

Отзыв

Официального оппонента доктора медицинских наук Шуваева Василия Анатольевича на диссертационную работу Мурзабековой Марет Ахметовны «Клинико-лабораторные и генетические предикторы эффективности долгосрочной таргетной терапии первичного и вторичного миелофиброза», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.28. – гематология и переливание крови.

Актуальность темы.

Первичный миелофиброз (ПМФ) – миелопролиферативное новообразование, имеющее характерное морфологическое проявление в виде фиброза костного мозга, вследствие избыточной пролиферации трансформированных клеток гемопоэза с aberrантной выработкой цитокинов. Сходная с ПМФ клиническая картина предположительно с таким же патогенезом наблюдается при посттромбоцитемическом и постполицитемическом миелофиброзах – исходах длительного течения эссенциальной тромбоцитемии и истинной полицитемии. Дифференциальная диагностика этих состояний с ПМФ затруднительна, если вообще возможна, а принципы терапии идентичны.

Общая выживаемость больных ПМФ значительно ограничена и составляет около 6 лет. Вместе с тем продолжительность жизни отдельного больного может колебаться в диапазоне от нескольких месяцев до многих лет. Наиболее частыми осложнениями являются прогрессирующая анемия, спленомегалия и гепатомегалия, тромбозы, симптомы опухолевой интоксикации. Исходом ПМФ также может быть бластная трансформация, обуславливающая около 20% случаев летальности.

Прогностические модели, учитывающие различные факторы риска, создавались с целью селекции пациентов с разным течением заболевания и выделения группы больных, нуждающихся в более интенсивном лечении.

Прогностические индексы включают различные переменные. Несмотря на большое количество прогностических факторов, коррелирующих с течением миелофиброза и ответом на терапию, всё большее значение приобретают молекулярно-генетические методы исследования.

Ранее выявленные предикторы были определены до появления или в самом начале применения таргетной терапии миелопролиферативных новообразований в клинической практике. Вопросы прогнозирования ответа на терапию ингибиторами янускиназ, поиск факторов, определяющих неудачу таргетной терапии, имеет не только академический, но и практический интерес с точки зрения оптимизации тактики терапии.

Степень обоснованности научных положений, выводов и практических рекомендаций.

Полученные диссертантом данные и сделанные на их основе выводы не вызывают сомнений, что подтверждено детальным анализом результатов комплексного обследования 206 пациентов с первичным и вторичным миелофиброзом. Материалы исследования хорошо документированы. Впервые в России представлены результаты долгосрочного нерандомизированного исследования применения руксолитиниба у большой когорты пациентов с миелофиброзом.

Выявлены гендерно-возрастные, клиничко-гематологические, предикторы, влияющие на результаты таргетной терапии миелофиброза. Уникальными являются данные о взаимосвязи цитогенетических и молекулярно-генетических характеристик заболевания с эффективностью терапии миелофиброза руксолитинибом.

Практическая ценность заключается в том, что определены молекулярно-генетические критерии, позволяющие предполагать недостаточный эффект, как медикаментозной терапии гидроксикарбамидом, интерфероном альфа-2b, так и таргетными препаратами. Оценка факторов, влияющих на риск прогрессирования миелофиброза с развитием бластного

криза или нарастания степени фиброза в костном мозге, позволяет выявить группу пациентов, требующих более пристального наблюдения и интенсификации лечения.

Работа построена по традиционной структуре, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, глав, представляющих результаты исследования и их обсуждение, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, который представлен 181 источником, из которых 28 – отечественные и 153 – зарубежные.

Введение посвящено описанию актуальности избранной темы исследования, сформулирована цель и пять задач исследования. В этом разделе представлены положения, выносимые на защиту, научная новизна, теоретическое и практическое значение работы, методология и методы исследования, перечень публикаций по теме исследования, результаты внедрения, личный вклад автора, соответствие диссертации паспорту специальности.

Первая глава традиционно посвящена обзору литературных данных и содержит современные сведения о распространенности, патогенезе, клинических, морфологических и лабораторных особенностях классических Rh-негативных миелопролиферативных новообразований. Дана цитогенетическая, молекулярно-генетическая характеристика заболеваний, описаны известные факторы прогноза течения миелофиброза. Представлены актуальные данные о терапии миелофиброза.

