

## ОТЗЫВ

официального оппонента – доктора медицинских наук, профессора кафедры гематологии и клеточной терапии им. А.А. Максимова федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации Федоренко Дениса Анатольевича на диссертацию Петровой Анны Николаевны «Оценка стабильности молекулярной ремиссии и качества жизни больных хроническим миелолейкозом при отмене терапии ингибиторами тирозинкиназ», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.21 – гематология и переливание крови.

### Актуальность темы диссертации

Стандарты терапии хронического миелолейкоза (ХМЛ) еще недавно предусматривали пожизненную терапию ингибиторами тирозинкиназ (ИТК), что подразумевало ежедневный прием пациентами таблетированных препаратов вне зависимости от степени и стабильности молекулярного ответа (МО). Однако по результатам проводимых в мире исследований, установлена возможность наблюдения больных ХМЛ с длительным глубоким МО без терапии ИТК, при контролируемом уровне остаточной популяции лейкоэмических клеток методом количественной полимеразной цепной реакции в реальном времени (ПЦР).

Ведение больных ХМЛ с глубоким МО без терапии, при регулярном молекулярном контроле и своевременном возобновлении терапии при превышении порога, соответствующего большому молекулярному ответу (БМО), является перспективным подходом. За счет возможности наблюдения без терапии ожидается улучшение качества жизни больных за счет элиминации побочных эффектов терапии ИТК, которые возникают при постоянном длительном приеме препаратов.

В литературе основная доля публикаций касается поиска факторов, ассоциированных с высокой вероятностью сохранения ремиссии без терапии, однако единого мнения на это счет не получено, что может быть связано с разными критериями включения и разным определением рецидива в различных исследованиях. До сих пор спорными вопросами являются оптимальная длительность лечения ИТК и длительность

глубокого МО, значение глубины МО на момент отмены терапии (МО4 против МО4,5 и глубже). В нескольких крупных исследованиях по прекращению лечения ИТК 2 линии получены противоположные данные относительно значимости предшествующей резистентности и непереносимости иматиниба для поддержания ремиссии без лечения. Поиск клинических факторов и анализ полученных результатов важен для определения группы пациентов, имеющих наибольшую вероятность сохранения молекулярной ремиссии без терапии.

Информация о субъективной оценке самими пациентами своего самочувствия на сегодняшний день недостаточно изучена. Число публикаций и исследований по этой проблеме невелико, а результаты противоречивы. В одном исследовании было отмечено значительное уменьшение выраженности симптомов, ассоциированных с лечением ИТК, и улучшение показателя общего благополучия, в других работах были продемонстрированы минимальные изменения показателей качества жизни больных ХМЛ после прерывания терапии.

Таким образом, актуальность диссертационной работы Петровой Анны Николаевны, которая посвящена поиску факторов, ассоциированных с сохранением молекулярной ремиссии а также детальной оценке качества жизни больных ХМЛ до и после прекращения лечения, несомненна.

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

Цель, задачи диссертационной работы, а также выводы и практические рекомендации обоснованы, носят конкретный характер. Степень достоверности полученных результатов определяется достаточным количеством включенных в исследование больных и значительным объемом выполненных исследований, что позволило корректно осуществить статистическую обработку данных. Статистический анализ проведен современными методами.

#### **Научная новизна**

В рамках диссертационной работы проведено исследование проспективной группы больных ХМЛ с глубоким МО, у которых была произведена отмена терапии ИТК. В течение периода наблюдения, составившего не менее 2 лет, у 98 больных была

проанализирована выживаемость без молекулярного рецидива после прекращения лечения ИТК. Диссертантом показано, что выживаемость без молекулярного рецидива к третьему году без терапии является сопоставимой во всей группе больных и у пациентов с первой отменой лечения, а в группе пациентов с повторной попыткой отмены выживаемость без рецидива в 2 раза ниже.

Автором проанализированы факторы сохранения молекулярной ремиссии, включавшие как исходные клинико-демографические характеристики пациентов, так и динамику поведения опухолевого клона после прекращения терапии. Продемонстрированы различные варианты динамики лейкозного клона после отмены терапии ИТК. Показано неблагоприятное значение потери глубокого МО на ранних сроках после отмены.

