«УТВЕРЖДАЮ»
И.о. генерального директора ФГБУ
«НМИИ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева»
Минздрава России
д.м.н., профессор
_____ Г.А. Новичкова
13 июня 2024 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ
федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации на диссертационную работу «Иммунофенотипическое определение минимальной остаточной болезни для оптимизации лечения детей с В-линейным острым лимфобластным лейкозом»

Диссертационное исследование Попова Александра Михайловича «Иммунофенотипическое определение минимальной остаточной болезни для оптимизации лечения детей с В-линейным острым лимфобластным лейкозом» выполнено в лаборатории иммунофенотипирования гемобластозов федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

В период подготовки диссертации Попов А.М. работал в федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации в должности заведующего лабораторией иммунофенотипирования гемобластозов.

Попов Александр Михайлович в 2008 году с отличием окончил лечебно-профилактический факультет государственного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Уральская государ-

ственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» по специальности «Лечебное дело».

Соискатель Попов А.М. в настоящее время работает в должности заведующего лабораторией иммунофенотипирования гемобластозов федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва.

Диссертацию на соискание ученой степени кандидата наук защитил в 2011 году в совете по защите диссертаций на соискание ученой степени доктора наук, на соискание ученой степени кандидата наук Д 208.050.01, созданном на базе федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии» Минздравсоцразвития России.

Научные консультанты – Карачунский Александр Исаакович, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заместитель генерального директора – директор Института онкологии, радиологии и ядерной медицины;

Новичкова Галина Анатольевна, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, и.о. генерального директора.

По итогам обсуждения принято следующее заключение:

Актуальность темы исследования

Предотвращение рецидивов в настоящее время является ключевым направлением развития химиотерапии острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) у детей. Повышение интенсивности химиотерапии, не снижая суще-

ственно количество рецидивов, увеличивает и токсичность лечения, приводя как к краткосрочным, так и к долговременным осложнениям даже у успешно вылеченных пациентов. Поэтому улучшение результатов терапии ОЛЛ во многом достигается усовершенствованием стратификации пациентов на группы риска, для максимально точного подбора необходимой интенсивности лечения. Инициальные факторы риска дополняются определением минимальной остаточной болезни (МОБ), т.е. крайне низкого количества опухолевых клеток, ниже чувствительности стандартного цитологического исследования костного мозга. Изучение возможностей интеграции МОБ в систему стратификации протоколов группы «Москва-Берлин» для оптимизации терапии является крайне существенным направлением развития лечения ОЛЛ у детей в РФ и РБ.

Все это определяет актуальность темы диссертационного исследования, его теоретическую и практическую значимость, а также правильность поставленной цели и задач исследования.

Личное участие автора в получении результатов, изложенных в диссертации

Автор принимал участие в формулировании цели и задач исследования. Личный вклад состоит в детальном планировании научной работы, тщательном анализе научной литературы, посвященной проблеме мониторинга МОБ при ОЛЛ у детей. Автор принимал непосредственное участие в разработке методологии и алгоритмов определения МОБ. Автором были сформированы базы данных по каждому из направлений диссертационной работы, проведены статистическая обработка полученных данных, обобщение и интерпретация полученных результатов, сформулированы научно обоснованные выводы, а также положения, выносимые на защиту, и практические рекомендации, написаны текст научного доклада, основные публикации. Автор участвовал в апробации результатов исследования на форумах различного уровня и опубликовал за последние 10 лет основные результаты исследования в 61 полнотекстовой статье в рецензируемых научных изданиях, отнесенных к ка-

тегориям К1 и К2 Перечня рецензируемых научных изданий либо научных изданиях из Q-1, Q-2, индексируемых международными базами данных, в том числе 43 статьи в журналах, отнесенных к категории К1 Перечня рецензируемых научных изданий, научных изданиях из перечня RSCI, либо научных изданиях из Q-1, Q-2, индексируемых международными базами данных.

