

О Т З Ы В

официального оппонента доктора медицинских наук, доцента Саржевского Владислава Олеговича на диссертацию *Цзяо Чэн* «Клиническая и иммуногематологическая характеристика диффузной В-крупноклеточной лимфомы», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология

Актуальность проблемы.

Актуальность исследования определяется несколькими важными обстоятельствами. Диффузная В-крупноклеточная лимфома (ДБКЛ) является самой часто встречающейся из всех неходжкинских лимфом у взрослых. Согласно современным научным воззрениям ДБКЛ включает несколько вариантов, имеющих клинические, морфологические и иммуногистохимические особенности (ДБКЛ не специфицированная, ДБКЛ в сочетании с лимфомой низкой степени злокачественности, ДБКЛ с высоким содержанием Т-клеток и гистиоцитов, ДБКЛ ассоциированная с хроническим воспалением и др.). Кроме того, в настоящее время уже общепринятым является деление данного типа лимфомы на ДБКЛ из клеток герминального центра (GCB-подтип) и ДБКЛ из активированных В-клеток (ABC-подтип). Относительная гетерогенность ДБКЛ тем не менее ограничена достаточно узким спектром общепринятых прогностических систем, первой из которых был Международный прогностический индекс (IPI). Появившиеся в последующем aaIPI (международный прогностический индекс, скорректированный по возрасту), R-IPI (revised IPI) и NCCN-IPI включают в целом те же параметры, что и «классический» IPI.

Следует также отметить, что в названных прогностических системах присутствуют категории «III-IV стадия» и «экстранодальные зоны поражения». Поражение костного мозга лимфомой автоматически ухудшает

прогноз ввиду того, что начинают учитываться сразу две названные категории (вовлечение костного мозга соответствует IV стадии и является экстранодальной зоной поражения). С этих позиций становится понятно, насколько важно уточнение наличия или отсутствия поражения костного мозга при ДБКЛ.

Общеизвестным в онкогематологии является важность идентификации минимальной остаточной болезни (МОБ). В настоящее время можно говорить о консенсусе в отношении МОБ при острых лейкозах, хроническом лимфолейкозе, множественной миеломе. Общепринятого понимания МОБ при ДБКЛ не существует. Попытки идентифицировать данную категорию для ДБКЛ могут открывать новые перспективы, как для диагностики заболевания, так и для оценки результатов лечения и их мониторинга.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, их достоверность и новизна

Диссертационная работа Цзяо Чэн является оригинальным научным трудом, в котором последовательно решены поставленные научные задачи и полностью достигнута цель исследования – клиническое и иммуногематологическое изучение ДБКЛ с позиций поиска новых критериев диагностики и прогноза заболевания.

Автором диссертации для выполнения поставленных задач были использованы современные клинические, лабораторные (в частности, гемцитологическое и морфологическое исследование костного мозга, иммунофенотипирование миелокариоцитов методом многоцветной проточной цитофлуориметрии) и инструментальные методы. Группы пациентов в исследовании были сопоставимы по количеству анализируемых случаев, возрасту больных, клиническим характеристикам, проводимому лечению и длительности наблюдения, что позволяет считать достоверными выявленные различия. Оценка показателей выживаемости (выживаемость до прогрессирования и общая выживаемость) проведена корректно. Для

статистической обработки данных была применена современная статистическая программа SPSS 20.0 for Windows, были правильно выбраны модули анализа данных.

Автором диссертации был проведен глубокий анализ полученных результатов исследований в контексте современных взглядов на прогноз при ДБКЛ, как при использовании общепринятых прогностических моделей, так и данных гемоцитологического исследования костного мозга и иммунофенотипирования миелокариоцитов методом многоцветной проточной цитофлуориметрии. Научные положения и выводы о значимости иммуноморфологических параметров для прогноза больных ДБКЛ и предполагаемого иммунофенотипического паттерна МОБ при ДБКЛ логически вытекают из результатов работы. Рекомендации по практическому применению результатов исследования полностью базируются на сделанных автором выводах.

В диссертационном исследовании были получены новые данные, касающиеся *гемоцитологических* и *иммунофенотипических* особенностей костного мозга при ДБКЛ. Было выявлено 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. Также было установлено, что повышение относительного уровня оксифильных нормобластов имеет отрицательное прогностическое значение. Анализ иммунофенотипических особенностей выявил, что в случаях резкого повышения процента оксифильных нормобластов всегда отчетливо виден пик эритрокариоцитов с экспрессией антигена CD105. Было также установлено, что данный пик наблюдается у всех больных ДБКЛ и ассоциирован с максимумом экспрессии CD71 и CD36.

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

Научная значимость исследования определяется получением новых данных, касающихся изменений костного мозга при ДБКЛ. Наиболее

значимыми из них явились нарушения в миелоидном ряду дифференцировки и ускорение созревания эритрокариоцитов. Снижение уровня нейтрофильных гранулоцитов явилось важным прогностическим признаком у больных ДВКЛ. Важное значение также имеют особенности, выявленные при иммунофенотипировании миелокариоцитов методом многоцветной проточной цитофлуориметрии. Был сделан шаг к идентификации иммунологических маркеров МОБ при ДВКЛ, в частности было определено, что минимальное поражение костного мозга при ДВКЛ целесообразно проводить на основе детального анализа зрелых В-лимфоцитов костного мозга (CD45++) с использованием маркеров CD20, CD21, CD5, а также клональности В-лимфоцитов по каппа и лямбда полипептидным цепям мембранных иммуноглобулинов

С практической точки зрения важно, что были предложены иммунофенотипические критерии идентификации популяции оксифильных нормобластов у больных ДВКЛ. В соответствии с полученными в исследовании данными эритрокариоциты следует рассматривать как CD36+ SSC_{low} клетки среди эритрокариоцитов с последующим выделением фракции со снижением показателей экспрессии CD105, CD71, CD36.

