

## ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, заместителя директора по лечебной работе НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой, доцента кафедры гематологии, трансфузиологии и трансплантологии с курсом детской онкологии факультета послевузовского образования имени профессора Б.В. Афанасьева ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации Бондаренко Сергея Николаевича на диссертационную работу Будаевой Ирины Гармаевны «Оптимизация выбора терапевтической тактики у пациентов с рецидивным и рефрактерным острым миелоидным лейкозом», представленную к официальной защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.28 – Гематология и переливание крови

### Актуальность исследования

За последние годы возможности индукционного лечения рецидивных и рефрактерных (Р/Р) форм острого миелоидного лейкоза (ОМЛ) вышли за рамки цитостатической терапии. Это связано с появлением новых препаратов и их комбинаций, а именно гипометилирующих агентов (ГМА), ингибиторов FLT3, BCL-2, гуманизированного моноклонального антитела – гемтузумаба озогамицина (ГО). Несмотря на значительные успехи, пациенты нуждаются в проведении аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) в качестве консолидационного лечения. В свете появления новых препаратов актуальным является вопрос выбора оптимального режима «бридж»-терапии в данной гетерогенной группе пациентов.

К настоящему времени рандомизированные проспективные исследования в группе Р/Р ОМЛ ограничены группой пациентов с мутацией в гене *FLT3*. Так, в исследовании «ADMIRAL» показано, что применение гилтеритиниба в монорежиме демонстрирует более высокие показатели эффективности лечения и приемлемый профиль токсичности по сравнению с

цитостатической терапией. Последние годы активно изучается двойная и тройная комбинация гилтеритиниба с ингибитором BCL2 (венетоклак), ГМА (азациитидином/децитабином) среди пациентов с мутацией в гене *FLT3*. Крупных сравнительных исследований по изучению комбинированного лечения с цитостатической терапией не проводилось.

Одним из первых моноклональных антител для терапии пациентов с ОМЛ стал ГО, который с 2017 году был одобрен FDA для пациентов с впервые выявленным и Р/Р CD33-положительным ОМЛ. Однако в настоящее время сохраняется дефицит исследований на репрезентативной когорте применения ГО для Р/Р ОМЛ.

Ограниченное число ретроспективных исследований по изучению сравнения венетоклак-содержащих режимов с высокодозной химиотерапией (ВДХТ) продемонстрировали сопоставимую эффективность и безопасность. В Российской Федерации (РФ) исследования в данной области не проводились.

Таким образом, актуальность темы диссертационного исследования Будаевой Ирины Гармаевны является несомненной. Сравнительный анализ эффективности и безопасности ВДХТ и таргетной терапии в общей группе и группах с различным генетическим профилем с целью выявления оптимального режима «бридж»-терапии к алло-ТГСК позволят обеспечить персонализированный подход у пациентов с Р/Р ОМЛ.

### **Научная новизна результатов диссертационного исследования**

Впервые разработан алгоритм выбора терапевтической тактики у пациентов с Р/Р ОМЛ на основании сравнительного анализа ВДХТ и таргетной терапии в группах с различным генетическим профилем. Установлено, что режимы на основе таргетной терапии демонстрируют сопоставимую с ВДХТ эффективность, показывая преимущество в группах пациентов с вторичным ОМЛ, высоким генетическим риском и FLT3-положительном ОМЛ. Режимы ВДХТ обладают преимуществом при их

использовании в группе СВФ-позитивного ОМЛ. Добавление ГО в режимы ВДХТ и таргетной терапии не оказывает значимого влияния в группе Р/Р ОМЛ.

Продемонстрировано, что применение таргетной терапии позволяет большему числу пациентов перейти на этап алло-ТГСК в сопоставимые с опцией интенсивной ХТ сроки и с меньшим количеством осложнений. В посттрансплантационном периоде частота развития острой и хронической формы реакции «трансплантат против хозяина» и результаты выживаемости сопоставимы.

Впервые в РФ проведен расширенный мутационный анализ методом секвенирования нового поколения (NGS) среди пациентов с Р/Р ОМЛ. Установлена эффективность таргетных режимов в группах пациентов, имеющих мутации генов, ответственных за активацию сигнальных путей и эпигенетические модификаторы.

