

УТВЕРЖДАЮ

Заместитель начальника академии

по научной работе

доктор медицинских наук, профессор

Е.В. Ивченко

«14» 05 2024 года

рег. № 4/16/364

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

федерального государственного бюджетного военного образовательного учреждения высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации о научно-практической значимости диссертации Читанова Тамары Вангельевны «Факторы прогноза эффективности терапии ингибиторами тирозинкиназ второго поколения в третьей линии терапии хронической фазы хронического миелоидного лейкоза», представленной к защите на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по научной специальности 3.1.28. Гематология и переливание крови в диссертационный совет 68.1.007.01 при ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства»

Актуальность темы диссертационного исследования

Диссертационная работа Читанова Тамары Вангельевны посвящена изучению факторов прогноза достижения оптимального ответа на терапии ингибиторами тирозинкиназ второго поколения в третьей линии терапии хронической фазы хронического миелоидного лейкоза. Хронический миелоидный лейкоз представляет собой злокачественное новообразование, характеризующееся неконтролируемым ростом клеток миелоидного происхождения и их пролиферацией в периферической крови. Актуальность

изучения данной нозологической формы обусловлена ее распространенностью в структуре хронических миелопролиферативных новообразований. Патогенез заболевания связан с транслокацией между хромосомами 9 и 22, часть гена *ABL* переносится с хромосомы 9 на длинное плечо хромосомы 22, где сливается с геном *BCR* в результате которой образуется аберрантная хромосома 22, называемая Филадельфийской (Ph).

Терапия хронического миелоидного лейкоза основана на использовании ряда небольших молекул, ингибиторов тирозинкиназ, таких как иматиниб – препарат 1-го поколения, дазатиниб, нилотиниб, бозутиниб – препараты 2-го поколения. В настоящее время в РФ зарегистрированы препарат третьего поколения – понатиниб и первый STAMP-ингибитор асциминиб. Появление ингибиторов тирозинкиназ в лечении хронического миелоидного лейкоза значительно изменило исход заболевания. Выживаемость пациентов приблизилась к общепопуляционной. Более того, почти половина пациентов достигают глубокого молекулярного ответа, около 10 % больных со стабильным глубоким молекулярным ответом сохраняют достигнутый ответ и после отмены ингибиторов тирозинкиназ.

При этом, проблема резистентности к терапии ингибиторов тирозинкиназ все еще остается актуальной. Около 30 % и 50 % больных оказываются резистентными к первой или второй линиям терапии ингибиторов тирозинкиназ, соответственно. Доступность же препаратов третьего поколения и STAMP-ингибитора пока не так высока, особенно в рамках региональных квот.

Как в международных, так и в российских клинических рекомендациях, при неудаче двух и более линий ингибиторов тирозинкиназ, пациент должен быть рассмотрен как кандидат для аллогенной трансплантации костного мозга или направлен на третью и более линию терапии ингибиторов тирозинкиназ 3-го поколения.

Наиболее изученными генетическими абберациями, как основными механизмами резистентности, являются мутации гена *BCR::ABL*. Однако,

мутации в хронической фазе определяются менее чем у половины пациентов. Альтернативным механизмом резистентности считается появление генетических перестроек вне гена *BCR::ABL*. Наряду с этим, на настоящий момент активно изучается роль ускользания лейкоэмических клеток при хроническом миелоидном лейкозе от противоопухолевого иммунного ответа в развитии неэффективности ингибиторов тирозинкиназ. Наибольший интерес представляют НК клетки, в особенности гаплотипы рецептора KIR на НК клетках. Изучение функционального статуса НК клеток и особенностей гаплотипов его рецепторов у пациентов с резистентностью к ингибиторам тирозинкиназ может быть основой для разработки противоопухолевой терапии при хроническом миелоидном лейкозе. Выявление группы пациентов с неблагоприятным прогнозом на ингибиторах тирозинкиназ в третьей линии позволит на раннем этапе направить пациента на аллогенную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток, тем самым сокращая сроки дорогостоящей, но малоэффективной терапии. Это приведет к повышению общей выживаемости пациентов, а также сокращению расходов здравоохранения на лечение пациентов.

Диссертационное исследование Читанава Тамары Вангельевны, посвященное изучению прогностических параметров хронического миелоидного лейкоза, а также изучению НК-клеточного иммунного ответа проведено с использованием актуальных и современных методов диагностики ПЦР, электрофореза белков, иммунофенотипирования, секвенирования по Сэнгеру, современных статистических методов исследования.