В следующей второй главе изложены материалы и методы исследования, описаны критерии формирования исследуемых групп. Представлены различные характеристики пациентов с миелофиброзом до назначения руксолитиниба, в том числе пациентов с комплексным генетическим обследованием. Подробно описана методика молекулярно-генетического

исследования методом секвенирования нового поколения (NGS), описаны методики статистического анализа.

В третьей главе подробно и последовательно изложенные автором результаты проведенного исследования. Осуществлена оценка гендерно-возрастных, клинико-гематологических, генетических факторов на показатели выживаемости без прогрессии и общей выживаемости пациентов с первичным и вторичным миелофиброзом, получающих таргетную терапию руксолитинибом. Автор кропотливо сравнивает влияние цитогенетических маркеров, типа драйверных мутаций, их аллельной нагрузки, мутаций высокого риска на показатели выживаемости без прогрессии и общей выживаемости. В результате проведенного исследования показан оптимальный ответ на терапию, выживаемость у пациентов с первичным и вторичным миелофиброзом, с резистентностью и непереносимостью к медикаментозной терапии гидроксикарбамидом и интерфероном альфа-2b на фоне терапии руксолитинибом. Отмечено снижение медианы величины аллельной нагрузки *JAK2 V617F* от исходной величины более чем на 50% у половины больных, что может свидетельствовать о воздействии руксолитиниба на патогенез миелофиброза. Автором определены, что неблагоприятными факторами, влияющими на выживаемость без прогрессии резистентных к стандартной терапии пациентов с миелофиброзом, при терапии руксолитинибом являются: возраст старше 60 лет, группа высокого риска по шкале DIPSS, предшествующая терапия гидроксикарбамидом, количество лейкоцитов перед началом терапии руксолитинибом $>15 \times 10^9/\text{л}$, тромбоцитов $< 50 \times 10^9/\text{л}$, уровень гемоглобина $< 100 \text{ г/л}$, степень фиброза MF-2 или MF-3, отсутствие снижения в процессе лечения аллельной нагрузки *JAK2 V617F*, количество патогенных мутаций > 2 , наличие патогенной мутации в гене *SETBP1*. Автор подчеркивает, что отсутствие этих факторов, а также предшествующая терапия интерфероном альфа-2b имеют позитивное влияние на выживаемость без прогрессии. Продемонстрировано, что наличие

драйверной мутации в гене *MPL* или тройной негативный статус отрицательно влияют на выживаемость без развития бластного криза. Патогенные и неопределенные недрайверные мутации неблагоприятно влияют на бессобытийную выживаемость (развитие бластного криза). Предикторами снижения общей выживаемости пациентов с миелофиброзом, получающих терапию руксолитинибом, которые имели статистическую значимость при проведении регрессионного анализа были: возраст старше 60 лет, группы риска промежуточный-2 и высокий согласно шкале DIPSS, постполицитемический характер миелофиброза, количество лейкоцитов $> 15 \times 10^9/\text{л}$, тромбоцитов $< 50 \times 10^9/\text{л}$, уровень гемоглобина $< 100 \text{ г/л}$, степень фиброза МФ, тройной негативный статус, аллельная нагрузка мутаций в гене *CALR* до начала терапии руксолитинибом $> 50\%$, отсутствие снижения аллельной нагрузки *JAK2 V617F* в процессе лечения, количество патогенных мутаций > 2 -х, наличие патогенных мутаций в генах *ASXL1* и *SETBP1*. Отсутствие этих факторов имеет позитивное влияние на общую выживаемость. Наличие или отсутствие аберраций кариотипа перед назначением руксолитиниба по данным автора статистически значимо не влияет на показатели ОВ и ВБП.

В четвертой главе части диссертации автор кратко излагает самые важные положения работы. Сравнивает полученные результаты с данными клинических и академических исследований. Следует подчеркнуть глубокое погружение и тщательный анализ работ других авторов. В целом отмечена схожесть полученных результатов терапии миелофиброза руксолитинибом с некоторыми отличиями, в частности частота развития анемии и тромбоцитопении на фоне таргетной терапии в исследовании оказалась значительно ниже, также показатели ВБП для групп промежуточного-1 и -2 и низкого риска и ОВ в целом были ниже чем в клинических исследованиях. Настоящее диссертационное исследование представляет в том числе и новые данные неописанные в работах других исследователей, один из примеров -

негативное влияние на общую и беспрогрессивную выживаемость наличия патогенных мутаций в гене *SETBP1*.

