

ОТЗЫВ

официального оппонента Семочкина Сергея Вячеславовича, доктора медицинских наук, заведующего группой высокодозной химиотерапии и трансплантации костного мозга отдела лекарственного лечения опухолей МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, профессора кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии ИМД ФGAOУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России на диссертационную работу Будаевой Ирины Гармаевны по теме «Оптимизация выбора терапевтической тактики у пациентов с рецидивным и рефрактерным острым миелоидным лейкозом», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.28 – гематология и переливание крови.

Актуальность темы диссертации

Лечение рецидивов и рефрактерного острого миелоидного лейкоза (р/р ОМЛ) представляет собой сложную клиническую задачу. Несмотря на все достижения фармакологии реализация трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) остается ведущей опцией терапии для данной группы пациентов. Модификация режимов кондиционирования и профилактики реакции трансплантат против хозяина (РТПХ), внедрение в практику алло-ТГСК от гаплоидентичных доноров и доноров с частичным несоответствием по HLA значительно расширило возможности данного метода лечения. К сожалению, у существенной популяции пациентов реализация алло-ТГСК ограничена вследствие неэффективности индукционной терапии и развития тяжелых осложнений.

В последние годы спектр подходов индукционного лечения претерпел значительные изменения, включив в себя методы, принципиально отличные от стандартной цитостатической терапии. Широкий спектр новых опций, включает гипометилирующие агенты (децитабин, азацитидин), ингибитор

BCL2 (венетоклакс), ингибитор FLT3 (гилтеритиниб), ингибиторы IDH1/2 (ивосидениб, энаседениб) и конъюгированное моноклональное антитело (гемтузумаб озогамицин). Единого стандарта индукционной терапии в настоящее время нет. Выбор конкретного варианта определяется статусом пациента и биологическими особенностями опухоли.

Количество исследований, посвященных сравнительному анализу цитостатической и таргетной терапии в данной области не велико. Наибольший интерес исследователей вызывают комбинация гипометилирующих агентов (ГМА) и ингибитора BCL2 венетоклакса, продемонстрировавшая многообещающие результаты у пациентов с впервые диагностированным ОМЛ. Так, в ретроспективном исследовании Silvia Park из Южной Кореи (2022) было показано, что таргетная терапия не уступает в эффективности режимам цитостатической терапии и демонстрирует приемлемый профиль токсичности. Однако с учетом крайне гетерогенного биологического профиля пациентов с ОМЛ актуальным является поиск оптимального риск-адаптированного подхода.

Таким образом, диссертационное исследование Будаевой Ирины Гармаевны, посвященное вопросу оптимизации выбора индукционного лечения у пациентов с р/р ОМЛ, конечной целью которого является повышение эффективности лечения данной прогностически неблагоприятной группы пациентов, является несомненно актуальным.

Новизна научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

В обсуждаемой диссертационной работе впервые в Российской Федерации выполнен сравнительный анализ эффективности интенсивной химиотерапии и неинтенсивных таргетных схем лечения. Впервые продемонстрировано, что таргетная терапия не уступает по эффективности интенсивным режимам химиотерапии, позволяет реализовать алло-ТГСК в

равные сроки большему количеству пациентов с сопоставимыми результатами выживаемости в посттрансплантационном периоде.

В работе идентифицированы отдельные когорты пациентов с отличающимся генетическим профилем, в которых наблюдалось статически значимое превосходство отдельных методов терапии в сравнении с другими, что подчеркивает важность персонализированного подхода к лечению. Полученные результаты послужили основой разработки алгоритма терапевтической тактики у пациентов с р/р ОМЛ.

Значимость для науки и практики результатов диссертационного исследования

В диссертационном исследовании Ирины Гармаевны выявлено, что применение режимов на основе ГМА и ингибитора BCL-2 наиболее эффективно при вторичном ОМЛ, высоком генетическом риске и FLT3-позитивном ОМЛ. Интенсивные режимы с включением цитостатических препаратов обладают преимуществом при их использовании в группе CBF-позитивного ОМЛ. Добавление гемтузумаб озогамицин в режимы «классической» химиотерапии, а также таргетной терапии не повышает эффективность лечения.

Немаловажной научной составляющей работы явилось выполнение секвенирование нового поколения в анализируемой когорте пациентов с р/р ОМЛ. Данный анализ показал высокий процент встречаемости мутаций генов, ответственных за активацию сигнальных путей и эпигенетические нарушения. Диссертантом убедительно показана значимая эффективность неинтенсивных таргетных режимов в данных группах, что позволяет рассматривать их в качестве целевых.

