

ОТЗЫВ

доктора медицинских наук, профессора, научного руководителя федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации Новичковой Галины Анатольевны на диссертационную работу Кохно Алины Владимировны «**Стратегия диагностики и лечения миелодиспластических синдромов**» по специальности 3.1.28. - гематология и переливание крови

Актуальность темы

Миелодиспластические синдромы (МДС) – направление современной гематологии, непрерывно изучаемое и претерпевающее значительные изменения на протяжении последних десятилетий. Диссертационная работа Алины Владимировны посвящена насущной теме - определению стратегии диагностики и лечения пациентов с миелодиспластическими синдромами. Многочисленные исследования последних лет доказали наличие клональных изменений гемопоэтических стволовых клеток, которые ассоциированы с этим заболеванием. В большинстве случаев развитие МДС происходит без какого-либо явного воздействующего фактора, однако в 10-20% ему предшествует цитотоксическая терапия по поводу другого онкологического или онкогематологического заболевания, или иммуносупрессивная терапия по поводу апластической анемии (АА). Наличие данных заболеваний в детстве может привести к развитию МДС в зрелом возрасте. Основопологающим критерием МДС является наличие достоверных признаков дисмиелопоэза, которые выявляют при морфологических исследованиях костного мозга. Совокупность цитоморфологических, гистологических, цитогенетических и молекулярно-генетических параметров позволяют верифицировать вариант МДС в соответствии с действующими, на момент проведения исследования, критериями ВОЗ 2017 года. Наличие гистологических особенностей кроветворения, в частности клеточность костного

мозга, наличие фиброза стромы, требуют проведения дифференциальной диагностики и исключения других гематологических заболеваний, протекающих с аналогичными изменениями в костном мозге и анализах крови. Точная верификация диагноза МДС, его варианта и группы риска помогает определить траекторию развития заболевания и определить стратегию лечения.

Основным клиническим проявлением МДС является цитопения, требующая в большинстве случаев проведения заместительной терапии компонентами крови, и одной из задач терапии является повышение показателей гемограммы и снижение потребности в гемотрансфузиях. В то же самое время, МДС - группа заболеваний с высоким риском развития прогрессии и трансформации в острый миелоидный лейкоз (ОМЛ), и не менее важной задачей становится попытка предотвратить развитие этих неблагоприятных событий. В терапии МДС применяют различные подходы начиная от динамического наблюдения, иммуносупрессивной терапии, до химиотерапии, включая гипометилирующие препараты и трансплантацию аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК). Определение показаний для начала каждого вида терапии является актуальной научно-практической задачей современной гематологии.

Диссертационная работа Кохно Алины Владимировны посвящена решению этих и многих других вопросов стратегии диагностики и лечения пациентов с МДС.

Научная новизна результатов диссертационного исследования

Диссертационная работы Кохно Алины Владимировны основана на анализе большой когорты - 338 пациентов, в течение длительного, более 20 лет, периода наблюдения и оценкой различных подходов программной терапии.

Впервые диссертантом проведен сравнительный анализ клинико-лабораторных данных пациентов с МДС, развившихся *de novo*, протекающих синхронно с другим онкологическим процессом или после предшествующей цитотоксической терапии, а также после иммуносупрессивной терапии апластической анемии. Автор наглядно продемонстрировала, что наличие другого

онкологического процесса является фактором негативного прогноза при проведении программной терапии.

Впервые показана необходимость не только всестороннего обследования на момент установления диагноза, позволяющего выявить также другой онкологический процесс, но и значимость выполнения повторных цитоморфологических исследований костного мозга перед началом программной терапии. Алиной Владимировной доказано негативное влияние увеличения количества бластных клеток на 4,5% и более на результаты программной терапии наравне с аномалиями кариотипа из группы плохого и очень плохого прогноза, а также «отсутствие митозов» при стандартном кариотипировании костного мозга. Представленный анализ молекулярно-генетических особенностей показал важность этого исследования для определения вероятности трансформации в ОМЛ и продолжительности жизни пациентов с МДС. В 2 % случаев выявлена герминальная мутация в гене *GATA2* в сочетании с моносомией хромосомы 7, что особенно значимо для молодых пациентов и при инициации поиска донора для выполнения алло-ТГСК.