Степень достоверности результатов исследования

Достоверность научных результатов подтверждается достаточным количеством выполненных исследований с использованием современных методов клинической лабораторной диагностики, применением коммерчески доступных калибраторов и контрольных материалов, участием в международных системах контроля качества, а также использованием адекватных сформулированным задачам методов статистической обработки данных с применением специального программного обеспечения.

Новизна и практическая значимость исследования

Впервые в РФ был разработан и внедрен в рутинную лабораторную практику алгоритм применения проточной цитометрии для мониторинга МОБ, применимый в многоцентровых исследованиях в лабораториях с различиями в приборном парке и доступных вариантах метода. Была проведена гармонизация технологии и сделаны существенные шаги для дальнейшей стандартизации метода, что позволило получить высокую воспроизводимость результатов иммунофенотипирования.

Впервые был проведен комплексный анализ результатов определения МОБ в нескольких последовательных протоколах группы «Москва-Берлин». Были выявлены наиболее информативные для каждой точки наблюдения пороговые величины МОБ для отдельных групп риска. Было показано, что с учетом исходно сниженной интенсивности химиотерапии, наиболее информативной точкой наблюдения для оценки МОБ является окончание индукционной терапии (День 36). При этом, для группы стандартного риска даже сохранение низких уровней МОБ (менее 0,1%) на момент окончания индукции не приводит к существенному ухудшению прогноза, в то время как для групп

промежуточного и высокого риска только достижение МОБ негативности приводит к высоким значениям бессобытийной выживаемости за счет крайне низкой частоты рецидивов. Был разработан алгоритм применения комбинации инициальных факторов риска и всего одного определения МОБ (с дифференцированными пороговыми значениями, в зависимости от инициальной группы риска) для максимально точной стратификации пациентов на группы риска, что позволяет начинать лечение с относительно редуцированной химиотерапии и в дальнейшем оптимизировать протокол терапии в зависимости от уровня МОБ на 36-й день. В рамках протокола «ОЛЛ-МБ 2015» была показана воспроизводимость прогностического значения МОБ на 36-й день терапии и в многоцентровом исследовании при проведении централизованного иммунофенотипирования. Впервые была показана высокая эффективность применения CD19-направленной иммунотерапии (блинатумомаба) для снижения частоты рецидивов у пациентов с медленным МОБ-ответом, в том числе и тех, кто не достиг ремиссии по окончании индукционной терапии.

Полученные результаты позволили не просто подтвердить значение МОБ как независимого прогностического фактора при В-линейном ОЛЛ у детей, но интегрировать определение МОБ в стратификацию пациентов на группы риска в комбинации с другим прогностическими факторами.

Ценность научной работы соискателя

Разработанная методика позволила впервые в нашей стране проводить мониторинг МОБ в рамках многоцентровых исследований по лечению ОЛЛ у детей. Высокий уровень гармонизации технологии позволил достичь высокой чувствительности и специфичности определения МОБ у большого количества пациентов, получающих терапию в разных клиниках многоцентровых кооперативных исследований группы «Москва-Берлин». Разработанный алгоритм комбинирования инициальных прогностических факторов и всего лишь одного определения МОБ на момент окончания индукционной терапии позволяет начинать лечение с относительно редуцированной химиотерапии и в дальнейшем по скорости ответа на 36й день с использованием дифферен-

цированных пороговых уровней МОБ для разных групп риска выявлять более 75% пациентов, для которых относительно редуцированной химиотерапии достаточно для достижения высокого уровня бессобытийной выживаемости (более 90%), в то время как для детей с медленным МОБ ответом должны быть предусмотрены другие терапевтические опции. Было показано, что ключевым элементом улучшения результатов в этой группе пациентов с неблагоприятным прогнозом может стать CD19-направленная иммунотерапия. Эффективность разработанного алгоритма позволяет считать перспективным его использование для улучшения результатов лечения В-линейных ОЛЛ у детей.