Таким образом, диссертационная работа Читанава Т. В., посвященная изучению клиничко-лабораторных факторов прогноза достижения оптимального ответа на терапии ингибиторами тирозинкиназ 2-го поколения в третьей линии терапии, является актуальной и востребованной в онкологии и онкогематологии.

Тема диссертации утверждена Ученым Советом Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский

исследовательский Центр им В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научная новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

В представленной работе автором впервые в рамках ретроспективно-проспективного исследования применения ингибиторов тирозинкиназ второго поколения в третьей линии терапии определены клиничко-лабораторные факторы благоприятного и неблагоприятного прогноза достижения оптимального ответа на третьей линии терапии, что позволило определить группу пациентов, для которых продолжение консервативной терапии ингибиторов тирозинкиназ 2-го поколения в третьей линии может быть наиболее эффективным.

Впервые проведена оценка НК-клеточного иммунного ответа у пациентов с оптимальным ответом, резистентных к терапии ингибиторов тирозинкиназ 2-го поколения в третьей линии, а также здоровых доноров.

На базе выявленных факторов прогноза разработан комплексный алгоритм терапии третьей линии у пациентов в хронической фазе хронического миелоидного лейкоза после неудачи двух линий ингибиторов тирозинкиназ.

Практическая значимость полученных результатов

Практическое значение проведенного исследования заключается в комплексном изучении факторов, влияющих на достижение полного цитогенетического ответа на третьей линии терапии: различная глубина цитогенетического ответа (минимальный /малый цитогенетический ответ, частичный цитогенетический ответ, полный цитогенетический ответ) на первых двух линиях терапии, а также до начала третьей линии, молекулярный ответ (>1-10 %) на момент начала третьей линии.

Персонализированный отбор пациентов перед выбором терапии третьей линии, в том числе с использованием данных факторов, позволит отобрать

группу пациентов, для которых продолжение консервативной терапии сопряжено с хорошим прогнозом качества и продолжительности жизни.

В случае отсутствия цитогенетического ответа до и на момент начала терапии ингибиторами тирозинкиназ в третьей линии, высокой молекулярной нагрузки (>10 %) на момент начала ингибиторов тирозинкиназ в третьей линии, рекомендовано направление пациента на выполнение аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.

Предложенный автором алгоритм терапии третьей линии пациентов в хронической фазе хронического миелоидного лейкоза может быть внедрен в работу гематологических отделений многопрофильных медицинских учреждений, так как характеризуется простотой и не требует выполнения сложных молекулярно-генетических исследований.

Таким образом, выводы и рекомендации диссертационной работы имеют важное значение как для науки, так и для клинической медицины.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Диссертационная работа Читанава Тамары Вангельевны грамотно спланирована, выполнена на высоком методическом уровне с решением всех задач исследования и достижением поставленной цели. Достоверность научных положений и выводов определяется достаточным количеством материала, длительным периодом наблюдения, объемом полученных данных. На основании обобщения собственных данных и литературных данных были выбраны молекулярно-генетические, иммунологические исследования, статистические исследования, применение которых позволило расширить спектр прогностических факторов, влияющих на эффективность терапии больных в хронической фазе хронического миелоидного лейкоза.

Для достижения поставленной цели было проведено ретроспективно-проспективное исследование 131 пациента и 20 здоровых доноров. В работе

использованы клинико-лабораторные, иммунологические, цитогенетические, молекулярно-биологические и статистические методы исследования. Размер выборки достаточен для формулировки достоверных и обоснованных выводов.

Научные результаты имеют высокую степень достоверности и аргументации. Обоснованность положений, сформулированных в диссертации, подтверждается соответствующим объемом представленной выборки пациентов и использованием современных лабораторных методов, а также применением параметрических и непараметрических методов статистического анализа. Выводы диссертации закономерно вытекают из полученных результатов проведенного исследования и соответствуют поставленной цели и задачам.

По теме диссертации опубликовано 15 печатных работ: 7 полнотекстовых статей, из них все в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК для публикации результатов диссертационных исследований; 6 тезисов, 2 свидетельства на регистрацию базы данных №2022623097 от 25.11.2022г и программы для ЭВМ №2022663973 от 21.07.2022г.