Результаты нескольких проспективных исследований позволили Алине Владимировне определить значимые клиничко-лабораторные параметры, определяющие эффективность каждого вида терапии. Доказана успешность комбинированной иммуносупрессивной терапии у селектированной группы пациентов с МДС без избытка бластных клеток в отсутствии неблагоприятных аномалий кариотипа и фиброза стромы при сниженной или неравномерной клеточности костного мозга при клинически значимых низких показателях гемоглобина и тромбоцитов. Впервые-показана эффективность спленэктомии у 44 пациентов, ее хорошая переносимость, а также необходимость проведения хелаторной терапии при проведении гемотрансфузий. На большой когорте пациентов продемонстрировано отсутствие статистически значимой разницы результативности двух гипометилирующих препаратов: децитабина и азацитидина. Доказана низкая эффективность цитарабина в малых дозах при наличии цитогенетических aberrаций из группы неблагоприятного прогноза.

Впервые в Российской Федерации (РФ) продемонстрирована эффективность низкодозной химиотерапии с гипометилирующим праймингом у пациентов с МДС и избытком бластных клеток, а также при трансформации в ОМЛ. Доказано преимущество раннего выполнения алло-ТГСК у пациентов с МДС из объединенной группы высокого риска при достижении и сохранении положительного ответа.

Практическая значимость результатов диссертации, возможные пути их использования

Алиной Владимировной в течение всего периода исследования усовершенствовался протокол обследования пациентов, который на момент окончания работы включает в себя современные морфологические, иммунофенотипические, цитогенетические и молекулярно-генетические методы исследования, позволяющие наиболее точно определить вариант заболевания, определить возможный риск трансформации в ОМЛ и выбрать наилучший вариант лечения. Представленный алгоритм исследований костного мозга имеет важное практическое значение в ежедневной практике врачей гематологов и онкологов при обследовании пациентов с цитопеническими синдромами.

Сравнительный анализ трех прогностических шкал продемонстрировал необходимость практического использования одной системы для определения возможных аспектов развития МДС.

Разработанная стратегия терапии пациентов с МДС, базирующая на морфологических, цитогенетических и молекулярно-генетических параметрах болезни, позволила достигнуть максимального результата в целевой группе пациентов. Отсутствие статистически значимого преимущества азацитидина перед децитабином позволит равнозначно использовать оба препарата в программной терапии МДС, а цитарабин в малых дозах - у пациентов в отсутствии цитогенетических aberrаций из группы неблагоприятного прогноза. Новаторский протокол низкодозной химиотерапии с гипометилирующим праймингом продемонстрировал высокую эффективность (57%), в том числе у пациентов с

резистентным или рецидивирующим течением МДС, что послужило основанием для его внедрения в практику гематологических отделений ФГБУ «НМИЦ гематологии» и регионов РФ.

Наихудшие результаты алло-ТГСК, выполненной при трансформации в ОМЛ, наряду с высокой вероятностью прогрессии у пациентов с МДС из группы высокого и очень высокого риска в первые 3 месяца после верификации диагноза позволили Алине Владимировне сформулировать принцип раннего выполнения алло-ТГСК, что позволит в кратчайшие сроки направлять пациентов, подлежащих алло-ТГСК, в трансплантационные центры.

Разработанный алгоритм обследования пациентов с подозрением на МДС и представленные принципы выбора лечебной тактики нашли отражение в клинических рекомендациях «Миелодиспластический синдром. Миелодиспластические/миелопролиферативные новообразования».

