

ОТЗЫВ

**официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора
кафедры факультетской терапии с клиникой ФГБУ «НМИЦ им. В. А.
Алмазова» Минздрава России Салогуб Галины Николаевны на
диссертацию работы Морозовой Елены Владиславовны на тему:
«Хронический миелолейкоз: роль аллогенной трансплантации
гемопозитических стволовых клеток в лечении пациентов в эру
ингибиторов тирозинкиназ» , представленной на соискание ученой
степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.28. - гематология
и переливание крови**

Обоснование актуальности исследования

Диссертация Морозовой Елены Владиславовны посвящена актуальной проблеме современной онкогематологии – роли и месту аллогенной трансплантации гемопозитических стволовых клеток в лечении пациентов с хроническим миелолейкозом в эпоху ингибиторов тирозинкиназ. До появления ингибиторов тирозинкиназ (ИТК) аллогенная трансплантация гемопозитических стволовых клеток (алло-ТГСК) широко использовалась в терапии хронического миелолейкоза (ХМЛ), являясь единственным доказанным излечивающим способом. В настоящее время хорошо известны оптимальные подходы проведения алло-ТГСК у пациентов с ХМЛ, не получавших ранее ИТК. С появлением иматиниба ИТК стали передовой терапией впервые диагностированного ХМЛ, фантастически улучшив результаты терапии интерфероном и более старых препаратов. Поэтому активность трансплантологии в этой области быстро упала, и алло-ТГСК перешла из терапии первой линии во вторую, третью. В некоторых особых ситуациях причинами алло-СКТ являются: токсичность ИТК; резистентность к обычной лекарственной терапии и заболевание в стадии акселерации/бластного криза. Несмотря на проведенные ранее исследования

эффективности алло-ТГСК в сравнении с ИТК при использовании на разных фазах ХМЛ, эта опция терапии остается недостаточно изученной. Так, не определены оптимальные показания и сроки проведения трансплантации у пациентов с ХМЛ высокого риска в так называемую эру тирозинкиназ, режимы кондиционирования и профилактики РТПХ. Несмотря на относительную редкость неблагоприятного течения ХМЛ в современных условиях эта проблема является очень острой из-за сомнительного прогноза пациентов, что требует поиска новых более эффективных подходов к лечению. Все это подчеркивает актуальность работы Морозовой ЕВ, которая исследовала роль алло-ТГСК у пациентов с продвинутыми стадиями ХМЛ.

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

На защиту соискателем вынесено 8 положений, которые четко и понятно суммируют основные итоги работы, полученные, исходя из цели и задач исследования.

Диссертация выполнена в клинике НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачёвой, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» МЗ РФ и соответствует специальности 3.1.28. - Гематология и переливание крови. Диссертант квалифицированно выявляет и формулирует проблему, определяет цель и задачи исследования. Анализ диссертационной работы позволяет сделать заключение об обоснованности выносимых на защиту научных положений, которые соответствуют полученным результатам, выводам и практическим рекомендациям. Автореферат содержит все основные данные диссертационной работы, отражает этапы, дизайн работы, положения, результаты, а также выводы и практические рекомендации.

Достоверность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Объем выборки в рецензируемой диссертационной работе достаточен для обоснования выводов (194 пациента, в том числе 114 пациентов, которым была выполнена алло-ТГСК и 80 пациентов контрольной группы, получавших терапию ИТК без последующего выполнения трансплантации), примененные автором методы исследования соответствуют российским и международным рекомендациям, позволяют получить результаты, на основании которых сформулированы заключительные разделы диссертации.

Полученные научные данные обработаны с применением необходимых методов статистического анализа (теста Фишера, Манна–Уитни–Уилкоксона, построение графиков по методу Каплана–Мейера, многофакторный анализ с помощью регрессионной модели Кокса и метода LASSO) и корректно проанализированы. Основные научные положения, выводы и практические рекомендации вытекают из результатов исследования и отражают поставленные задачи, что подтверждает достоверность включенных в диссертацию материалов.

Теоретический раздел диссертации построен на проверяемых данных, не противоречит опубликованным материалам в ведущих научных изданиях, отражающих изучаемую проблематику.

Главные итоги диссертации опубликованы в 61 печатной работе, из них 42 статьи в журналах, рекомендованных ВАК.

Личный вклад автора состоит в непосредственном участии в анализе литературных данных, планировании диссертационной работы, обследовании, лечении пациентов и динамическом наблюдении за ними, составлении базы данных, их статистической обработке, анализе и обобщении полученных лабораторных и клинических результатов.

Новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

На основании результатов проведенного комплексного клинического, цитогенетического и молекулярно-генетического обследования и последующего длительного мониторинга на репрезентативном материале пациентов с ХМЛ в различных стадиях заболевания, части из которых была выполнена алло-ТГСК, впервые проведена комплексная оценка факторов, определяющих роль и место алло-ТГСК у пациентов, получающих терапию ИТК и влияние этой терапии на результаты трансплантации. Оценена клиническая эффективность алло-ТГСК в лечении пациентов с неблагоприятным течением ХМЛ. Впервые выполнен анализ эффективности алло-ТГСК в сравнении с консервативной терапией в группе пациентов в ФА и БК ХМЛ.

Значимым достоинством выполненной работы является установление факторов, определяющие прогноз при проведении алло-ТГСК у пациентов после терапии ИТК, что позволит на основе сопоставления преимуществ и рисков выполнения трансплантации оптимизировать план лечения.

Безусловно важным результатом работы, вносящим вклад в понимание патогенетических механизмов развития заболевания и ответа на предлагаемые виды лечения является демонстрация того, что дополнительные хромосомные aberrации и мутационный статуса в целом не определяют прогноз после проведения алло-ТГСК, в то время как дополнительные хромосомные aberrации низкого и высокого рисков имеют различное прогностическое значение.

Значимым достоинством выполненной работы является то, что в результате проведенного исследования автором впервые удалось продемонстрировать статически достоверную разницу в выживаемости пациентов группы высокого риска ХМЛ (ФА и БК) после алло-ТГСК при сравнении с другими методами лечения, что было подтверждено высокими

уровнями достижения полного гематологического, цитогенетического и молекулярного ответа.

На основе данных, полученных в ходе исследования, автором определены группы пациентов ХМЛ, которым показано проведение данного метода лечения, а также методы профилактики РТПХ (посттрансплантационный циклофосфан), что значительно расширяет возможности использования трансплантации в том числе у предлеченных пациентов и снижает частоту реакции «трансплантат против хозяина».

Значимость полученных результатов для науки и практики.

В рамках диссертационной работы определены основные группы пациентов с ХМЛ, являющиеся кандидатами на алло-ТГСК, что будет способствовать своевременной оценке эффективности и рискам трансплантации, поможет оптимизировать план лечения пациентов с продвинутыми стадиями ХМЛ.

Доказанная эффективность алло-ТГСК по сравнению с консервативной терапией у больных в ФА и БК с ХМЛ позволяет своевременно установить показания к алло-ТГСК. Применение режимов кондиционирования сниженной интенсивности у предлеченных пациентов с ХМЛ высокого риска с наличием в анамнезе нескольких предшествующих линий терапии позволяет снизить токсичность проводимой трансплантации и выполнять её по показаниям в том числе у пациентов с наличием сопутствующих заболеваний и у пожилых пациентов. Использование в качестве режима кондиционирования посттрансплантационного циклофосфана, помимо высокой эффективности в предотвращении РТПХ, просто в применении, не требует сложных аппаратных методов процессинга трансплантата *ex vivo* и может без сомнения применяться в любом трансплантационном центре.

Материалы работы широко представлены в форме докладов на международных, межрегиональных, городских научно-практических конференциях.

Положения диссертации внедрены в практическую работу отделений трансплантации ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П.Павлова, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А.Алмазова», ФГБУН КНИИГИПК ФМБА России, ГБУЗ Свердловская областная клиническая больница №1. Материалы диссертационной работы вошли в учебные материалы кафедры гематологии, трансфузиологии и трансплантологии с курсом детской онкологии ФПО имени профессора Б.В.Афанасьева, в учебные материалы для студентов кафедр госпитальной и факультетской терапии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П.Павлова.

Связь работы с планом соответствующих отраслей науки

Диссертационная работа «Хронический миелолейкоз: роль аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток в лечении пациентов в эру ингибиторов тирозинкиназ» полностью соответствует паспорту научной специальности 3.1.28. — гематология и переливание крови, а именно: пункту 1 «Изучение кроветворения и состава крови в эксперименте и у человека (в эмбрио- и фетогенезе, в возрастном аспекте, как в норме, так и при различных патологических состояниях) с использованием морфологических, гистохимических, иммунологических, генетических, молекулярно-биологических, культуральных и других методов исследования», пункту 3 «Этиопатогенетические механизмы становления и развития наследственных и приобретенных болезней системы крови с использованием морфологических, биохимических, иммунологических, генетических, молекулярно-биологических и других, в том числе, экспериментальных методов исследования, пункту 5 «Изучение показаний, эффективности и механизмов терапии болезней системы крови; совершенствование тактики и стратегии терапии и профилактики болезней системы крови, медико-социальной реабилитации больных; разработка новых лечебных препаратов с использованием методов клинической фармакологии».

Оценка содержания диссертации, ее оформления и завершенности.

