

«УТВЕРЖДАЮ»

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ
БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
ИМЕНИ В. А. АЛМАЗОВА»



197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика, д. 2
Телефон +7 (812) 702-37-30
e-mail: bme@almazovcse.ru

ОГРН 1037804031011 ИНН 7802030429 КПП 785401001

01.11.2021 № 02-05-11825/21
на № _____ от _____

Заместитель генерального
директора
по научной работе Федерального
государственного бюджетного
учреждения «Национальный
медицинский исследовательский
центр имени В. А. Алмазова»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации
доктор медицинских наук,
профессор, член-корреспондент
РАН



А.О. Конради

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической значимости диссертации Самариной Светланы Валерьевны на тему: «Прогнозирование выживаемости больных диффузной В-крупноклеточной лимфомой на основе комплексного использования клинических и иммуногистохимических показателей», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.21 – гематология и переливание крови

Актуальность темы диссертации

Диффузная В-крупноклеточная лимфома-наиболее часто встречающийся вариант среди агрессивных неходжкинских лимфом, который достигает 30-

40% от их общего количества. В 30-50% случаях ДВККЛ имеет неблагоприятный прогноз и высокую летальность. Учитывая гетерогенность ДВККЛ, наиболее важное значение приобретает стратификация больных на группы риска в дебюте заболевания. При стратификации ДВККЛ используются различные системы прогноза. Наибольшее распространение получил Международный прогностический индекс, включающий в себя возраст пациента, стадия заболевания, статус ECOG, наличие поражений экстранодальных органов, а также концентрацию лактатдегидрогеназы. При этом шкала IPI не учитывает морфологические и молекулярно-генетические характеристики заболевания, что отражается на результатах ответа больных ДВККЛ на индукционную терапию по схеме R-CHOP, а 5-летняя ОВ больных составляет 73%, 51%, 43% и 26% в зависимости от группы риска. Выделение GCB и ABC подтипов ДВККЛ способствовало улучшению качества прогнозирования течения заболевания. В рутинной практике в качестве аналогов используются иммуногистохимические подтипы GCB и non-GCB, разработанные на основе алгоритма Hans. Тем не менее, до настоящего времени окончательно не определены подходы к стратификации заболевания на основе ключевых иммунологических и молекулярных механизмов, которые способствуют формированию патологического клона у больных. Таким образом поиск новых диагностических маркеров, совершенствование систем прогноза по-прежнему сохраняет свою актуальность.

Научная новизна

Автором впервые с помощью метода машинного обучения CART разработан новый способ стратификации больных на основе комплексного использования иммуногистохимического подтипа и шкалы IPI. Выделены новые прогностические группы, включающие в себя комбинацию клинических и биологических факторов и различающиеся по выживаемости. Отдельно выделяется группа высокого риска по шкале IPI, которая имеет

наиболее неблагоприятный прогноз и не зависит от того или иного иммуногистохимического подтипа.

Кроме того в рамках диссертационного исследования соискательницей изучены частота и степень экспрессии белков PD-L1 и PD-1 на клетках опухолевого субстрата и впервые установлены их пороговые значения методом CART.

Важным моментом является определение прогностического значения экспрессии белка PD-L1 у пациентов с ДВККЛ. Уровень экспрессии $PD-L1 \geq 24,5\%$ в группе высокого риска по шкале IPI позволяет выделить категорию больных с крайне неблагоприятным прогнозом, где продолжительность жизни не превышает 2-ух лет.

Научно-практическая значимость

Научная значимость результатов рассматриваемого диссертационного исследования заключается в разработке прогностической модели, включающую в себя комбинацию группы риска по шкале IPI и иммуногистохимического подтипа и выделение подгруппы с крайне неблагоприятным прогнозом при гиперэкспрессии белка PD-L1 в группе высокого риска. С практической точки зрения важным является то, что в группе больных с наиболее неблагоприятным прогнозом (экспрессия $PD-L1 > 24,5\%$ при высоком риске) необходимо отходить в индукционной терапии от «золотого стандарта» RCHOP и интенсифицировать лечение или использовать таргетные препараты.