На основе полученных результатов автором разработан алгоритм терапевтической тактики у пациентов с р/о ОМЛ, который позволит большему количеству пациентов своевременно реализовать этап алло-ТГСК, что крайне важно с клинических позиций.

Полнота изложения основных результатов диссертационной работы в научной печати

По теме диссертации опубликовано 9 научных работ в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве образования и науки Российской Федерации. Положения докладывались и обсуждались на российских и международных научных конференциях в виде устных и постерных докладов.

Оценка содержания диссертационной работы

Диссертация Будаевой Ирины Гармаевны построена по традиционному плану, состоит из введения, трех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, перспектив дальнейшей разработки темы, библиографического списка, приложения. Диссертационная работа изложена на 136 страницах машинописного текста, содержит 39 рисунков и 36 таблиц. В список литературы вошли 166 источников.

Во введении представлена актуальность исследования, степень разработанности темы, сформулированы цели и задачи исследования, приведены данные о научной новизне, теоретической и практической значимости, отражены 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 диссертационной работы.

Первая глава диссертации посвящена анализу литературных данных по теме исследования. Автор проводит глубокий анализ всего спектра отечественных и зарубежных источников, посвященных вопросу лечения пациентов с рецидивами и рефрактерным ОМЛ. Обзор включает исследования по стандартной цитостатической терапии, иммунотерапии, вариантам таргетной терапии, а также актуальности применения секвенирования нового поколения в данной когорте пациентов.

Во второй главе автор описывает критерии включения и исключения в анализ, критерии верификации диагноза, ответа на лечение, используемые режимы терапии, кондиционирования и профилактики реакции трансплантат против хозяина в группе пациентов, подвергшихся алло-ТГСК. Представлена характеристика 131 пациента с р/р ОМЛ и детальное описание лабораторных методов исследования и методов статистического анализа.

В третьей главе непосредственно представлены результаты диссертационного исследования. В настоящее ретроспективное исследование включен 131 пациент с р/р ОМЛ. В общей сложности 80 пациентам проведена интенсивная терапия с помощью режима FLAG \pm Ida, 51 – неинтенсивная таргетная терапия на основе ГМА, венетоклакса и гилтеритиниба в группе FLT3 (+). Соискателем проведен сравнительный анализ эффективности по общей группе в целом и в отдельных подгруппах, отличающихся генетическим профилем. Определены предикторы ответа на лечение. Помимо этого, в главе III представлен детальный сравнительный анализ безопасности двух методов лечения с оценкой проявлений гематологической и негематологической токсичности.

В отдельном разделе представлен анализ влияния включения гемтузумаб озогамицина в программы интенсивной и неинтенсивной терапии. В данной главе изложен анализ результатов секвенирования нового поколения и проведено сравнение двух методов лечения в зависимости от конкретных мутаций.

Далее автором представлены результаты алло-ТГСК с анализом выживаемости, ранних и отдаленных осложнений посттрансплантационного периода в двух группах лечения. На основе полученных данных разработан алгоритм выбора терапевтической тактики у пациентов с р/о ОМЛ.

В главе «Заключение» изложен анализ полученных результатов собственного исследования и проведено сопоставление с данными литературных источников.

Диссертационная работа завершается выводами и практическими рекомендациями. Выводы обоснованы, соответствуют целям и задачам и логически следуют из ранее представленных результатов диссертационного исследования. Практические рекомендации логично вытекают из результатов работы и несомненно будут востребованы специалистами. Отдельно представлены перспективы разработки данной темы.

Содержание автореферата соответствует действующим требованиям.

Замечаний к оформлению, смыслу и выводам диссертационного исследования нет. Диссертационная работа, несомненно, заслуживает положительной оценки.

В порядке дискуссии хотелось бы уточнить:

1. Как вы объясняете, могли ли повлиять на результаты, различия по совместимости донора и реципиента в группах интенсивного и неинтенсивного лечения?
2. Экстремедуллярные поражения каких локализаций чаще встречались в анализируемой когорте пациентов? В случае экстремедуллярного поражения были ли пациенты резистентные к интенсивной цитостатической терапии, но достигшие ответа после таргетной терапии?

Заключение

Диссертационная работа Будаевой Ирины Гармаевны на тему «Оптимизация выбора терапевтической тактики у пациентов с рецидивным и рефрактерным острым миелоидным лейкозом», выполненная под руководством кандидата медицинских наук Гиршовой Ларисы Леонидовны и представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.28 – «Гематология и переливание крови» является самостоятельной завершенной научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная научно-практическая проблема по повышению эффективности лечения пациентов с р/р ОМЛ.