### **Значимость для науки и практики результатов диссертационного исследования**

Диссертационное исследование, проведенное Будаевой Ириной Гармаевной, имеет важное научно-практическое значение. Сравнительный анализ ВДХТ и таргетной терапии в группе пациентов с Р/Р ОМЛ с различным генетическим профилем послужил основой предложенного алгоритма выбора терапевтической тактики. Рекомендованный алгоритм позволит выбрать оптимальный режим индукционной терапии к алло-ТГСК, что даст возможность своевременно большему количеству пациентов перейти на этап алло-ТГСК с максимальной эффективностью и меньшим количеством осложнений. Пациентам низкого генетического риска (СВФ-позитивный ОМЛ) целесообразно применение интенсивных режимов лечения. Пациентам с вторичным ОМЛ высокого генетического риска с мутацией в гене *FLT3* оптимальным является применение неинтенсивной биологической таргетной терапии – комбинации венетоклакса и ГМА +/-

ингибиторов FLT3 при наличии подтвержденной мутации в гене *FLT3*. Включение ГО в режимы терапии Р/Р ОМЛ нецелесообразно.

Немаловажной научной составляющей диссертационного исследования стала работа по оценке результатов изучения мутационного статуса методом NGS. Эффективность таргетной терапии была значимо выше среди пациентов, имеющих мутации генов, вовлеченных в сигнальные пути и эпигенетические нарушения.

### **Степень достоверности и обоснованности научных положений, выводов, практических рекомендаций**

Диссертационная работа Будаевой Ирины Гармаевны является оригинальным научным трудом, в котором последовательно решены поставленные научные задачи и полностью достигнута цель исследования - повышение эффективности лечения пациентов с Р/Р ОМЛ путем оптимизации выбора индукционных режимов.

Степень достоверности полученных результатов подтверждается достаточным клиническим материалом и длительным периодом наблюдения. В исследование включены данные о 131 пациенте с Р/Р ОМЛ. В диссертационном исследовании использованы актуальные методы клинико-лабораторных исследований, современные молекулярно-генетические методы диагностики, в том числе секвенирование нового поколения. Для статистической обработки результатов исследования использовались современные методы статического анализа. Полученные в ходе анализа результаты достоверны, выводы обоснованы. Научные положения полностью отражают полученные результаты исследования, соответствуют целям и задачам исследования.

### **Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационного исследования**

Результаты, полученные автором, являются новыми научными знаниями в области гематологии с перспективой их использования научно-исследовательской 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, трех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, библиографического списка. Работа изложена на 136 страницах машинописного текста, содержит 36 таблиц и 39 рисунков. Библиографический список включает 166 источников.

**Во введении** представлена актуальность, степень разработанности темы, цели и задачи исследования, научная новизна, теоретическая и практическая значимость, методология и методы исследования, положения, выносимые на защиту, степень достоверности и апробация результатов, соответствие паспорту научной специальности, внедрение результатов исследования, личное участие автора, публикации, структура и объем диссертации.

**В первой главе** полно и обстоятельно представлен литературный обзор, содержащий актуальные литературные данные об имеющихся опциях лечения пациентов с Р/Р ОМЛ, описаны варианты и результаты применения цитостатической, таргетной терапии и иммунотерапии. Кроме того, детально отражена актуальность применения метода NGS у пациентов с ОМЛ.

**Во второй главе** представлены критерии включения и исключения в анализ, критерии верификации диагноза, ответа на терапию, используемые режимы лечения, режимы кондиционирования и профилактики реакции

«трансплантат против хозяина» в группе пациентов после алло-ТГСК. Дана подробная характеристика 131 пациента с Р/Р ОМЛ, представлено детальное описание основных методов исследования и статической обработки данных.

**В третьей главе** описаны результаты исследования. Автором представлены результаты терапии общей группы пациентов и анализ факторов, влияющих на эффективность лечения. Негативное прогностическое влияние имели наличие экстрамедуллярного поражения, наличие комплексного/моносомального кариотипа, высокая группа риска.