В заключении автор подводит итоги работы. Проведенное исследование позволило сформировать практические рекомендации по оценке клинко-лабораторных параметров для прогнозирования ответа на лечение руксолитинибом, в том числе с использованием NGS-секвенирования, изменения терапевтической тактики у пациентов с миелофиброзом при наличии мутаций в генах *MPL*, *ASXL1* и *SETBP1*, а также при тринегативном статусе драйверных мутаций.

Достоверность полученных результатов и их новизна.

Достоверность полученных диссертантом фактических данных не вызывает сомнений. Методы исследования, примененные автором, современны и информативны.

Работу характеризует оригинальность подхода и научная новизна.

Автором впервые представлены результаты долгосрочного нерандомизированного одноцентрового клинического исследования применения руксолитиниба у большой когорты пациентов с МФ, что является самым большим опытом применения таргетной терапии МФ в стране. В ходе исследования определены параметры, влияющие на исход таргетной терапии МФ: гендерно-возрастные, клинко-гематологические, морфологические. Также выявлена взаимосвязь цитогенетических и молекулярно-генетических характеристик МФ, которая демонстрирует влияние на результативность терапии руксолитинибом.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций.

Цель, задачи диссертационного исследования, а также выводы и практические рекомендации обоснованы фактическими материалами диссертации, носят конкретный характер и не вызывают возражений. Результаты были получены на достаточном объеме материала с

использованием современной методологической и методической базы, в том числе адекватных приемов статистического анализа.

Автор выносит на защиту 3 положения.

Автор утверждает, что таргетная терапия руксолитинибом первичного и вторичного миелофиброза, резистентного к стандартной терапии демонстрирует высокие показатели долгосрочной эффективности, выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости.

Во втором положении доказано, что возраст старше 60 лет, группа высокого риска по шкале DIPSS, предшествующая терапия интерфероном, количество лейкоцитов, тромбоцитов, уровень гемоглобина, степень фиброза костного мозга перед началом таргетной терапии значимо влияют на выживаемость без прогрессии и общую выживаемость пациентов с первичным и вторичным миелофиброзом, получающих руксолитиниб. Терапия гидроксикарбонидом в анамнезе имеет значение для выживаемости без прогрессии. Вариант миелофиброза достоверно влияет на общую выживаемость.

Также автор утверждает, что вариант драйверной мутации, динамика аллельной нагрузки *JAK2 V617F* в процессе лечения, тип неблагоприятных дополнительных мутаций (патогенные, неопределенного значения, доброкачественные), наличие мутаций в генах группы высокого риска и *SETBP1*, количество патогенных мутаций значимо влияют на выживаемость без прогрессии и общую выживаемость больных с миелофиброзом, принимающих руксолитиниб. Аллельная нагрузка *CALR* при назначении руксолитиниба, количество патогенных мутаций, наличие патогенных мутаций *ASXL1* достоверно влияют на общую выживаемость.

Существенных замечаний по методологическим подходам, обоснованности выводов, научной новизне и практической значимости нет. Содержание автореферата полностью отражает основные положения диссертации. В тексте диссертации и автореферате содержатся небольшое

количество орфографических, формальных, классификационных и методологических неточностей, носящих дискуссионный характер и не снижающих общее качество работы.

При анализе текста диссертации и автореферата возникли некоторые вопросы уточняющего характера:

1. В обзоре литературы автор приводит сведения о перечне прогностических шкал, в том числе DIPSS+, MIPSS, MIPSS70, MIPSS70+, MIPSS70+ v2.0, GIPSS. Перечня использованных методов, в том числе расширенного генетического обследования достаточно для использования данных шкал, однако в диссертационном исследовании для оценки влияния на исходы заболевания использовалась только шкала DIPSS. Чем обусловлен данный выбор? Также в обзоре литературы MYSEC-PM специально разработанной для прогноза выживаемости пациентов с посттромбоцитемическим и постполицитемическим миелофиброзом, однако при оценке выживаемости без прогрессии оценивался срок жизни пациентов от даты начала терапии до прогрессии миелофиброза или бластной трансформации или смерти по этим причинам, или, в случае отсутствия прогрессии также до даты последнего визита больного. Конкретизируйте, пожалуйста, критерии прогрессии миелофиброза с учетом того, что морфологическая оценка костного мозга в динамике в исследовании систематически не проводилась.

