

## **О Т З Ы В**

### **официального оппонента**

на диссертационную работу **Цзяо Чэн** на тему: «Клиническая и иммуногематологическая характеристика диффузной В-крупноклеточной лимфомы», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология

**Актуальность проблемы.** Диффузная В-крупноклеточная лимфома (ДВКЛ), самый частый вариант агрессивных лимфом у взрослых, составляет 25-30% неходжкинских лимфом. Согласно современным данным излечение при ДВКЛ возможно не более чем у 70% больных. К сожалению, факторы Международного прогностического индекса (МПИ) далеко не всегда позволяют адекватно оценить степень риска прогрессирования у больных, поэтому поиск новых прогностических критериев ДВКЛ остается актуальной задачей.

В настоящее время важное место среди диагностических процедур занимает изучение костного мозга. Иммунологическое исследование при лимфомах позволяет выявить поражение костного мозга даже в случаях, когда морфологически опухолевые клетки диффузной В-крупноклеточной лимфомы не выявляются. Однако на практике это достаточно непростая задача, поэтому анализ иммунологических маркеров, которые позволяют установить минимальное поражение. Очень важный аспект исследования костного мозга при ДВКЛ да и при ряде других лимфом - эритроидный кроветворный росток. Изменения эритробластограммы при опухоли и, в частности, при ДВКЛ заключаются в большинстве случаев в нарастании пропорции оксифильных нормобластов, количество которых повышено и превышает относительное содержание полихроматофильных нормобластов. Данных о возможностях оценки дифференцировки клеток

эритроидного ряда с использованием иммунологических подходов нет, и это представляет актуальную задачу.

Все перечисленные выше аспекты рассмотрены в диссертационной работе Чен «Клиническая и иммуногематологическая характеристика диффузной В-крупноклеточной лимфомы» что представляется чрезвычайно актуальным и своевременным, поскольку поможет адекватному стадированию лимфомы, пониманию взаимоотношений опухоль-организм на примере гемопоэтической ткани.

### **Научная новизна и практическая значимость сомнений не вызывают.**

В ходе выполнения работы установлено, что главными неблагоприятными факторами прогноза в условиях программного лечения с применением схем R-СНОР является выявление и подтверждение диагноза ДВКЛ на поздних стадиях заболевания, биохимические особенности, а именно повышенный уровень лактатдегидрогеназы (ЛДГ), а также показатель активности больных по ECOG.

Выявлены достоверные различия по прогнозу при использовании в качестве порогового уровня двух факторов риска, то есть групп более низкого риска (0-2 факторов) и более высокого риска (3-5 факторов),  $p=0,008$ .

Показана важная роль индекса IP1 у лиц средней возрастной группы (до 60 лет),  $p=0,000$  в отличии от лиц 60 лет где данный индекс не имел прогностического значения,  $p=0,93$ .

Автором впервые проведен тщательный анализ миелограмм 60 больных ДВКЛ и выявлены наиболее типичные отклонения от нормы, а именно: повышение относительного количества бластных клеток (выше 1%) у 73,3% пациентов, снижение уровней базофильных и полихроматофильных

нормобластов наряду с нарастанием оксифильных нормобластов в 83,3% случаев.

Установлено прогностическое значение ряда отклонений от нормы в показателях миелограммы. Такой прогностический признак как повышение относительного уровня оксифильных нормобластов реализовался в сравнительно поздние сроки наблюдения (более 24 мес), где его неблагоприятная роль становилась высоко достоверной,  $p=0,044$ .

Выявление данного факта способствовало разработке иммунологических критериев дифференцировки ядродержащих клеток эритроидного ряда с целью дальнейшей объективизации полученных данных. Так пропорция эритрокариоцитов, выделяемая на основании снижения экспрессии CD105, CD71, CD36, наиболее коррелировала с содержанием оксифильных эритрокариоцитов. Таким образом, иммунологические исследования эритроидной дифференцировки клеток костного мозга больных ДВКЛ позволило автору впервые дополнить морфологическую и тинкториальную характеристику клеток эритроидного ряда иммунофенотипическими данными.

**Оценка содержания диссертации.** Диссертация написана в традиционном стиле, изложена на 125 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания методов исследования, трёх глав собственных результатов, заключения, выводов и списка литературы, включающего 15 отечественных и 78 иностранных источников. Работа иллюстрирована 7 таблицами, 72 рисунками.

**Во введении** кратко описана актуальность научного труда, изложены цель и задачи работы, обоснована научная новизна и практическая значимость исследования, определены основные положения, выносимые на защиту. Замечаний по разделу не имеется.

**Первая глава**, Литературный обзор, представлен на 13 страницах полностью отражает состояние изучаемой проблемы, написан четким грамотным языком и замечаний по данной главе нет. Рекомендовано опубликовать литературный обзор, так как освещаемые в нем проблемы, несомненно, очень значимы.

**Вторая глава** включает характеристику материалов и методов исследования, она небольшая, но все необходимые данные представлены, поэтому замечаний нет.

