

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора кафедры гематологии и трансфузиологии имени академиков И.А. Кассирского и А.И. Воробьева ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России Барях Елены Александровны на диссертацию Самариной Светланы Валерьевны «Прогнозирование выживаемости больных диффузной В-крупноклеточной лимфомой на основе комплексного использования клинических и иммунологических показателей», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.21 – Гематология и переливание крови

Актуальность темы диссертационной работы

Современная эпоха развития онкогематологии ознаменовалась значительными успехами в понимании патогенетических основ диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомы (ДВККЛ). Несмотря на совершенствование диагностических методов и терапевтических подходов, ДВККЛ отличается склонностью к быстрому прогрессированию, имеет неблагоприятный прогноз и высокую летальность. ДВККЛ характеризуется широкой гетерогенностью, обусловленной клиническими, иммунологическими, молекулярно-генетическими особенностями лимфомы, а также разным ответом на терапию и прогнозом. Выделение факторов неблагоприятного прогноза позволяет выявить больных группы высокого риска развития рецидива/ прогрессирования и интенсифицировать противоопухолевую терапию. В настоящее время выделяют несколько прогностических шкал и маркеров: международный прогностический индекс (IPI) и его модификации, ABC и GCB молекулярные подтипы, «double-hit» и «double-expressor» лимфомы. Тем не менее не разработаны подходы к определению прогноза с учетом ключевых иммунологических и генетических механизмов, формирующих патологический клон у больных с однотипной гистологической картиной заболевания. Одним из перспективных направлений является определение уровня экспрессии белков PD-1 и PD-L1, изучение механизмов их регуляции, оценка их прогностической значимости и использование в качестве мишеней для

противоопухолевой терапии.

В связи с вышеизложенным, диссертационная работа Самариной С.В., посвященная разработке алгоритмов стратификации больных ДВККЛ путем комплексного использования иммуногистохимических характеристик опухоли и шкалы IPI при диагностике заболевания является, несомненно, актуальной, а ее выполнение - своевременным.

Научная новизна результатов, выводов и практических рекомендаций

Впервые в отечественной онкогематологической практике с помощью метода машинного обучения CART предложен способ стратификации больных ДВККЛ, включающую в себя совокупный анализ группы риска по шкале IPI и иммуногистохимический подтип.

Проанализирована взаимосвязь клинико-лабораторных характеристик больных ДВККЛ с экспрессией белков PD-L1 и PD-1 на клетках опухолевого субстрата. Впервые в РФ продемонстрировано прогностическое значение экспрессии белка PD-L1 у пациентов с ДВККЛ в группе высокого риска по шкале IPI, с выделением подгруппы больных с крайне неблагоприятным прогнозом, являющихся кандидатами на новые схемы лечения в фазе индукции.

Значимость результатов диссертации для науки и практики и конкретные пути их использования

В работе Самариной С.В. предложена прогностическая модель, включающая комплексное использование иммуногистохимического подтипа и шкалы IPI и способствующая улучшению стратификацию больных ДВККЛ на этапе диагностики заболевания.

Определение экспрессии PD-L1 в группе высокого риска по какой шкале IPI в дебюте заболевания позволяет выделить категорию больных с наиболее неблагоприятным течением ДВККЛ, что может служить основанием для интенсификации терапии и/или применения таргетных препаратов.

Результаты диссертационной работы Самариной С.В. внедрены в практику

лаборатории патоморфологии, используются в лечебном процессе клинко-диагностического, взрослого отделения гематологии и химиотерапии Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови Федерального медико-биологического агентства».

Достоверность результатов исследования

Репрезентативность клинического материала, длительный период наблюдения за больными, общепринятые методики обследования и современные диагностические критерии наряду с корректной статистической обработкой данных делают полученные результаты и сформулированные на их основании выводы достоверными.

Степень завершенности диссертации и качество оформления

Диссертация изложена на 110 страницах машинописного текста и состоит из введения, материалов и методов обследования, собственных результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, который включает 155 источников (6 отечественных и 149 зарубежных).

Во введении обоснованы актуальность проблемы, сформулированы цель и задачи исследования, представлены научная новизна, научно-практическая ценность работы, а также положения, выносимые на защиту.

Широкий кругозор автора подтверждается при прочтении первой главы, представленной литературным обзором, где подробно охарактеризованы клиническая картина, патогенез, морфологические, иммуногистохимические и цитогенетические особенности ДВККЛ, представлены существующие прогностические шкалы и детально рассмотрены современные подходы к терапии.

Во второй главе Самарина С.В. представила подробную клиническую характеристику больных, детально описала методы обследования, лечения и статистической обработки данных.