2. Для оценки важности прогностической значимости уровня лейкоцитов в момент начала таргетной терапии, как пороговое значение автор использовал уровень лейкоцитов $15 \times 10^9/\text{л}$. Что послужило выбором такого порогового уровня, предшествовало ли ему проведение ROC-анализа?

3. По представленным соискателем данным тройной негативный статус и наличие патогенных мутаций отрицательно влияют на выживаемость без развития бластного криза, равно как и на общую выживаемость пациентов при лечении руксолитинибом. В обзоре литературы автором приводятся сведения

о том, что около 80% пациентов с тройным негативным статусом имеют патогенные недрайверные мутации. Представляет интерес какая доля пациентов с тройным негативным статусом, включенных в диссертационное исследование по данным NGS имели патогенные мутации и имелись ли отличия в общей и беспрогрессивной выживаемости у пациентов с тройным негативным статусом с наличием патогенных мутаций и их отсутствием.

4. Конкретизируйте, пожалуйста, перечень клинико-лабораторных параметров нуждающийся в оценке у пациентов с миелофиброзом для прогнозирования ответа на таргетную терапию руксолитинибом в соответствии с практической рекомендацией 1.
5. Какой перечень генов Вы рекомендуете включать в NGS-исследование для выявления молекулярно-генетических предикторов недостаточного ответа на таргетную терапию руксолитинибом в соответствии с практической рекомендацией 2.

Заключение

Диссертация Мурзабековой Марет Ахметовны на тему: «Клинико-лабораторные и генетические предикторы эффективности долгосрочной таргетной терапии первичного и вторичного миелофиброза», выполненная под руководством доктора медицинских наук Виноградовой Ольги Юрьевны, является завершенной научно-квалификационной работой, в которой приводится решение актуальных научных и научно-практических задач — определение прогностического значения гендерно-возрастных, клинико-гематологических, молекулярно-генетических параметров для результатов терапии МФ руксолитинибом и выявление генетических предикторов эффективности лечения. Работа выполнена на высоком методическом уровне.

Таким образом, диссертационная работа полностью соответствует требованиям пунктов 9-14 Постановления Правительства РФ от 24.09.2013 N 842 (последняя ред. от 16.10.2024) «О порядке присуждения ученых степеней» (вместе с «Положением о присуждении ученых степеней») (со всеми

изменениями и дополнениями вступ. в силу с 01.01.2025), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор Мурзабекова Марет Ахметовна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям: 3.1.28. - гематология и переливание крови.

Официальный оппонент:

доктор медицинских наук,

и.о. заведующего отделением

лучевой и лекарственной терапии гемобластозов

МРНЦ им А.Ф. Цыба – филиал «НМИЦ радиологии»

Минздрава России

профессор кафедры гематологии и трансфузиологии

им. И.А. Кассирского и А.И. Воробьева

ФГБУ ДПО РМАНПО Минздрава России

 В.А. Шуваев

Подпись доктора медицинских наук Василия Анатольевича Шуваева заверяю

Заведующий отделом кадров

 О.В. Ильина

Контактная информация: МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России

Адрес: 249036, Калужская область, г. Обнинск, ул. Королева, д. 4

Телефон: +7(800)250-87-00

E-mail: mrrc@mrrc.obninsk.ru

«17» апреля 2025г.

В диссертационный совет 21.1.025.01 на базе
ФГБУ НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева
Минздрава России
(117198, г. Москва, ул. Саморы Машела 1с1)

Сведения об оппоненте

по диссертационной работе Мурзабековой Марет Ахметовны на тему:
«Клинико-лабораторные и генетические предикторы эффективности долгосрочной таргетной терапии первичного и вторичного миелофиброза», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.28. Гематология и переливание крови (медицинские науки).