Сравнительный анализ эффективности двух вариантов лечения (ВДХТ, таргетная терапия) продемонстрировал, что частота достижения ответа сопоставима в общей группе пациентов. При сравнительном анализе в группах с различным генетическим профилем выявлено, что таргетная терапия значимо эффективна в группе вторичного ОМЛ, высокого генетического риска и с мутацией в гене *FLT3*. Режимы ВДХТ имеют преимущество при использовании в группе СВФ-позитивного ОМЛ. Проведен подробный и глубокий сравнительный анализ безопасности двух вариантов лечения, в результате которого выявлено, что частота развития отдельных проявлений негематологической токсичности, гемотранфузионной зависимости выше в группе ВДХТ.

Добавление ГО в программы лечения (ВДХТ, таргетная терапия) не оказало значимого влияния на эффективность лечения.

В данной главе отражены результаты NGS 30 пациентов. Наиболее часто встречались мутации генов, ответственных за активацию сигнальных путей, эпигенетические модификаторы, ответственные за транскрипцию и репарацию ДНК. В результате анализа выявлено, что эффективность таргетных режимов была значимо выше среди пациентов, имеющих мутации генов – эпигенетических модификаторов и генов, ответственных за активацию сигнальных путей.

В отдельном разделе описан анализ результатов алло-ТГСК 116 пациентов и подробный сравнительный анализ осложнений

посттрансплантационного периода в двух группах терапии. Данный анализ продемонстрировал отсутствие значимых различий между двумя группами.

Результатом проведенного исследования стала разработка алгоритма выбора индукционной терапии у больных с Р/Р ОМЛ.

В главе «**Заключение**» подробный анализ полученных результатов собственного исследования, проведено сопоставление с имеющимися литературными данными.

Диссертационное исследование завершается выводами и практическими рекомендациями. Выводы хорошо сформулированы, соответствуют поставленным цели и задачам. Соискателем представлены дальнейшие перспективы разработки темы диссертации.

Основные положения диссертационного исследования изложены в автореферате на 22 страницах, где в сжатой форме отражены основные результаты исследования, обоснованы ключевые положения и выводы работы. Содержание автореферата соответствует сути диссертационного исследования. Личный вклад автора не вызывает сомнений. Принципиальных замечаний по диссертации нет. Работа заслуживает положительной оценки.

**В порядке дискуссии хотелось бы уточнить:**

1. Нуждаются ли пациенты в проведении консолидационного курса (ВДХТ, таргетная терапия) перед алло-ТГСК?
2. Проводилась ли поддерживающая терапия после алло-ТГСК у пациентов с мутацией в гене *FLT3*?

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Таким образом, диссертация Будаевой Ирины Гармаевны «Оптимизация выбора терапевтической тактики у пациентов с рецидивным и рефрактерным острым миелоидным лейкозом» по своей актуальности, уровню проведенных исследований, научной новизне, научной и практической ценности полученных результатов полностью соответствует

пунктам 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24.09.2013 года (с изменениями и дополнениями в редакции от 25.01.2024 года), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.28 - гематология и переливание крови.

**Официальный оппонент:**

доктор медицинских наук (шифр 14.01.21 – гематология и переливание крови), доцент кафедры гематологии, трансфузиологии и трансплантологии с курсом детской онкологии факультета послевузовского образования имени профессора Б.В. Афанасьева, заместитель директора по лечебной работе НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» МЗ РФ

*10 сентября 2025 г.*


  
Бондаренко Сергей Николаевич  
Подпись руки заверяю: *Бондаренко С.Н.*  
Спец. по кадрам *В.В. Смирнов И.В.*  
20 г.

**Подпись Бондаренко Сергея Николаевича заверяю:**

Ученый секретарь ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» МЗ РФ  
д.м.н., профессор

Беженарь Виталий Федорович

**Сведения об организации:**

  
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8, Тел.: +7 (812) 338 71 04. e-mail: info@1spbgmu.ru  
Сайт: <http://www.1spbgmu.ru/>