В главе III автор подробно описывает полученные результаты. На большой

выборке пациентов (97 больных) продемонстрировано, что полный ответ на индукционную схему RCHOP регистрировался у 61% больных ДВККЛ и коррелировал со значениями шкал ECOG, IPI, стадиями заболевания и концентрацией ЛДГ. Не было выявлено взаимосвязи между иммуногистохимическими подтипами и достижением полного ответа. Использование комплексной прогностической модели, полученной методом CART и включающей в себя иммуногистохимические подтипы и группы риска по шкале IPI, позволило стратифицировать больных ДВККЛ на 3 группы, статистически значимо различающихся по общей (ОВ) и беспрогрессивной выживаемостям (БПВ) (БПВ в группах низкого, промежуточного и высокого рисков соответствовала 81%, 50%, 25%; ОВ соответствовала 100%, 76%, 36% соответственно ($p < 0,001$)). Полученные различия обосновывают возможность применение разных терапевтических опций в соответствующих группах риска (R-CHOP-21 в группе низкого риска, интенсификация химиотерапии и/или использование таргетных препаратов (иммуномодуляторы, ингибиторы киназы Брутона, ингибиторы контрольных иммунных точек) в комбинации с иммунохимиотерапией в группе высокого риска, что требует проведения дополнительных клинических исследований). Автором проанализирована частота экспрессии белка PD-L1 и установлен пороговый уровень $\geq 24,5\%$ на клетках опухолевого субстрата у больных ДВККЛ, позволяющий распределить больных ДВККЛ на группы, различающиеся по ОВ и БПВ. Обнаружена взаимосвязь гиперэкспрессии PD-L1 на клетках опухолевого субстрата с non-GCB подтипом ($p = 0,05$). В то же время ассоциации маркера PD-1 с клинико-лабораторными характеристиками ДВККЛ не выявлено. Самарина С.В. наглядно продемонстрировала, что гиперэкспрессия белка PD-L1 коррелирует с крайне неблагоприятным прогнозом заболевания у больных с высоким риском IPI при проведении индукционной иммунохимиотерапии по схеме RCHOP: 2-летняя БПВ при высокой и низкой экспрессии 0% и 46% ($p = 0,002$), ОВ 0% и 66% ($p = 0,008$). Взаимосвязи маркера PD-1 с выживаемостью пациентов с ДВККЛ не выявлено.

Заключение содержит формулировку основных положений диссертации и представляет собой хорошо проработанное и обоснованное подведение итогов исследования. Обсуждение результатов проведено корректно, показаны перспективные разделы исследования. Основные положения диссертации полностью отражены в 23 печатных работах и представлены на ведущих российских и

международных конференциях.

Выводы логично вытекают из представленного материала, обоснованы и конкретно изложены. Работа написана хорошим литературным языком. Особенно хочется подчеркнуть прекрасную иллюстрированность материала: 29 рисунков и 21 таблица.

Автореферат и опубликованные работы полностью отражают основные положения диссертации.

В работе Самариной С.В. нет разделов, вызывающих принципиальные возражения и замечания. В качестве замечаний к работе – был бы интересен личный опыт диссертанта по использованию блокаторов контрольных точек у пациентов с ДВККЛ.


Заключение

Диссертация Самариной С.В. на тему: «Прогнозирование выживаемости больных диффузной В-крупноклеточной лимфомой на основе комплексного использования клинических и иммунологических показателей» является законченной, самостоятельной научно-квалификационной работой, в которой на основании проведенных автором исследований сформулированы научные положения, совокупность которых может быть квалифицирована, как законченная научно-квалификационная работа, содержащая новое решение актуальной научной задачи – создание прогностической модели для стратификации больных ДВККЛ и выбора терапевтической тактики.


По своей актуальности, новизне и научно-практической ценности диссертация соответствует требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013года №842, с изменениями постановлением Правительства РФ от 28 августа 2017 года №1024 «О внесении изменений в положение о присуждении ученых степеней», а ее автор, Самарина Светлана Валерьевна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.21 – Гематология и переливание крови.

Официальный оппонент:

доктор медицинских наук, профессор кафедры гематологии и трансфузиологии имени академиков И.А. Кассирского и А.И. Воробьева ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России


_____ Барях Елена Александровна


Даю согласие на сбор, обработку и хранение персональных данных


_____ Барях Елена Александровна

Подпись д.м.н. Барях Е.А. заверяю

Ученый секретарь ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор




_____ Чеботарева Татьяна Александровна

Адрес организации:

125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2.1 стр. 1

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Тел: 8 (495) 680-05-99

E-mail: rmapo@rmapo.ru