Структура и содержание работы

Диссертационная работа оформлена в соответствии с требованиями, предъявляемыми к диссертационным работам, 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. Объем работы составляет 133 страницы машинописного текста. Работа подробно иллюстрирована, содержит 32 рисунка и 18 таблиц. Список литературы включает 144 литературных источника: 9 отечественных и 135 зарубежных.

Во введении автором сформулирована цель и задачи исследования, показана актуальность выбранной темы и степень ее разработанности, выделены научная новизна, методология и методы исследования, теоретическая и практическая значимость работы, приведены положения, выносимые на защиту, данные об апробации и личном вкладе автора.

В первой главе представлен обзор литературы, в котором автором подробно описывается патогенез хронического миелоидного лейкоза, приводится мировой и отечественный опыт исследований эффективности терапии хронического миелоидного лейкоза. **В обзоре литературы** полно и обстоятельно представлены актуальные сведения о механизмах действия ингибиторов тирозинкиназ и путях развития резистентности к терапии, в том числе роли противоопухолевого иммунного ответа, в частности NK-клеточного ответа. Представлены результаты использования ингибиторов тирозинкиназ в третьей линии терапии.

В главе «Пациенты и методы исследования» представлена подробная характеристика исследуемой группы пациентов и здоровых доноров, дано подробное описание всех применяемых лабораторных методов исследования. Автором кратко охарактеризованы методы статистической обработки данных.

В третьей главе, посвященной результатам собственных исследований, автором подробно представлены результаты терапии ингибиторов тирозинкиназ второго поколения в третьей линии терапии с оценкой достижения гематологического, цитогенетического, молекулярного ответов на терапию. Приведены данные о прогрессировании в продвинутые фазы заболевания и летальных исходах среди пациентов в исследовании.

На основании результатов исследования были выделены факторы благоприятного прогноза достижения полного цитогенетического ответа на терапии ингибиторами тирозинкиназ второго поколения в третьей линии.

Результаты однофакторного регрессионного анализа выявили следующие факторы: достижение полного цитогенетического ответа на 1-ой линии терапии, достижение какого-либо цитогенетического ответа на 2-ой

линии, наличие какого-либо цитогенетического ответа на 1-ой или 2-ой линиях терапии, наличие полного гематологического ответа перед ингибиторами тирозинкиназ в третьей линии, наличие какого-либо цитогенетического ответа перед терапией ингибиторами тирозинкиназ в третьей линии, молекулярный ответ менее или равно 10% перед ингибиторами тирозинкиназ в третьей линии, мутационный статус когда-либо до и на момент начала ингибиторов тирозинкиназ в третьей линии.

По результатам многофакторного анализа выявлено только два фактора, положительно влияющих на достижение полного цитогенетического ответа на терапии ингибиторов тирозинкиназ в третьей линии – цитогенетический ответ до ИТК в третьей линии, цитогенетический ответ на первой и второй линиях.

В отношении NK-клеточного иммунного ответа не было выявлено значимых статистических различий в количестве активирующих и ингибирующих рецепторов NK клеток в разных группах пациентов хронической фазы хронического миелоидного лейкоза на ингибиторах тирозинкиназ в третьей линии.

Также была проведена оценка гаплотипов KIR рецепторов и их влияние на общую и беспрогрессивную выживаемость у пациентов в хронической фазе хронического миелоидного лейкоза. Не наблюдалось значимых различий в гаплотипах KIR рецепторов в группах здоровых доноров, пациентов хронического миелоидного лейкоза с оптимальным ответом и пациентов, резистентных к терапии. У большей части пациентов, как и у здоровых доноров наблюдался Вх гаплотип KIR рецепторов. Примечательно, что одинаковое количество смертей было выявлено в группе пациентов с гаплотипом А 4/9 (45 %), и с гаплотипом Вх 4/31(13 %), $p=0,008$.

При оценке статуса пациентов на последнем визите при медиане времени терапии ингибиторами тирозинкиназ в третьей линии 22 (1–153) мес, терапию третьей линии завершили 80/100 (80 %) пациентов во всей группе. Отмена ингибиторов тирозинкиназ из-за резистентности, смерти, не связанной с хроническим миелоидным лейкозом, токсичностью ингибиторов тирозинкиназ

и ремиссией без лечения произошла в 64/80 (78 %), 5/80 (7 %), 10/80 (13 %) и 1/80 (2 %) случаев, соответственно. Таким образом, 20/100 (20 %) пациентов продолжали ингибиторы тирозинкиназ в третьей линии. На третьей линии терапии ингибиторами тирозинкиназ 2-го поколения 35/100 (35 %) пациентов достигли полного цитогенетического ответа/молекулярного ответа 2, 18/35 (51 %) из которых прекратили терапию третьей линии. На последнем визите, среди пациентов с полным цитогенетическим ответом у 16 из 17 (94 %) пациентов наблюдался большой молекулярный ответ или лучший молекулярный ответ.