Полнота изложения основных результатов диссертационной работы в научной печати

Опубликовано по теме диссертации 83 научные работы, из них 21 статья в научных журналах и изданиях, рекомендованных ВАК для публикации результатов диссертационных исследований по специальности 3.1.28. – гематология и переливание крови; 1 национальные клинические рекомендации; 17 глав в монографиях.

Основные положения выполненной работы доложены и обсуждены на конференциях и конгрессах регионального, федерального и международного значения.

Достоверность результатов работы, выводов и практических рекомендаций.

Представленные диссертантом результаты наблюдения 338 пациентов, длительный период наблюдения, используемые традиционные и новые методы обследования, а также выполненный на современном уровне статистический

анализ, доказывают высокую достоверность и значимость полученных результатов, и сформулированных на их основании выводов. Представленные практические рекомендации логично вытекают из полученных результатов исследования, достоверны, научно обоснованы и могут использоваться в ежедневной практической работе врачей гематологов, онкологов и терапевтов в федеральных и региональных центрах РФ.

Оценка содержания диссертации, степень завершенности и качество оформления диссертационного исследования

Диссертационная работа Алиной Владимировной написана по классическому образцу и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследований, результатов собственных исследований, представленных в четырех главах, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего в себя 591 литературный источник, из них 56 работ российских авторов и 535 - зарубежных. Диссертация содержит 361 страницу машинописного текста, 78 рисунков и 58 таблиц, 2 приложения.

Введение включает в себя: актуальность, степень разработанности темы исследования, цель, задачи, научную новизну, научно-практическую ценность, методологию и методы исследования, основные положения, степень достоверности и апробации результатов исследования и их внедрение. Замечаний к данному разделу нет.

В главе «Обзор литературы» представлены данные о заболеваемости МДС в мире, охарактеризованы особенности развития МДС после предшествующей цитотоксической терапии по поводу другого онкологического или онкогематологического заболевания, а также поздние клональные осложнения апластической анемии, описаны возможные этиологические факторы и патогенетические основы развития МДС. В полном объеме представлены диагностические критерии МДС, эволюция классификаций за весь период изучения МДС и прогностические шкалы, широко используемые в мировой практике. Большое внимание уделено существующим терапевтическим подходам,

а также алло-ТГСК. Глава написана хорошим литературным языком и содержит много исчерпывающей информации. Замечаний к данной главе нет.

В главе «Материалы и методы исследования» автор представляет информацию о 338 пациентах. Большое внимание уделено пациентам, имеющим в анамнезе другое значимое заболевание, в том числе и выявленное синхронно с МДС, сроков развития МДС, как второго события, а также распределение во всей когорте пациентов на варианты МДС, согласно классификации ВОЗ от 2017 года. В этой главе также представлены критерии диагноза, с наглядными примерами морфологических особенностей МДС, критерии ответа на терапию, скрупулезно описаны использованные методы диагностики. Изложены методы статистического анализа полученных данных. Замечаний по данной главе нет.

В 3 главе «Результаты исследования и их обсуждение: лабораторные данные» – автор проводит сравнительный анализ результатов цитоморфологических и патоморфологических исследований костного мозга. Наиболее значимые различия были выявлены при оценке клеточности костного мозга ($p < 0,0001$), размеров эритроидного, гранулоцитарного и мегакариоцитарного ростков кроветворения, а также наличия признаков дисмиелопоэза, подтвержденные низкими значениями коэффициента Коэна.

На основании комплексной оценки клинико-лабораторных параметров автор приводит наиболее значимые характеристики кроветворения при сниженной клеточности костного мозга, отличающий этот вариант МДС.

В этой главе диссертантом описаны особенности кариотипа у пациентов с МДС, выявленные при стандартном кариотипировании и методом FISH. Продемонстрировано увеличение аномалий кариотипа при мультилинейной дисплазии и увеличении количества бластных клеток, а также при наличии в анамнезе цитотоксической или иммуносупрессивной терапии. Представлены параметры крови и костного мозга, ассоциированные с делецией длинного плеча хромосомы 5 и моносомии 7 и результаты высокопроизводительного секвенирования 15 генов, ассоциированных с МДС и ОМЛ.