Полученные результаты создают основу для дальнейших исследований в области разработки риск-адаптированной терапии и формирования персонифицированного подхода к ведению больных.

Достоверность и обоснованность научных положений и выводов

Достоверность полученных результатов и обоснованность выводов определяется достаточным количеством материала и объема полученных данных. Диссертационная работа выполнена с использованием комплекса

современных инструментальных и лабораторных исследований, а также статистических методов машинного обучения CART в многофакторном анализе и метода Кокса.

Поставленные диссидентом задачи полностью раскрыты, выводы и выносимые на защиту положения являются обоснованными и соответствуют содержанию работы. Основные положения доложены и обсуждены на 8 конференциях, в том числе с международным участием.

По теме диссертации опубликованы 23 научные работы, в том числе 7 статей в журналах, включенных в перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованных ВАК Министерства науки и высшего образования Российской Федерации. Содержание автореферата и печатных работ соответствует теме диссертации.

Структура и содержание работы

Диссертационная работа Самариной Светланы Валерьевны написана в соответствии с требованиями предъявляемыми к диссертациям. Диссертация изложена на 110 страницах машинописного текста. Состоит из введения, основной части, включающей обзор литературы, описания материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций. Список литературы содержит 155 источников, в том числе 6 отечественных и 149 зарубежных авторов. Работа иллюстрирована 29 рисунками и 21 таблицей.

Во введении представлены актуальность темы, проведенного исследования, его цель и задачи, научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, методология и методы исследования, положения, выносимые на защиту, внедрение результатов работы в практическую деятельность, степень достоверности и апробация результатов, публикации автора, описаны объем и структура работы.

В первой главе основной части очень полно представлен обзор литературы, в котором проведен подробный анализ современных представлений о ДВККЛ: эпидемиологии и классификации диффузной В-

крупноклеточной лимфомы, морфологических, иммуногистохимических и цитогенетических особенностях заболевания, приведены характеристики различных прогностических систем, рассмотрены терапевтические опции.

Автором проведен глубокий анализ о преимуществах включения биологических маркеров в прогностические шкалы. Обзор литературы демонстрирует понимание автором изучаемого вопроса.

Вторая глава содержит описание материалов и методов исследования. Объектами исследования являлись пациенты с ДВККЛ (97 человек). Автором приводится характеристика больных с подробным анализом клинико-лабораторных, иммуногистохимических данных больных с ДВККЛ. Сформулированы критерии включения в исследование. Описаны методы статистической обработки материала.

Третья глава посвящена результатам собственных исследований. Проведена оценка взаимосвязи ответа на индукционную терапию с клинико-лабораторными показателями и иммуногистохимическими характеристиками опухолевого субстрата. В результате выполненной работы получены данные о корреляции концентрации ЛДГ, общего соматического статуса, стадии заболевания, IPI риска с эффективностью терапии. При этом наличие того или иного варианта иммуногистохимического подтипа не влияло на достижение полного ответа.

Проанализирована зависимость ОВ и БПВ больных ДВККЛ с клинико-лабораторными факторами. В результате установлено, что как при оценке ОВ, так и при БПВ на прогноз течения ДВККЛ влияли только высокий риск по IPI, подтип non-GCB и тяжелый соматический статус больных. В многофакторной регрессионной модели Кокса значимость подтверждена только у высокого риска IPI и non-GCB подтипа.

На основании этого создан алгоритм прогноза течения ДВККЛ, основанный на сочетании IPI рисков и иммуногистохимических подтипов методом машинного обучения CART. В результате проведенного исследования, установлено, что на этапе диагностики ДВККЛ новый

алгоритм позволяет эффективно стратифицировать больных на группы риска. Преимущество данного подхода состоит в дополнительном анализе биологических факторов при использовании шкалы IPI.