Выявлены независимые факторы сохранения молекулярной ремиссии после отмены лечения: большая длительность терапии ИТК к моменту отмены и глубина МО 4,5 и глубже. Показана линейная взаимосвязь выживаемости без молекулярного рецидива с длительностью терапии ИТК при применении иматиниба в первой линии лечения.

Представлена частота и клинические особенности синдрома отмены терапии ИТК, подробно изучены факторы, ассоциированные с его развитием. Автором выделены факторы, имеющие наибольшее негативное влияние на качество жизни пациентов с ХМЛ и глубоким МО, такие как выраженная токсичность ИТК и сопутствующие заболевания в стадии обострения. По результатам выполненного исследования динамики показателей качества жизни показано благоприятное влияние прекращения терапии за счет разрешения токсичности лечения и уменьшения степени тревожности больных ХМЛ.

### **Ценность для науки и практики**

В результате исследования, выполненного Петровой А.Н., впервые в рамках проспективного исследования доказана возможность сохранения ремиссии без лечения после отмены ИТК у 51% больных ХМЛ с глубоким молекулярным ответом. Установлена безопасность данного подхода. Отмена лечения позволила уменьшить число нежелательных явлений, обусловленных терапией ИТК, что ассоциировалось с улучшением качества жизни. Оценка клинических и молекулярно-генетических факторов, связанных со стабильностью молекулярной ремиссии без лечения, позволила

определить группу пациентов, имеющих максимальное преимущество от применения тактики наблюдения без терапии.

Алгоритм наблюдения больных ХМЛ с глубоким молекулярным ответом без терапии ИТК, сформулированный по результатам диссертационной работы, включен в методические рекомендации по лечению ХМЛ и может применяться в клинической практике врачей-гематологов при отборе и в процессе наблюдения больных ХМЛ без терапии ИТК. Полученные данные могут быть использованы для продолжения исследовательской работы.

Таким образом, диссертационная работа имеет несомненную теоретическую и практическую значимость.

#### **Полнота изложения основных результатов диссертации в научной печати**

По теме диссертации опубликовано 19 печатных работ, из них 7 полнотекстовых статей, в том числе 4 в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК для публикации результатов диссертационных исследований. Основные положения диссертации докладывались и обсуждались на научных конференциях.

#### **Оценка содержания диссертационной работы**

Диссертация построена по традиционному плану, состоит из введения, глав, посвященных обзору литературы, а также материалам и методам, 11 подглав, отражающих результаты собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Диссертационная работа изложена на 123 страницах машинописного текста, включает в себя 35 рисунков и 12 таблиц. Список литературы представлен 95 источниками (из них 8 отечественных и 87 иностранных источников литературы).

Во введении автор представляет актуальность проблемы, обосновывает цель и задачи диссертационной работы.

Обзор литературы содержит анализ современных сведений по исследуемому вопросу, автор описывает проблемы связанные с длительной терапией ХМЛ, приводит результаты клинических исследований по отмене терапии ИТК1 и ИТК2, данные о факторах прогноза сохранения ремиссии без терапии, данные о синдроме отмены терапии ИТК, имеющиеся данные о качестве жизни пациентов во время терапии ИТК и

при ее отмене. Безусловно, тщательный анализ литературных данных свидетельствует о том, что проблема прекращения терапии ИТК нуждается в детальном изучении.

В главе «Материалы и методы» приведено описание критериев включения в исследование, дизайна исследования, используемых методов исследования, а также методов статистической обработки данных. Представлена подробная характеристика группы включенных в исследование пациентов.

Автором диссертационной работы определена выживаемость больных ХМЛ без потери БМО после отмены терапии ИТК, которая составила 51% к 3-му году наблюдения без терапии. Показано, что большинство молекулярных рецидивов (87%) происходили в течение первых 6 месяцев наблюдения без терапии. Сопоставлена выживаемость без потери БМО у больных с 1 и 2 попыткой отмены терапии и установлено, что пациентов с повторной отменой выживаемость без потери БМО составила 25%, в то время как у больных с первой отменой выживаемость сопоставима со всей группой.