Публикации по теме диссертации

По теме диссертационного исследования за последние 10 лет опубликовано 61 полнотекстовая статья в рецензируемых научных изданиях, отнесенных к категориям К1 и К2 Перечня рецензируемых научных изданий либо научных изданиях из Q-1, Q-2, индексируемых международными базами данных, в том числе 43 статьи в журналах, отнесенных к категории К1 Перечня рецензируемых научных изданий, входящих в перечень RSCI, либо научных изданиях из Q-1, Q-2, индексируемых международными базами данных. В работах в достаточном объеме отражены результаты проведенного исследования, материалы диссертации широко обсуждались на международных, всероссийских, межрегиональных научно-практических конференциях и симпозиумах.

Наиболее значимые публикации по теме диссертации:

1. A simple procedure to identify children with B-lineage acute lymphoblastic leukemia who can be successfully treated with low or moderate intensity: Sequential versus single-point minimal residual disease measurement / A. Popov, G. Henze, J. Roumiantseva, O. Budanov, M. Belevtsev, T. Verzhbitskaya, E. Boyakova, L. Movchan, G. Tsaur, M. Fadeeva, S. Lagoyko, L. Zharikova, N. Miakova, D. Litvinov, O. Khlebnikova, O. Streneva, E. Stolyarova, N. Ponomare-

va, G. Novichkova, L. Fechina, O. Aleinikova, A. Karachunskiy // Pediatr. Blood Cancer. – 2023. – Vol. 70. – № 6. – ID e30295. DOI: 10.1002/pbc.30295.

2. A simple algorithm with one flow cytometric MRD measurement identifies more than 40% of children with ALL who can be cured with low-intensity therapy. The ALL-MB 2008 trial results / A. Popov, G. Henze, J. Roumiantseva, O. Budanov, M. Belevtsev, T. Verzhbitskaya, E. Boyakova, L. Movchan, G. Tsaur, M. Fadeeva, S. Lagoyko, L. Zharikova, N. Miakova, D. Litvinov, O. Khlebnikova, O. Streneva, E. Stolyarova, N. Ponomareva, G. Novichkova, L. Fechina, O. Aleinikova, A. Karachunskiy // Leukemia. – 2022. – Vol. 36. – № 5. – P. 1382-1385. DOI: 10.1038/s41375-022-01542-z.

3. A single flow cytometric MRD measurement in children with B-lineage acute lymphocytic leukemia and hyperleukocytosis redefines the requirements of high-risk treatment: Results of the study ALL-MB 2008 / A. Popov, G. Henze, J. Roumiantseva, O. Budanov, M. Belevtsev, T. Verzhbitskaya, E. Boyakova, L. Movchan, G. Tsaur, M. Fadeeva, S. Lagoyko, L. Zharikova, N. Miakova, D. Litvinov, O. Khlebnikova, O. Streneva, E. Stolyarova, N. Ponomareva, G. Novichkova, L. Fechina, O. Aleinikova, A. Karachunskiy // Leuk. Res. – 2022. – Vol. 123. – ID 106982. DOI: 10.1016/j.leukres.2022.106982.

4. One-point flow cytometric MRD measurement to identify children with excellent outcome after intermediate-risk BCP-ALL: results of the ALL-MB 2008 study / A. Popov, G. Henze, J. Roumiantseva, O. Budanov, M. Belevtsev, T. Verzhbitskaya, E. Boyakova, L. Movchan, G. Tsaur, M. Fadeeva, S. Lagoyko, L. Zharikova, N. Miakova, D. Litvinov, O. Khlebnikova, O. Streneva, E. Stolyarova, N. Ponomareva, G. Novichkova, L. Fechina, O. Aleinikova, A. Karachunskiy // J. Cancer Res. Clin. Oncol. – 2023. – Vol. 149. – № 8. – P. 4629-4637. DOI: 10.1007/s00432-022-04378-3.