Степень завершенности диссертации в целом и качество оформления

Диссертационная работа Цзяо Чэн является завершенным научным трудом, выполнена в классическом стиле и изложена на 125 страницах машинописного текста. Текст диссертации состоит из введения, обзора литературы, изложения материалов и методов исследования, трёх глав собственных результатов, заключения и выводов. Работа иллюстрирована 7 таблицами и 72 рисунками. Библиография включает 93 источника, в том числе, 15 отечественных и 78 зарубежных.

Во введении представлена актуальность проблемы и степень разработанности темы исследования, чётко сформулированы цель и задачи исследования, основные положения, выносимые на защиту, научная новизна, теоретическая и практическая значимость, методология и методы исследования, степень достоверности и апробация результатов.

В обзоре литературы автором подробно освещены иммунологические подходы к характеристике эритроидного ростка гемопоэза при ДБКЛ. Отдельно обсуждаются современные подходы к оценке минимальной остаточной болезни.

В главе, посвященной материалам и методам, автором подробно охарактеризованы группы исследованных пациентов, описаны методы, использованные для достижения поставленной научной цели. Акцент сделан на лабораторные методики для оценки эритропоэза.

В главах, посвященных результатам собственных исследований, автор оценивает значение критериев международного прогностического индекса на современном этапе диагностики и лечения ДБКЛ, приводит проточно-цитометрическую характеристику дифференцировки клеток эритроидного ряда при ДБКЛ, а также даёт клиничко-гематологическое обоснование и иммунологические подходы к диагностике минимальной резидуальной болезни при диффузной В-крупноклеточной лимфоме.

В заключении соискатель обобщает и анализирует полученные результаты, сопоставляя их с данными литературы.

Подтверждение опубликованных основных результатов диссертации в научных изданиях

По материалам диссертации соискателем опубликовано 3 печатных работы, в том числе 3 статьи в изданиях, которые входят в перечень рецензируемых научных журналов и изданий, определенных Высшей аттестационной комиссией.

Соответствие содержания автореферата основным идеям и выводам диссертации

Автореферат диссертации изложен на 24 страницах машинописного текста и полностью отражает основное содержание и результаты диссертационного исследования. Иллюстративный материал в автореферате соответствует контексту и облегчает его восприятие.

Замечания к выполненному диссертационному исследованию.

Ряд тезисов, представленных в разделе «научная новизна» вызывает сомнения. Не очень корректно рассматривать как вновь полученную информацию то, что поздние стадии заболевания, повышенный уровень лактатдегидрогеназы (ЛДГ), а также показатель активности больных по ECOG являются неблагоприятными факторами прогноза при ДБКЛ. Перечисленные факторы включены во все существующие прогностические модели ДБКЛ, разработанные при анализе клинического материала, значимо превышавшего объём данных, включенных в данное диссертационное исследование.

Не корректно также утверждать, что у больных в возрасте 60 лет и старше выделение групп риска в соответствии с адаптированным для возраста международным прогностическим индексом (авМПИ) не имело прогностического значения. авМПИ был разработан именно для лиц моложе 60 лет и не предназначен для оценки прогноза у более старшей категории пациентов с ДБКЛ.

Вопросы:

1. Как Вы объясните взаимосвязь изменений **миелоидного** роста в миелограмме (в частности, нарастание пропорции оксифильных нормобластов) с показателями выживаемости больных с **лимфоидной** опухолью (ДБКЛ)?
2. Исследовались ли корреляции между **морфологическими** (трепанобиопсия) и предполагаемыми **иммунологическими** (многоцветная проточная цитометрия) критериями поражения костного мозга?

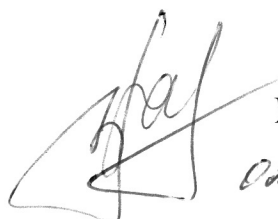
Обобщая вышеизложенное и отмечая, что указанные замечания в целом не снижают данную ниже оценку, можно заключить, что диссертационная работа **Цзяо Чэн** на тему: «Клиническая и иммуногематологическая характеристика диффузной В-крупноклеточной

лимфомы» является самостоятельным законченным научным трудом, в котором сформулированы и обоснованы положения, квалифицируемые, как важный вклад в разработку подходов к оценке изменений костномозгового кроветворения и идентификации маркеров МОБ при ДБКЛ.

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

Профессор кафедры гематологии и клеточной терапии
Института усовершенствования врачей
ФГБУ «НМХЦ имени Н.И. Пирогова»
Минздрава России

Доктор медицинских наук, доцент



В.О. Саржевский

02.04.19

105203 г, Москва, ул. Нижняя Первомайская, д.65

+7 (495) 603-72-18

iuv-uoo@yandex.ru

Ученый секретарь ректората

ИУВ ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России

Доктор медицинских наук, профессор



С.А. Матвеев