Изучены динамика молекулярного ответа после прекращения терапии ИТК и влияние потери глубокого МО4 на дальнейшую вероятность рецидива, в том числе в зависимости от срока потери МО4. При сравнительном анализе выявлено, что у большинства больных с потерей МО4 в течение первых 3 месяцев после отмены в дальнейшем происходит потеря БМО (выживаемость без потери БМО составляет 8%); в то время как при потере МО4 на сроках более 3 мес половина пациентов сохраняет МР к моменту анализа.

Выявлены факторы, ассоциированные с сохранением молекулярной ремиссии после прекращения терапии ИТК:

- 1) независимым фактором, ассоциированным с выживаемостью без потери БМО при анализе, выполненном на всей группе пациентов, являлась глубина МО перед прекращением лечения;
- 2) у больных получавших терапию иматинибом в 1 линии к независимым факторам, ассоциированным с выживаемостью без потери БМО, отнесены фактор длительности терапии ИТК и фактор глубины ответа.

Определен оптимальный уровень разделения по длительности терапии (6,5 лет). Продемонстрировано, что с увеличением длительности терапии увеличивается

выживаемость без потери БМО, а на каждый дополнительный условный год терапии приходится увеличение показателя выживаемости без потери БМО в среднем на 6%.

Оценена вероятность восстановления большого и глубокого молекулярного ответа у пациентов, возобновивших лечение вследствие молекулярного рецидива, которая составила 100%.

Проанализирована частота развития синдрома отмены терапии ИТК (42%) и факторы, ассоциированные с его появлением (старший возраст больных и более длительная терапия ИТК на момент прекращения лечения). Выявлена тенденция к более низкой выживаемости без молекулярного рецидива в группе больных с наличием синдрома отмены.

Показано, что качество жизни больных ХМЛ с глубоким МО до отмены терапии сопоставимо с качеством жизни условно-здоровых респондентов, а в группе больных ХМЛ достоверно снижен показатель физического функционирования. Выявлено значимое отрицательное влияние на показатели качества жизни до отмены терапии токсичности ИТК 2-3 степени и обострения сопутствующих заболеваний. Установлено статистически значимое улучшение качества жизни в течение года после отмены терапии ИТК по нескольким показателям. Изучен уровень тревожности у больных ХМЛ, который на всех сроках исследования не превышал нормальных значений. Оценка полученных данных и значение их для науки и практики отражены в обсуждении собственных данных и заключении.

Результаты проведенной работы отражены в выводах, практических рекомендациях и соответствуют целям и задачам, поставленным в исследовании.

### **Обоснованность положений диссертации**

Достоверность и обоснованность выводов, представленных в диссертационной работе Петровой Анны Николаевны, не вызывает сомнений, принимая во внимание объем выполненных исследований, современную методологическую базу, проведенную обработку полученных результатов современными статистическими методами.

### **Заключение**

Диссертация Петровой Анны Николаевны на тему: «Оценка стабильности молекулярной ремиссии и качества жизни больных хроническим миелолейкозом при

отмене терапии ингибиторами тирозинкиназ», выполненная под руководством профессора, доктора медицинских наук А.Г. Туркиной и профессора, доктора биологических наук Т.И. Ионовой, является законченной научно-квалификационной работой, в которой приводится решение актуальной научно-практической задачи, имеющей существенное значение для гематологии. Диссертация полностью соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ № 842 от 24 сентября 2013 года, в редакции Постановления Правительства РФ от 28 августа 2017 года № 1024 «О внесении изменений в положение о присуждении ученых степеней», а сам автор, Петрова Анна Николаевна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.21 – гематология и переливание крови.

Официальный оппонент:

доктор медицинских наук (14.01.21 – гематология  
и переливание крови), профессор кафедры гематологии  
и клеточной терапии им. А.А.Максимова  
федерального государственного бюджетного учреждения  
«Национальный медико-хирургический Центр  
им. Н.И. Пирогова»

Министерства здравоохранения  
Российской Федерации



Федоренко Денис Анатольевич

06 ноября 2020 г.

Подпись Федоренко Дениса Анатольевича заверяю:

*Удвоенный секретарь ректората  
профессор*

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.



105203 г. Москва, ул. Нижняя Первомайская, д. 70, тел. +7 499 464-03-03, email:  
[sctranspl@bk.ru](mailto:sctranspl@bk.ru).