5. A Single Dose of PEG-Asparaginase at the Beginning of Induction Not Only Accelerates MRD Clearance but Also Improves Long-Term Outcome in Children with B-Lineage ALL / A. Popov, G. Henze, J. Roumiantseva, O. Bydanov, M. Belevtsev, T. Verzhbitskaya, L. Movchan, G. Tsaur, S. Lagoyko, L.

Zharikova, N. Myakova, D. Litvinov, O. Khlebnikova, O. Streneva, E. Stolyarova, N. Ponomareva, G. Novichkova, L. Fechina, O. Aleinikova, A. Karachunskiy // Cancers (Basel). – 2023. – Vol. 15. – № 23. – ID 5547. DOI: 10.3390/cancers15235547.

6. Reliable Flow-Cytometric Approach for Minimal Residual Disease Monitoring in Patients with B-Cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia after CD19-Targeted Therapy / E. Mikhailova, O. Illarionova, A. Komkov, E. Zerkalenkova, I. Mamedov, L. Shelikhova, Yu. Olshanskaya, N. Miakova, G. Novichkova, A. Karachunskiy, M. Maschan, A. Popov // Cancers (Basel). – 2022. – Vol. 14. – № 21. – ID 5445. DOI: 10.3390/cancers14215445.

7. Comparison of minimal residual disease measurement by multicolour flow cytometry and PCR for fusion gene transcripts in infants with acute lymphoblastic leukaemia with KMT2A gene rearrangements / A. Popov, G. Tsaur, T. Verzhbitskaya, T. Riger, Zh. Permikin, A. Demina, E. Mikhailova, E. Shorikov, O. Arakaev, O. Streneva, O. Khlebnikova, O. Makarova, N. Miakova, V. Fominikh, E. Boichenko, K. Kondratchik, N. Ponomareva, G. Novichkova, A. Karachunskiy, L. Fechina // Br. J. Haematol. – 2023. – Vol. 201. – № 3. – P. 510-519. DOI: 10.1111/bjh.18021.

8. Flow cytometric MRD at the end of consolidation in childhood B-lineage acute lymphoblastic leukemia has significant prognostic value but limited clinical implications. Results of study ALL-MB 2008 / A. Popov, G. Henze, J. Roumiantseva, O. Budanov, T. Verzhbitskaya, E. Boyakova, G. Tsaur, M. Fadeeva, S. Lagoyko, L. Zharikova, N. Miakova, D. Litvinov, O. Khlebnikova, O. Streneva, N. Ponomareva, G. Novichkova, L. Fechina, A. Karachunskiy // Leuk. Res. – 2023. – Vol. 125. – ID 106998. DOI: 10.1016/j.leukres.2022.106998.

9. Flow cytometric minimal residual disease measurement accounting for cytogenetics in children with non-high-risk acute lymphoblastic leukemia treated according to the ALL-MB 2008 protocol / A. Popov, G. Henze, G. Tsaur, O. Budanov, J. Roumiantseva, M. Belevtsev, T. Verzhbitskaya, L. Movchan, S. Lagoyko, L. Zharikova, Yu. Olshanskaya, T. Riger, A. Valochnik N. Myakova, D.

Litvinov, O. Khlebnikova, O. Streneva, E. Stolyarova, N. Ponomareva, G. Novichkova, O. Aleinikova, L. Fechina, A. Karachunskiy // Cancer Med. – 2024. – Vol. 13. – № 8. – ID 7172. DOI: 10.1002/cam4.7172.