Выявленные в результате однофакторного и многофакторного анализов предикторы достижения полного цитогенетического ответа на ингибиторах тирозинкиназ 2-го поколения в третьей линии терапии, использованы в разработанном алгоритме третьей линии терапии хронической фазы хронического миелоидного лейкоза.

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

Представленные **выводы** отражают основные результаты работы, соответствуют целям и задачам, логично вытекают из материалов диссертации.

Практические рекомендации актуальны для реальной клинической практики. Аргументы автора в пользу защищаемых им положений убедительны и обоснованы. Список литературы полный и составлен по библиографическим правилам.

Таким образом, работа оформлена в соответствии с требованиями ВАК Минобрнауки РФ, хорошо иллюстрирована, выполнена на современном методическом уровне, написана научным языком, практически не содержит стилистических погрешностей и опечаток.

Содержание автореферата соответствует основным положениям диссертационного исследования и действующим требованиям.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Результаты представленной диссертационной работы могут быть использованы в лечебной практике гематологических и онкологических отделений лечебно-профилактических учреждений.

Основные положения исследования могут быть рекомендованы к применению в педагогическом процессе кафедр онкологического и гематологического профиля учебных заведений при обучении слушателей факультета подготовки врачей, слушателей клинической ординатуры.

Замечания по работе

Работа заслуживает несомненной положительной оценки. Отмечена ее высокая научно-практическая значимость. Существенных замечаний по смыслу проведенного исследования, научной новизне и выбору методических подходов нет. Имеющиеся в диссертации отдельные редкие опечатки, единичные стилистические и орфографические погрешности не влияют на общую положительную оценку диссертационной работы.

Заключение

Диссертация Читанова Тамары Вангелевны на тему «Факторы прогноза эффективности терапии ингибиторами тирозинкиназ второго поколения в третьей линии терапии хронической фазы хронического миелоидного лейкоза», представленная к защите на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по научной специальности 3.1.28. Гематология и переливание крови, является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований, содержится решение актуальной научной задачи – создание алгоритма терапии третьей линии хронической фазы хронического миелоидного лейкоза на основании изученных прогностических факторов благоприятного прогноза достижения оптимального ответа на терапии ингибиторами тирозинкиназ второго поколения в третьей линии.

По своей актуальности, объему выполненных исследований и новизне полученных результатов, их теоретической и практической значимости представленная работа полностью соответствует требованиям п. 9-14 Положения «О порядке присуждения учёных степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 (действующая редакция), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по научной специальности 3.1.28. Гематология и переливание крови.

Отзыв о научно-практической ценности диссертационной работы Читанава Тамары Вангельевны обсужден и утвержден на расширенном заседании кафедры факультетской терапии федерального государственного бюджетного военного образовательного учреждения высшего образования «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации (протокол №12 от 30 апреля 2024 года).

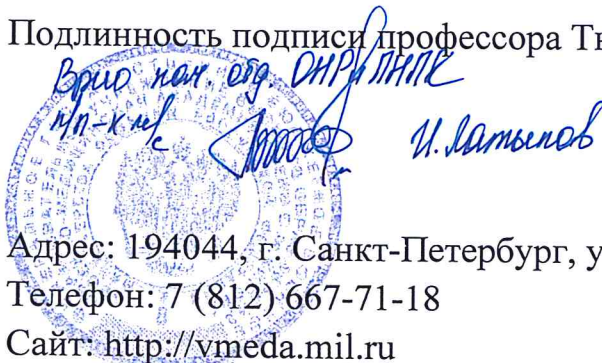
Начальник кафедры факультетской терапии
Доктор медицинских наук, профессор



Тыренко Вадим Витальевич

«14» мая 2024 года

Подлинность подписи профессора Тыренко В. В. заверяю:



Врио зам. орг. дир. ЛАПК
И. Латышев

Адрес: 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6

Телефон: 7 (812) 667-71-18

Сайт: <http://vmeda.mil.ru>

Электронная почта: vmeda-nio@mil.ru