Фамилия, Имя, Отчество	Ученая степень, звание	Научная специальность, по которой оппонентом защищена	Полное наименование организации, являющейся основным местом работы оппонента	Список основных публикаций официального оппонента по теме диссертации в рецензируемых изданиях за последние 5 лет (не менее и не более 15 публикаций)
---------------------------	------------------------------	---	---	--

<p>Шуваев Василий Анатольевич</p>	<p>доктор медицинских наук</p>	<p>диссертация</p> <p>3.1.28. Гематология и переливание крови (медицинские науки).</p>	<p>и.о. заведующий отделением лучевой и лекарственной терапии гемобластозов МРНЦ им А.Ф. Цыба – филиал «НМИЦ радиологии» Минздрава России, профессор кафедры гематологии и трансфузиологии им. И.А. Кассирского и А.И. Воробьева ФГБУ ДПО РМАНПО, г. Москва.</p>	<p>1. Шуваев В.А., Манаенков Д.А., Галицына А.Б., Фалалеева Н.А., Вовченко А.А., Иванов С.А. Гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз: обзор литературы и клинический случай MD-Onco 4 (4), 100-106. 2025.</p> <p>2. Шуваев В.А., Кириенко А.Н., Мотыко Е.В., Ефремова Е.В., Кустова Д.В., Герт Т.Н., Леппянен И.В., Мартынкевич И.С. // Изучение мутационного профиля больных Rh-негативными миелопролиферативными новообразованиями методом NGS. Медицина экстремальных ситуаций. https://doi.org/10.47183/mes.2024-2412023.</p> <p>3. Шуваев В.А., Мартынкевич И.С., Сидоркевич С.В. // Миелопролиферативные новообразования. М.: Буки Веди; 2023.</p> <p>5. Вовченко А. А., Галицына А. Б., Фалалеева Н. А., Ходжибекова М. М.; Шуваев В. А.; Манаенков Д. А.; Иванов С. А. Прогностическая ценность метаболического объема опухоли в</p>
---	--	--	--	--

			<p>прогнозировании реакции на терапию у пациентов с диффузной В-крупноклеточной лимфомой. MD-Onco. 2024;4(4):119-128.</p> <p>6. Волошин С.В., Гарифуллин А.Д., Кузьева А.А., Сеницына Н.Н., Алексеева Н.Н., Шмидт А.В., Линников С.Ю., Шуваев В.А., Кувшинов А.Ю., Потихонова Н.А., Сельцер А.В., Балашова В.А., Чубукина Ж.В., Богданов А.Н., Сидоркевич С.В. Эффективность и безопасность аутологичной трансплантации некриоконсервированных гемопоэтических стволовых клеток у больных множественной миеломой. Онкогематология. 2022;17(2):82-94. https://doi.org/10.17650/1818-8346-2022-17-2-82-94.</p> <p>7. Шуваев В.А., Мартынкевич И.С. Как мы лечим истинную полицитемию. Онкогематология. 2024;19(1):21-39. https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-1-21-39.</p> <p>8. Гераськина М.М., Галицына А.Б., Шуваев В.А., Гостева С.С. Клинический случай синдрома задней обратимой энцефалопатии (PRES) у пациентки, оперированной по поводу рака прямой кишки. Креативная</p>
--	--	--	---

				хирургия и онкология. 2024;14(4):388-393. https://doi.org/10.24060/2076-3093-2024-14-4-388-393.
--	--	--	--	---

Официальный оппонент:

и.о. заведующий отделением лучевой и
лекарственной терапии гемобластозов
МРНЦ им А.Ф. Цыба – филиал «НМИЦ
радиологии» Минздрава России, профессор
кафедры гематологии и трансфузиологии
им. И.А. Кассирского и А.И. Воробьева
ФГБУ ДПО РМАНПО, г. Москва.
Доктор медицинских наук



В.А. Шуваев

Подпись доктора медицинских наук Василия Анатольевича Шуваева заверяю



О.В. Ильина

Заведующий отделом кадров

Контактная информация: МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России

Адрес: 249036, Калужская область, г. Обнинск, ул. Королева, д. 4

Телефон: +7(800)250-87-00

E-mail: mrrc@mrrc.obninsk.ru

«17» марта 2025г.