

Отзыв

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Рукавицына Олега Анатольевича о научно-практической ценности ценности 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 исследования.

Диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома (ДВККЛ) – это наиболее часто встречающаяся неходжкинская лимфома (НХЛ). Примерно 60% пациентов могут получить длительную ремиссию при использовании стандартной терапии. Однако у 0-40% больных заболевание рецидивирует или является первично-резистентным. Это говорит о гетерогенности заболевания (по классификации ВОЗ в группу ДБККЛ входит более 20 различных форм). Эти формы имеют общие звенья патогенеза, но при этом различные клинические и иммуногистохимические (ИГХ) особенности.

Для прогнозирования течения ДВККЛ используют различные системы оценки рисков, базирующиеся на клинических, морфологических и генетических факторах. Например, международный прогностический индекс (IPI), aaIPI (адаптированный к возрасту Международный прогностический индекс, age adjusted IPI) и R-IPI (пересмотренный Международный прогностический индекс, Revised IPI).

Несмотря на это, ощущается нехватка критериев, позволяющих на этапе диагностики и/или ранних стадиях лечения обосновать целесообразность эскалации или модификации терапевтических подходов. Поэтому поиск новых прогностических маркеров и их комбинаций в настоящее время остается актуальным.

Обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций, их достоверность.

Диссертационная работа Самариной Светланы Валерьевны основана на анализе результатов диагностики и лечения 97 пациентов с доказанным диагнозом диффузной В-крупноклеточной лимфомы, получавших терапию с 2010 по 2018 г. в клинике КНИИГ и ПК. Диссертация выполнена на достаточном количестве материала, научные положения, выводы и практические рекомендации убедительны и хорошо обоснованы.

Научная новизна диссертационной работы состоит в том, что на основе достаточного количества материала разработаны новые подходы к прогнозированию ДВККЛ. Впервые предложен новый способ стратификации больных на основе комплексного анализа иммуногистохимического подтипа и шкалы IPI. Автором изучены частота и степень экспрессии белков PD-L1 и

PD-1 на клетках опухолевого субстрата и установлены их пороговые значения методом CART, что позволило продемонстрировать прогностическое значение экспрессии белка PD-L1 у пациентов с ДВККЛ в группе высокого риска по шкале IPI. Поставленные диссертантом задачи полностью выполнены, выводы и практические рекомендации логично вытекают из выполненных исследований, четко сформулированы.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов.

Автором показана целесообразность комплексного использования иммуногистохимического подтипа и шкалы IPI для повышения эффективности стратификации больных диффузной В-крупноклеточной лимфомой. Определение экспрессии PD-L1 в группе высокого риска в дебюте заболевания позволяет выделить категорию больных с наиболее неблагоприятным прогнозом, что может служить основанием для интенсификации терапии и/или применения таргетных препаратов

Полученные данные могут быть внедрены в практику медицинских учреждений, и могут использоваться в образовательных программах при подготовке студентов, клинических ординаторов.

Полнота изложения основных результатов диссертации в научной печати

Полученные в ходе выполнения диссертации результаты 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.

Оценка содержания диссертации, её завершённость в целом, замечания по оформлению диссертации.

Представленная диссертация изложена в традиционном стиле, 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 обоснована актуальность исследований, представлены цель и задачи, научная новизна, 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 представлен обзор литературы который демонстрирует глубокое понимание автором изучаемого вопроса

Во второй главе автором приводится характеристика больных, в основе которой лежит ретроспективный анализ клинико-лабораторных, иммуногистохимических данных пациентов с ДВККЛ. Сформулированы критерии включения в исследование. Описан дизайн исследования, методы статистической обработки материала.

В третьей главе диссертационного исследования приведены результаты собственных исследований. Выявлена взаимосвязь ответа на индукционную терапию как с группой риска по шкале IPI, так и с отдельными клинико-лабораторными показателями, иммуногистохимическими характеристиками опухолевого субстрата. Установлено, что повышение концентрации ЛДГ в дебюте заболевания негативно связано с достижением ответа. Показано, что глубина достижения ответа после стандартной терапии R-CHOP определяется распространностью опухолевого процесса и соответственно снижением эффективности проводимой терапии при наличии III-IV стадии заболевания. Проанализировано влияние клинико-лабораторных факторов риска на общую выживаемость (ОВ) и выживаемость без прогрессирования (БПВ). В результате установлено, что прогностическую значимость имели высокий риск по IPI, подтип поп-GCB и тяжелый соматический статус больных. Полученные данные сопоставимы с рядом зарубежных работ.

Показано, что сочетание иммуногистохимического подтипа и шкалы IPI позволяет эффективно стратифицировать больных на группы риска. Преимущество данного подхода состоит в дополнительном анализе биологических факторов при использовании шкалы IPI. Установлено, что гиперэкспрессия PD-L1 в группе высокого риска ассоциирована с крайне неблагоприятным ответом на терапию R-CHOP и как следствие указанная категория пациентов может являться кандидатами на применение новых схем лечения.

В заключении проанализированы и обобщены полученные результаты, указаны перспективы дальнейших исследований по теме диссертации.

Выводы и практические рекомендации соответствуют содержанию работы и подтверждаются данными исследований, а их достоверность не вызывает сомнений.

Автореферат дает полное представление о проведенных исследованиях, содержит всю необходимую информацию.

Принципиальных замечаний по диссертационной работе и автореферату нет.

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 и по своей актуальности, методическому уровню, объему исследований, научной новизне и практической значимости полностью соответствует требованиям положения о Присуждении ученых степеней, утвержденного Правительством РФ № 842 от 24.09.2013 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.

Начальник гематологического центра –
главный гематолог МО РФ и ГВКГ им. Н.Н. Бурденко
доктор медицинских наук, профессор
специальность: 14.01.21 – гематология и переливание крови

О.А.Рукавицын

29.09.2021

Федеральное государственное бюджетное учреждение "Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н. Бурденко" Министерства обороны Российской Федерации, 105229, г. Москва, Госпитальная пл., д. 3, телефон: 8 (499) 263 55 55 *2801, E-mail: gvgk@mail.ru

Я, Рукавицын Олег Анатольевич, даю свое согласие на включение своих персональных данных в документы, связанные с работой диссертационного совета и их дальнейшую обработку.