Представленные данные позволили автору сделать вывод об обязательном

проведении трепанобиопсии костного мозга при подозрении на МДС, о необходимости выполнении FISH при нормальном кариотипе и отсутствии митозов и о всестороннем исследовании костного мозга, включая мутационный статус. Замечаний по данной главе нет.

В 4 главе «Результаты и обсуждение: прогностические шкалы и значение изменения количества бластных клеток у пациентов с МДС» Алина Владимировна представила результаты анализа изменений количества бластных клеток до начала специфической терапии. В результате кропотливого статистического анализа определено пороговое значение в 4,5%, достоверно снижающее показатели общей выживаемости, наряду с повышенной клеточностью костного мозга и неблагоприятными аномалиями кариотипа, включая отсутствие митозов. Установлены сроки выполнения повторной пункции костного мозга в зависимости от первоначальных значений бластных клеток. Также автор проводит сравнительный анализ трех прогностических шкал, определяющих прогноз течения МДС. Показано отсутствие идентичности оценки рисков в 20-30% случаев, и необходимости выбора оптимальной шкалы прогноза, в данном исследовании предпочтение было отдано IPSS-R.

В 5 главе «Результаты и их обсуждение: программная терапия» диссертантом представлены результаты одно- и многофакторного анализов эффективности иммуносупрессивной терапии, спленэктомии, химиотерапии цитарабином в малых дозах, гипометилирующей терапии азацитидином и децитабином в монорежиме, комбинированной низкодозной химиотерапии с гипометилирующим праймингом и алло-ТГСК. Для каждого вида терапии определены клиничко-лабораторные предикторы наилучшего ответа, значимо улучшающие показатели общей выживаемости, а также параметры, увеличивающие вероятность прогрессии и трансформации в ОМЛ.

В 6 главе «Результаты исследования и их обсуждение: долгосрочные результаты наблюдения пациентов с МДС» автором представлены результаты общей выживаемости и вероятности прогрессии во всей группе пациентов с МДС. Показано, что при проведении программной терапии общая выживаемость и

вероятность прогрессии определялись принадлежностью к группе риска по IPSS-R и клеточностью костного мозга. Хочется отметить, что Алина Владимировна подробно изучила предикторы неблагоприятного исхода МДС, к которым также были отнесены отсутствие митозов при стандартном кариотипировании костного мозга и сниженной клеточности в трепанобиоптате, наличие коллагенового фиброза стромы, увеличение количества бластных клеток от 4,5% и более до начала программной терапии, а также обнаружение мутаций в генах *RUNX1*, *SRSF2*, *NRAS*, *GATA2*.

Разделы **«Обсуждение полученных результатов»** и **«Заключение»** посвящены анализу полученных данных, сопоставлению с достижениями по данной теме в России и за рубежом. В этом разделе автором представлены алгоритмы пациент-ориентированного подхода в лечение МДС в зависимости от инициальных параметров заболевания.

Выводы гармонично вытекают из результатов диссертационной работы и соответствуют заявленным цели и задачам.

Представленные **«практические рекомендации»** базируются на полученных результатах и уже частично вошли в клинические рекомендации (КР141_2) «Миелодиспластический синдром. Миелодиспластические/миелопролиферативные новообразования», обновленные в 2024 году, и, несомненно, будут востребованы в ежедневной клинической практике врачей-гематологов и смежных специальностей.

Представленная Алиной Владимировной диссертация заслуживает положительной оценки. Представленный обзор литературы, результаты проведенных исследований, статистический анализ свидетельствуют о высоком уровне теоретических знаний и методической подготовленности автора, а также глубоком понимании клинических потребностей врачей-гематологов.

Диссертация оформлена в соответствии с существующими требованиями к научным квалификационным работам на соискание учёной степени доктора наук. Существенных замечаний по методологическим подходам, обоснованности выводов, научной новизне и практической значимости нет.