**Третья глава** посвящена подробному анализу значения критериев международного прогностического индекса на современном этапе диагностики и лечения ДВКЛ. Рассмотрены значения таких показателей как возраст больных, стадия заболевания, биохимические показатели и статус больных по шкале EGOG. На основании очень тщательного анализа данных автором установлено, что распространенность процесса (III, IV стадии), уровни ЛДГ, а также показатель активности больного по ECOG имеют сильную связь с прогнозом болезни. Показано, что международный прогностический индекс, адаптированный для возраста больных, сохраняет свое значение в целом по группе больных ДВКЛ и у больных в возрасте моложе 60 лет. У больных пожилого возраста индекс IPi прогностического значения не имеет.

С учетом полученных данных автор делает очень важный вывод, что улучшить результаты лечения ДВКЛ можно на основании совершенствования ранней диагностики заболевания.

Важной задачей современной клинической медицины является поиск дополнительных маркеров прогноза и чрезвычайно важным представляется изучение особенностей костного мозга онкологического больного, даже не с

точки зрения выявления его специфического поражения, сколько с точки зрения характеристик взаимоотношения организм-опухоль. В четвертой и пятой главе настоящего исследования автор концентрируется на детальнейшем изучении особенностей костного мозга у больных ДВКЛ

**Четвертая глава** рассматривает возможности детальной иммунологической характеристики эритроидного ростка кроветворения. Автором методично анализируется экспрессия основных антигенов ассоциированных с различными этапами дифференцировки эритроидных клеток с использованием самых современных иммунологических методов и подходов. На основании всестороннего анализа данных многоцветной проточной цитометрии, сопровождаемых подробными циторграммами, с детальным пошаговым объяснением, автором дается алгоритм оценки и характеристики эриблостограммы, который может быть использован и не только в случае ДВКЛ. В результате анализа установлено, что идентификация наиболее зрелой клеточной популяции эритрокариоцитов – CD36<sup>low</sup> SSC<sup>low</sup> CD71<sup>low</sup> CD105<sup>low</sup> – целесообразна для установления степени дифференцировки клеток красного ростка. Именно эта фракция в большей степени коррелировала с морфологически распознаваемыми оксифильными нормобластами. Важным достоинством проведенного исследования является сопоставление иммунологических данных с морфологическим составом костного мозга. Такой анализ выполнен впервые в мировой практике.

Замечаний по главе нет.

**В пятой главе** автором рассматривается второй важный аспект изучения костного мозга при ДВКЛ – возможность и роль оценки минимального поражения (минимальной остаточной болезни). Здесь автором впервые установлено, что оценка клональности, то есть попытка идентифицировать поражение костного мозга относительно суммарного пула В-клеток является

ошибочной в силу присутствия отчетливой пропорции гематогионов (нормальных В-клеточных предшественников). В результате исследования автором предложен абсолютно новый подход для оценки клональности В-клеток, заключающийся в выявлении зрелых В-лимфоцитов с периферическим иммунофенотипом CD45+ CD20+ CD5- моноклональность по каппа или лямбда легким полипептидным цепям иммуноглобулинов, в качестве дополнительного маркера предложена оценка экспрессии антигена CD21.

Глава также подробно иллюстрирована, данные представленные в ней могут быть запатентованы.

**В заключении** на фоне краткого изложения содержания, автор делает акцент на главные положения работы и предлагает свои выводы, которые четко отражают все основные полученные и значимые результаты. Замечаний по заключению и выводам не имею.

Таким образом, в данной работе автором получены абсолютно новые данные, как с практической, так и с фундаментальной точки зрения.

Обобщая вышеизложенное можно заключить, что диссертационная работа **Цзяо Чэн** на тему: «Клиническая и иммуногематологическая характеристика диффузной В-крупноклеточной лимфомы» является самостоятельным законченным научным трудом, в котором сформулированы и обоснованы положения, квалифицируемые, как важный вклад в разработку подходов к более аккуратному стадированию диффузной В-крупноклеточной лимфомы и пониманию взаимодействия опухолевого микроокружения на уровне кроветворной ткани.

По актуальности, объему, уровню проведенных исследований и значимости полученных результатов, диссертационная работа *Цзяо Чэн* полностью соответствует требованиям п.п. 9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года №842 (в

редакции постановления Правительства РФ от 21.04.2016 г. № 335),  
предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата  
медицинских наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени  
кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – Онкология.

Заведующий отделом лабораторной  
медицины, Медицинский радиологический  
центр им. А.Ф. Цыба-филиал ФГБУ  
«НМИЦ радиологии» Минздрава России

доктор биологических наук

Гривцова Л.Ю.

20.03.2019

Подпись Гривцовой Людмилы Юрьевны заверяю:

Ученый секретарь МРНЦ им. А.Ф. Цыба

филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии»

Минздрава России



Печенина Н.А.

Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал  
федерального государственного бюджетного учреждения «Научный  
медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства  
здравоохранения Российской Федерации (МРНЦ им. А.Ф. Цыба –  
филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России)

249031, Российская Федерация, Калужская область, г. Обнинск, ул.  
Маршала Жукова, д. 10, Тел.: +7(484)399-31-30, +7(495)150-11-22;

E-mail: [mrrc@mrrc.obninsk.ru](mailto:mrrc@mrrc.obninsk.ru), сайт: <http://mrrc.nmicr.ru>