10. Genetic characteristics and treatment outcome in infants with KMT2A germline B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia: Results of MLL-Baby protocol / A. Popov, G. Tsaur, Zh. Permikin, G. Henze, T. Verzhbitskaya, O. Plekhanova, E. Nokhrina, A. Valochnik, P. Sibiryakov, E. Zerkalenkova, Yu. Olshanskaya, T. Gindina, L. Movchan, E. Shorikov, O. Streneva, O. Khlebnikova, O. Makarova, O. Arakaev, E. Boichenko, K. Kondratchik, N. Ponomareva, E. Lapotentova, O. Aleinikova, N. Miakova, G. Novichkova, A. Karachunskiy, L. Fechina // Pediatr. Blood Cancer. – 2023. – Vol. 70. – № 4. – ID e30204. DOI: 10.1002/pbc.30204.

Специальности, которым соответствует диссертация

Диссертационное исследование соответствует Паспорту специальности 3.3.8. Клиническая лабораторная диагностика, а именно: п. 3 «Клинико-лабораторные методы исследования для определения тяжести, периода и срока болезни, прогноза, контроля за лечением и его результатами» и п. 9 «Разработка методов иммунологических исследований. Антигены эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов, белков плазмы, HLA-системы. Оценка функциональной активности клеток иммунной системы. Антитела естественные, иммунные и аутоиммунные, иммунные комплексы. Медиаторы иммунитета. Оценка иммунного статуса организма. Мониторинг иммунокоррегирующей терапии. Иммунофенотипическая характеристика клеток при заболеваниях крови. Онкоиммунология»; Паспорту специальности 3.1.28. Гематология и переливание крови, а именно: п. 4 «Диагностика и изучение клинического течения наследственных и приобретенных болезней системы крови, а также патологических состояний, возникающих в экстремальных условиях, с привлечением широкого спектра лабораторных, клинических и инструментальных исследований, в том числе лучевых методов визуализации, с использованием методов статистического анализа и обобщения клинических данных.

Диагностика, типология и терапия психических и личностных расстройств, формирующихся у пациентов с заболеваниями системы крови. Исследование психологии и патопсихологии пациента с заболеванием системы крови методами медицинской психологии» и п. 6 «Изучение показаний, эффективности и механизмов терапии болезней системы крови; совершенствование тактики и стратегии терапии, в том числе с применением методов гравитационной хирургии, профилактики болезней системы крови, медико-социальной реабилитации больных; разработка новых лечебных препаратов с использованием методов клинической фармакологии, биоинженерии, клеточной терапии».

Целесообразность защиты диссертации в виде научного доклада

Диссертационное исследование посвящено решению важнейшей междисциплинарной медицинской проблемы в области диагностики и лечения наиболее распространенной злокачественной неоплазии у детей – острого лимфобластного лейкоза, имеющей большое научно-практическое и медико-социальное значение. Результаты выполненного А.М. Поповым исследования легли в основу системы клинических и организационных мер, позволивших обеспечить повышение эффективности лечения детей с ОЛЛ в нашей стране, снижение смертности до уровня показателя, наблюдаемого в развитых странах мира. Соискатель является известным в мире экспертом и признанным в нашей стране научным лидером в области теории и практики иммунофенотипической диагностики минимальной остаточной болезни, общий объем опубликованных им научных работ за последние 10 лет составляет 560 страниц.

Диссертация, подготовленная в виде научного доклада, Попова Александра Михайловича «Иммунофенотипическое определение минимальной остаточной болезни для оптимизации лечения детей с В-линейным острым лимфобластным лейкозом» рекомендуется к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.3.8. Клиническая лабораторная диагностика, 3.1.28 Гематология и переливание крови.

Заключение принято на совместном расширенном заседании секций «Лабораторная диагностика и фундаментальные исследования» и «Гематология, иммунология, педиатрия» экспертной комиссии федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Присутствовало на заседании 22 человека, в т. ч. докторов наук по рассматриваемым специальностям 10 человек.

Результаты голосования: «за» 22 чел., «против» нет, «воздержались» нет, протокол № 1 от «31» ____мая____ 2024 г.

Председатель заседания

Заместитель генерального директора по науке – директор Института гематологии, иммунологии и клеточных технологий ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор

Алексей Александрович Масчан