

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по научной работе
ФГБОУ ВО «Московский государственный
медико-стоматологический университет
им. А.И. Евдокимова» Минздрава России
кандидат исторических наук

Е.А. Вольская



20 19 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической значимости диссертации Цзяо Чэн на тему «Клиническая и иммуногематологическая характеристика диффузной В-крупноклеточной лимфомы», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология.

Актуальность темы выполненной работы и ее связь с планами соответствующих отраслей науки.

В современном мире диффузная В-крупноклеточная лимфома (ДВКЛ) - это одна из наиболее частых высокоагрессивных лимфом. Несмотря на то, что ДВКЛ относится к лимфомам высокой степени злокачественности, она считается потенциально излечимой использованием полихимиотерапии. Внедрение в

клиническую практику лечения ДВКЛ моноклональных антител к антигену CD20 существенно улучшило выживаемость.

Главными факторами прогноза ДВКЛ остаются клинические признаки (международный прогностический индекс, IPI), разработанные ещё 20 лет назад, и результаты лечения в целом нельзя назвать удовлетворительными. Важно то, что интенсификация программ терапии не привела к улучшению результатов лечения. Всё это диктует необходимость поиска новых прогностических критериев ДВКЛ.

В последние годы наряду с исследованием первичной опухоли важное место среди диагностических процедур занимает изучение костного мозга. Иммунологический анализ костного мозга позволяет установить поражение даже в случаях, когда морфологически опухолевые клетки диффузной В-крупноклеточной лимфомы не выявляются. Анализ иммунологических маркеров, которые позволяют установить минимальные поражения костного мозга при ДВКЛ, представляет актуальную задачу. Интересным аспектом исследования костного мозга при ДВКЛ является эритроидный росток гемопоэза. Изменения этого ростка 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. В литературе отсутствуют сведения о возможности дифференциации клеток эритроидного ряда иммунологическими методами, и это представляет актуальную задачу.

Исследование клинических факторов прогноза ДВКЛ, поиск критериев минимального поражения костного мозга, а также иммунологической оценки состояния гемопоэза при диффузной В-крупноклеточной лимфоме, представляют актуальную задачу. Её решение будет способствовать более глубокому пониманию механизмов метастазирования опухолевых клеток в костный мозг и нарушений в системе кроветворения, таргетное воздействие на которые может помочь в разработке патогенетических подходов лечения ДВКЛ.

На основании вышеизложенного диссертационная работа Цзяо Чэн является актуальным исследованием и представляет научный интерес.

Новизна исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.

Полученные автором результаты, а также выводы и практические рекомендации, сформулированные в диссертации, несомненно характеризуются новизной и представляют значительный интерес. В диссертационной работе представлены собственные клинические данные и анализ 105 больных диффузной В-крупноклеточной лимфомой проведено изучение роли клинических факторов прогноза в соответствии с международным прогностическим индексом (IPI). Автор отмечает, что главными неблагоприятными факторами прогноза в условиях современного лечения являются поздние (III-IV) стадии заболевания, повышенный уровень лактатдегидрогеназы (ЛДГ), а также показатель активности больных по ECOG. Другие факторы IPI либо тесно ассоциированы со стадией заболевания, либо утратили свое прогностическое значение.

В работе показано, что IPI (Международный прогностический индекс) сохраняет важное прогностическое значение при ДВКЛ. Автор отмечает, что выделение прогностических групп на основании IPI имеет важное прогностическое значение. Особенно четко различаются по прогнозу группы «низкого» риска (при объединении групп низкого и промежуточного низкого риска) и группы «высокого» риска (при объединении групп высокого и промежуточного высокого риска), $p=0,008$.

Автор убедительно продемонстрировал, что адаптированный для возраста международный прогностический индекс (aaIPI) также имел важное прогностическое значение в целом по группе больных ($p=0,013$), что было обусловлено важной ролью данного индекса у больных более молодого возраста (до 60 лет), $p=0,000$. У больных в возрасте 60 лет и старше выделение групп риска в соответствии с aaIPI не имело прогностического значения, $p=0,93$.

В диссертационной работе проведен подробный анализ миелограмм 60 больных ДВКЛ выявлены наиболее типичные отклонения от нормы. Показано, что в их числе повышение процента бластных клеток (выше 1%) у 73,3% больных ДВКЛ,

снижение относительного количества промиелоцитов в 86,7% случаев, снижение уровня базофильных нормобластов у 61,7% больных, повышение процента оксифильных нормобластов в 83,3% случаев, повышение индекса созревания эритрокариоцитов у 88,3% больных. Автор отмечает, что поскольку одной из причин увеличения процента бластов в миелограмме может быть диссеминация единичных клеток ДВКЛ, в работе предпринята попытка более детальной характеристики В-клеток костного мозга. Установлено, что характеристика всего пула В-лимфоцитов на предмет клональности мало информативна из-за присутствующего пула В-линейных предшественников. Характеристику целесообразно проводить в пределах зрелых В-лимфоцитов (CD45++ CD20+), желательно – CD5-негативных. В этом случае удается выявить больных с клональными В-клетками в костном мозге. Другим подходом к совершенствованию диагностики минимального поражения костного мозга при ДВКЛ является выявление фракции зрелых В-клеток с типичным для ДВКЛ CD21-негативным иммунофенотипом. Оба эти подхода позволяют идентифицировать крупные aberrантные или клональные В-клетки при их содержании вплоть до 0,01%.