Диссертация Салогуб ГН. построена классическим образом, цель и задачи сформулированы понятно и отражают основную идею диссертационной работы. Работа изложена на 210 страницах машинописного текста, состоит из 7 глав: введения, обзора литературы, материалов и методов, трех глав собственных данных, обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы. Текст иллюстрирован 51 рисунком и 17 таблицами. Библиографический указатель включает 247 литературных источников, из них 16 отечественных (6,5%) и 231 зарубежных (93,5%) авторов.

В введении освещается важность изучения роли и места алло-ТГСК на фоне широкого использования препаратов таргетного воздействия при хроническом миелолейкозе - ингибиторов тирозинкиназ. Автор убедительно обосновывает актуальность темы исследования, четко и полно формулирует цель диссертации, ставит задачи, которые в полной мере позволяют раскрыть поставленную цель, излагает основные научно-практические положения, выносимые на защиту.

В первой главе диссертантом представлен проведенный обзор литературы, который полно отражает современный взгляд на изучаемую проблему. Он посвящен эпидемиологии, молекулярным механизмам патогенеза ХМЛ и проблемам резистентности к терапии ингибиторами тирозинкиназ. Затрагиваются вопросы диагностики и лечения ХМЛ в контексте исторического развития и подходов к ведению пациентов с продвинутыми стадиями ХМЛ, подробно анализируется эффективность и безопасность применяемых ИТК как в 1й, так и в последующих линиях терапии, на основе литературных данных проводится сравнение результатов лекарственной терапии и алло-ТГСК у пациентов с ХМЛ в хронической фазе заболевания, фазе акселерации и бластного криза. Отдельный раздел посвящен обзору

публикация о роли аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток при ХМЛ в эру ингибиторов тирозинкиназ.

Глава 2 традиционно содержит материалы и методы исследования с детальным описанием характеристики пациентов, методов диагностики, клинического и лабораторного мониторинга, использованных методов математического анализа. Дано подробное описание методики кариотипирования клеток костного мозга с использованием G-дифференциальной окраски хромосом, FISH – исследование, методы оценки уровня относительной экспрессии транскриптов химерного гена BCR-ABL, определения мутационного статуса гена BCR-ABL1, а также сравнительный анализ методов детектирования точечных мутаций в гене BCR-ABL. Подробно указаны особенности выполнения трансплантации, включая режимы кондиционирования, профилактики РТПХ, клеточность трансплантата, вирусологический статус реципиента и донора, совместимость по группе крови и иные трансплантационные характеристики, традиционно указываемые в исследованиях.

Выверенная и детальная обработка материала диссертационного исследования с применением статистических программ представлена в третьей, четвертой и пятой главах.

Главе 3 начинается с освещения динамики трансплантационной активности в зависимости от исторического периода выполнения алло-ТГСК, а также повторной алло-ТГСК. Внимание акцентируется на том, что в настоящее время алло-ТГСК относится к третьей и даже четвертой линии терапии у пациентов в первой хронической фазе ХМЛ, что связано с высокой эффективностью ИТК различных поколений. Однако, для пациентов с ФА и БК алло-ТГСК является терапией выбора. В то же время применение ИТК позволяет подготовить пациентов к алло-ТГСК и увеличить долю больных во второй и более хронической фазе на момент алло-ТГСК.

В главе 4 проводится сравнение результатов консервативной терапии ИТК и алло-ТГСК у пациентов в фазах акселерации и бластного криза ХМЛ,

анализируется приживление трансплантата и основные причины летальности, цитогенетические и молекулярно-генетические особенности пациентов с продвинутыми стадиями заболевания с момента постановки диагноза. Подтверждено, что наличие клональной эволюции ХМЛ, выявляемой на основе появления дополнительных хромосомных aberrаций (ДХА) не оказывает существенного влияния на выживаемость пациентов исследуемой группы, в то время как наличие бластного криза ХМЛ является основным фактором, определяющим долгосрочную выживаемость пациентов после алло-ТГСК, являющейся наиболее эффективным методом лечения этой группы пациентов. Таким образом, идентификация ДХА высокого риска будет основанием для выполнения трансплантации и/или смене ИТК раньше.

Несмотря на развитие современных трансплантационных технологий осложнения алло-ТГСК и рецидивы ХМЛ все еще являются важными проблемами, снижающими эффективность процедуры. Поэтому особое место в диссертационной работе отведено описанию этих двух осложнений в главе 5. На основании полученных данных и проведенного многофакторного анализа были определены факторы, имеющие потенциальное прогностическое значение. К ним были отнесены: международный прогностический индекс эффективности алло-ТГСК, использование гемопоэтических стволовых клеток периферической крови в качестве трансплантата, использование высоких доз циклофосфана в качестве профилактики РТПХ, а также применение режимов кондиционирования со сниженной интенсивностью. Автору показал, что проведение профилактики РТПХ на основе посттрансплантационного циклофосфана сопровождается лучшими результатами за счет более низкой частоты РТПХ, в то же время частота рецидивов ХМЛ не нарастает.