Кроме того, проведен анализ экспрессии маркеров PD-1 и PD-L1 на клетках опухолевого субстрата с целью изучения их прогностического значения в течении ДВКЛ. Методом машинного обучения CART определен пороговый уровень данных маркеров. Установлено, что гиперэкспрессия PD-L1 в группе высокого риска ассоциирована с крайне неблагоприятным ответом на терапию R-CHOP. Данная категория больных является кандидатами для интенсификации терапии или включения новых таргетных препаратов.

Диссертационную работу завершает заключение, в котором обобщены результаты проведенных исследований.

Выводы и практические рекомендации основаны на достоверных результатах, сформированы логично в соответствии с представленными данными. Автореферат в полной мере отражает основное содержание диссертации. Замечаний по диссертационной работе не имеется.

Вопросы и замечания

Принципиальных замечаний нет. Обнаруженные погрешности оформительского характера не влияют на положительную оценку в целом.

Внедрение результатов исследования

Результаты диссертационной работы внедрены в практику лаборатории патоморфологии, используются в лечебном процессе клинико-диагностического взрослого отделения гематологии и химиотерапии Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови Федерального медикобиологического агентства».

Заключение

Диссертационная работа Самариной Светланы Валерьевны на тему: «Прогнозирование выживаемости больных диффузной В-крупноклеточной лимфомой на основе комплексного использования клинических и иммуногистохимических показателей», выполненная под научным руководством доктора медицинских наук Грицаева С.В. и кандидата медицинских наук Дьяконова Д.А., представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности: 14.01.21 – гематология и переливание крови, является законченной научно-квалификационной работой в которой на основании выполненных автором исследований содержится решение научно-практической задачи, имеющей существенное значение для клинической гематологии, а именно: 1.С помощью метода машинного обучения CART предложен способ стратификации больных ДВКЛ путем комплексного использования иммуногистохимического подтипа заболевания и шкалы IPI; 2.Установлены пороговые значения биомаркеров PD-L1 и PD-1 методом CART. 3.Проанализирована взаимосвязь клинико-лабораторных характеристик больных ДВКЛ с экспрессией белков PD-L1 и PD-1 на клетках опухолевого субстрата. 4.Продемонстрировано прогностическое значение экспрессии белка PD-L1 у пациентов с ДВКЛ в группе высокого риска по шкале IPI, с выделением подгруппы больных с крайне неблагоприятным прогнозом.

По своей актуальности, методическому уровню, объему исследований, научной новизне и практической значимости диссертационное исследование полностью соответствует требованиям требованиям п. 9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» от 24.09.2013г. № 842 З ред. от 01.10.2018, с изм. от 26.05.2020, а ее автор, Самарина Светлана Валерьевна, заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности: 14.01.21 – гематология и переливание крови.

Отзыв обсужден и одобрен на научном заседании Института онкологии и гематологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова Министерства здравоохранения Российской Федерации, протокол заседания № 4, от 25.10.2021г.

Заведующий Научно-исследовательским отделом иммуноонкологии,
Научно-исследовательский центр персонализированной онкологии,
Научный центр мирового уровня «Центр персонализированной медицины»,
Ведущий научный сотрудник
Научно-исследовательского отдела клинической онкологии
Института онкологии и гематологии,
ФГБУ «НМИЦ имени В.А. Алмазова»
Минздрава России
Кандидат медицинских наук

Е.Г. Ломаина

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А.
Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Адрес: 197341, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2.
Телефон: +7(812) 702-68-16; +7(812)702-37-00
e-mail: fmrs@almazovcentre.ru
Web-сайт: www.almazovcentre.ru

Подпись кандидата медицинских наук Ломаина Елзы Галактионовны заверяю:

Ученый секретарь
ФГБУ "НМИЦ им.
В.А. Алмазова" Минздрава России
доктор медицинских наук, профессор



А.О. Недошивин