Автору удалось показать в исследовании, что сравнение выживаемости в группах больных ДВКЛ со сниженным и повышенным содержанием сегментоядерных нейтрофилов костного мозга выявило достоверно неблагоприятное значение снижения уровня этих клеток, $p=0,015$. И нормальные уровни оксифильных нормобластов характеризовали группу больных с более благоприятным прогнозом в сравнении с группой больных с повышением оксифильных форм, $p=0,084$. Следует отметить, что данный прогностический фактор реализовался в сравнительно поздние сроки наблюдения (более 24 мес), где его роль становилась высоко достоверной, $p=0,044$.

В диссертационной работе проведен детального иммунофенотипирования эритроидного ростка гемопоэза у больных ДВКЛ. Автор убедительно продемонстрировал, что иммунологические исследования эритроидной дифференцировки клеток костного мозга больных ДВКЛ позволили дополнить

морфологическую и тинкториальную характеристику клеток эритроидного ряда иммунофенотипическими данными.

Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.

Работа выполнена на высоком научно-методическом уровне с использованием информативных методов исследования. Высокая степень достоверности результатов работы обеспечивается современными методами статистической обработки, всесторонним охватом отечественной и зарубежной литературы по теме диссертации и достаточным объемом выборки (105 больных диффузной В-крупноклеточной лимфомой). Выводы и практические рекомендации аргументированы, закономерно вытекают из представленного материала, отражают содержание диссертации и полностью соответствуют поставленным задачам.

Значимость для науки полученных автором диссертации результатов.

Диссертационная работа Цзяо Чэн имеет несомненную научную и практическую значимость, поскольку представляет всесторонний анализ большого клинического материала с подробным изучением различных клинических и иммуногематологических факторов прогноза у больных ДВКЛ. Автор показывает, что клинические и лабораторные факторы могут иметь важное прогностическое значение при ДВКЛ. Их роль должна учитываться при проведении комплексного исследования, включающего характеристику показателей костно-мозгового кроветворения у больных ДВКЛ.

Личный вклад автора.

Автор самостоятельно провела тщательный анализ научной литературы, изучила степень разработанности проблемы, на основании чего были сформулированы цель и задачи исследования. Автор лично планировала обследование больных, участвовала в качестве динамическое наблюдение за больными, сбор и статистический анализ архивных данных, участвовала в проведении клинического, иммуноморфологического, морфологического и иммунофенотипического анализов. Обработка, анализ и оценка результатов всех

исследований, указанных в диссертации, проведены лично Цзяо Чэн подготовлены полученные результаты к публикации.

Внедрение и рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы.

Полученные результаты могут быть использованы в практической деятельности онкогематологических отделений и в повседневной работе врачей-онкологов и врачей-гематологов.

Разработанные практические рекомендации по лечению диффузной В-крупноклеточной лимфомой успешно внедрены в работу отделения химиотерапии гемобластозов отдела гематологии и трансплантации костного мозга научно-исследовательского института клинической онкологии НИИ КО Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Основные положения диссертации внедрены в учебный процесс кафедры онкологии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет). Новые научные данные углубляют представление о диагностике и лечении диффузной В-крупноклеточной лимфомой и включены в учебные планы циклов для подготовки студентов, ординаторов и аспирантов по специальности «Онкология».

Общая характеристика диссертации

Диссертация построена по традиционному плану, 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. Диссертация написана грамотным научным языком и оформлена в соответствии с существующими требованиями.

В обзоре литературы подробно анализируются актуальные сведения о проблеме диффузной В-крупноклеточной лимфоме. В главе «Общая характеристика

больных и методов исследования» представлены характеристики включенных в исследование пациентов, подробно описаны методы исследования» и статистической обработки данных. В главах «Результаты собственных исследований» отражены последовательность и итоги обработки полученных данных, в них содержится достаточное количество таблиц и рисунков. В заключении представлено обсуждение полученных в ходе исследования результатов, и их сопоставление с литературными данными последних лет. Выводы аргументированы, соответствуют поставленной цели и задачам исследования. Практические рекомендации логически вытекают из материалов работы.

Автореферат соответствует содержанию диссертации, отражает ее основные положения, результаты и выводы.

По теме диссертации опубликовано 3 печатных работ, из них 3 статей в рецензируемых журналах, включенных в перечень ВАК при Министерстве образования и науки Российской Федерации.

Принципиальных замечаний к содержанию работы и её оформлению нет.

Заключение.

Таким образом, диссертационная работа Цзяо Чэн на тему «Клиническая и иммуногематологическая характеристика диффузной В-крупноклеточной лимфомы», является законченной, самостоятельно выполненной квалифицированной научной работой, в которой решена научная проблема – совершенствование клинической и иммуногематологической характеристика диффузной В-крупноклеточной лимфомы. Все основные научные положения и выводы четко и подробно аргументированы, обоснованы и достоверны. Статистическая обработка результатов проводилась с использованием математического аппарата, соответствующего задачам исследования с помощью современных версий базовых статистических программ.

Работа Цзяо Чэн по своей актуальности, научной новизне, практической значимости диссертационная работа полностью соответствует требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением

Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013 (в редакции постановления Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 года № 335 и от 28 августа 2017 года №1024), 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.

Настоящий отзыв обсужден и принят на заседании кафедры онкологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, протокол № 03 от «24» 04 2019 года.

Профессор кафедры онкологии
ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова
Минздрава России
доктор медицинских наук, профессор

Т.М. Кочоян

Подпись д.м.н., проф. Т.М. Кочояна заверяю
Ученый секретарь ФГБОУ ВО МГМСУ
им. А.И. Евдокимова Минздрава России
доктор медицинских наук, профессор

Ю.А. Васюк

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Адрес: 127473, г. Москва, ул. Делегатская, д.20, стр.1; Телефон: +7 (495) 609-67-00; E-mail: msmsu@msmsu.ru; Web-сайт: <http://www.msmsu.ru>