Вопросы осложнений после трансплантации и подходы к их профилактике и лечению у пациентов с продвинутыми стадиями ХМЛ отражены в 6 главе работы. Доказано, что риск рецидива существенно возрастает при выполнении алло-ТГСК у пациентов в фазе акселерации и бластного криза, а также при значительном количестве линий ИТК на момент

алло-ТГСК. Вероятно, это является обусловлено клональной эволюцией заболевания с развитием резистентности к проводимой терапии. В связи с этим, выявление дополнительных генетических событий вне гена BCR-ABL может позволить выявлять пациентов с неблагоприятным прогнозом на более раннем этапе и своевременно выполнить смену терапии. Важно, что использование ИТК в посттрансплантационном периоде положительно влияет на выживаемость пациентов и летальность не связанную с рецидивом, однако не отражается на частоте рецидивов и развития хронической РТПХ.

Интересными являются приведенные клинические случаи экстрамедуллярных рецидивов заболевания с поражением центральной нервной системы после алло-ТГСК.

Итог анализа материалов диссертации изложен в глава 7 «Обсуждение», где диссертантом анализируются представленные результаты исследования, дается их научное обоснование и корректное сопоставление с данными российских и зарубежных авторов, проводится глубокий анализ литературы, использованной автором. Раздел содержит формулировку основных положений диссертации и представляет собой достаточно проработанное и обоснованное подведение итогов исследования. В заключении автор позиционирует аллоТГСК как эффективный метод лечения самой неблагоприятной группы пациентов с ХМЛ с фазой акселерации и бластного криза и БК в анамнезе.

Выводы и практические рекомендации обоснованы, вытекают из поставленных задач и полностью им соответствуют, практические рекомендации достаточно аргументированы.

Диссертация написана доступным литературным языком, хорошо оформлена.

Автореферат полностью отражает основное содержание диссертации, оформлен в соответствии с требованиями п.25 Положения о присуждении ученых степеней.

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

В качестве дискуссии диссертанту предлагается ответить на ряд вопросов:

1. Каково мнение исследователя о глубине ответа пациентов с бластным кризом хронического миелолейкоза: необходимо продолжение программной полихимиотерапии в комбинации с ингибиторами тирозинкиназ до достижения полного гематологического, цитогенетического и глубокого молекулярного ответа или важно соблюсти короткий период гематологического ответа и выполнить аллогенную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток?

В целом диссертационная работа представляет собой законченный труд, структура и содержание которого полностью соответствуют требованиям, предъявляемым к защите докторских диссертаций.

Замечания и вопросы по диссертационной работе

Принципиальных замечаний к содержанию работы нет.

Заключение

Диссертационное исследование Морозовой Елены Владиславовны на тему «Хронический миелолейкоз: роль аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток в лечении пациентов в эру ингибиторов тирозинкиназ», выполненное под научным руководством доктора медицинских наук Зубаровской Людмилы Степановны, представленное на соискание ученой степени доктора медицинских наук, является завершенной научно-квалификационной работой, в которой рассматриваются новые подходы к персонализированному лечению пациентов с хроническим миелолейкозом. По актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости диссертация соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней» Постановления Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 г. (с изменениями в редакции Постановления Правительства РФ №335 от 21.04.2016 года №748 от 02.08.2016, №650 от 29.05.2017, №1024 от 28.08.2017, №168 от 01.10.2018), предъявляемых к диссертациям на соискание ученой

степени доктора медицинских наук, а ее автор заслуживает присуждения
ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.28.
Гематология и переливание крови.

Официальный оппонент:

Директор института гематологии и онкологии,
профессор кафедры факультетской терапии с
клиникой Института медицинского образования
Федерального государственного бюджетного учреждения
«Национальный медицинский исследовательский центр
имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения
Российской Федерации, доктор медицинских наук
(3.1.28. Гематология и переливание крови)
Салогуб

Г.Н.

Согласие на обработку моих

Персональных данных
Салогуб

Галина Николаевна

Контактные данные:

197022, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д.2

Контактный телефон: +7(812) 702-37-84

Эл. адрес: Salogub@bk.ru

ДАТА

Подпись Г.Н. Салогуб

«31» октября



заверяю

2023 г.

ОТДЕЛ
ПЕРСОНАЛА

Никитина А.Ю.
вер спец. по документам

Учёный секретарь
профессор

Цифра



Иванов А.О.