,
заместитель директора по научной работе
«Научно-исследовательского института детской
онкологии, гематологии и трансплантологии
имени Р.М. Горбачевой» Первого Санкт-Петербургского
государственного медицинского университета
имени академика И. П. Павлова

Моисеев Иван Сергеевич

Официальный оппонент:

Профессор кафедры гематологии, трансфузиологии и трансплантологии с
курсом детской онкологии факультета послевузовского образования имени
профессора Б. В. Афанасьева,

Заместитель директора по научной работе научно-исследовательского
института детской онкологии, гематологии и трансплантологии имени
Р. М. Горбачевой



ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени акад. И. П. Павлова» Минздрава РФ, доктор медицинских наук

Моисеев Иван Сергеевич

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

Тел: +7(812)3386265, e-mail: bmt-director@1spbgmu.ru

Сайт: <https://www.1spbgmu.ru>

Подпись официального оппонента Моисеева И. С. заверяю:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Научно-исследовательский институт детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачевой, 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Рентгена, 12. E-mail: bmt-director@1spbgmu.ru