

Утверждаю

Ректор Института усовершенствования врачей
ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России

Доктор медицинских наук, профессор

Л.Д. Шалыгин

«09» апреля 2019

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Мельниченко Владимира Ярославовича на диссертацию Заводновой Инги Зурабовны "Индивидуализация программ терапии первичной медиастиальной (тимической) В-крупноклеточной лимфомы", представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям: 14.01.12 – онкология

Актуальность исследования.

Первичная медиастиальная (тимическая) В-крупноклеточная лимфома (ПМВКЛ) составляет незначительную часть злокачественных лимфом (2%-3% среди всех неходжкинских лимфом и 6%-12% среди В-крупноклеточных лимфом). Болезнь поражает наиболее социально значимую часть населения и чаще встречается у молодых женщин. Заболевание отличается агрессивным течением с преимущественно местно-распространенным характером роста в пределах переднего верхнего средостения и частым вовлечением кардиопульмональных структур грудной клетки. Особенностью заболевания является и то обстоятельство, что опухоль имеет специфические морфоиммунологические и генетические характеристики позволяющие отличать ее от сходных типов лимфом (диффузной В-крупноклеточной, лимфомы Ходжкина с нодулярным склерозом и медиастиальной лимфомы «серой зоны»). Применение современных протоколов лечения позволяет получить приемлемые результаты 5-летней беспрогрессивной и общей

выживаемости, составляющих от 70 до 85% соответственно. По существу химиотерапия, лучевой терапии в различных ее вариантах достигли максимальной эффективности. Поэтому индивидуальная разработка плана лечения больных ПМВКЛ с целью оптимального соотношения эффективности и безопасности лечения является более чем актуальной задачей онкологии в целом и проведенного исследования в частности.

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

Исследование имеет высокую степень обоснованности, что подтверждается проведенными автором клиническими, иммунологическими, патоморфологическими, молекулярно-генетическими и инструментальными исследованиями, а также результатами показателей выживаемости в течение длительного периода наблюдения.

Основываясь на показателях выживаемости больных ПМВКЛ, автор убедительно показал превосходство интенсивных режимов химиотерапии MACOP-B₊R, R-EPOCH, по сравнению со стандартным протоколом R-СНОР при сопоставимом профиле токсичности. В работе определено место лучевой терапии в лечении больных ПМВКЛ. Уставлено, что частота развития локальных рецидивов зависит от вида лучевой терапии, а именно 3D конформной лучевой терапии.

На основании анализа клиническо-лабораторных показателей установлены прогностические факторы течения заболевания: III-IV стадии, вовлечение легочной ткани, распространение опухоли экстранодально за пределы грудной клетки, высокий IPI, анемия, лейкоцитоз $> 15 \times 10^9$, которые достоверно значимо снижают показатели выживаемости без прогрессирования. В то же время пол, возраст, наличие симптомов интоксикации, повышение ЛДГ не имели самостоятельного влияния на

дальнейшее течение заболевания. К наиболее значимым факторам выживаемости автор относит и эффективность первой линии терапии.

В исследовании подтверждена высокая ценность динамической оценки ПЭТ-КТ, как прогностического фактора и фактора определяющего необходимость проведения эскалационной терапии и лучевой терапии у больных ПМВКЛ.

С учетом этих данных автором предложен оригинальный алгоритм лечения больных ПМВКЛ для повседневной клинической практики.

Таким образом, высокая степень обоснованности, достоверность и новизна исследования следует из характера поставленных и решенных научных задач и глубины их анализа.

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

Проведенный автором анализ результатов исследования, полученных на основании комплексного обследования больных ПМВКЛ, оценки показателей выживаемости после проведенного лечения с применением иммунохимиотерапии и лучевой терапии, позволил установить новые патогенетические механизмы развития ПМВКЛ, выявить новые прогностические факторы и на их основании и внедрить оригинальный подход и алгоритм лечения этого варианта лимфомы.

Автор впервые, убедительно и с высокой степенью достоверности определил место и вид лучевой терапии в комплексном лечении больных ПМВКЛ.

Разработанные автором клинические подходы в лечении больных ПМВКЛ показали свою высокую эффективность, применимость в реальной клинической практике и безопасность.

Полученные данные внедрены в клиническую практику отделения химиотерапии гемобластозов отдела гематологии и трансплантации костного мозга ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

Степень завершенности диссертации и качество оформления.

Работа выполнена на основании анализа клинико-лабораторных показателей и результатов инструментальных исследований однородной группы из 131 больного, с впервые выявленной ПМВКЛ, находившихся под наблюдением ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России с 2000 по 2017 годы.

Работа является законченным диссертационным исследованием, выполнена в традиционном стиле, изложена на 127 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания методов исследования, трех глав собственных результатов, заключения, выводов и списка литературы. Иллюстративный материал включает 23 таблицы, 55 рисунков. Список литературы обширен, состоит из 13 отечественных и 108 зарубежных источников.

Во **введении** автором изложена актуальность диссертационного исследования, его цели и задачи. Определена практическая значимость исследования, изложены положения, выносимые на защиту

Глава 1. Обзор литературы. В главе автор подробно изложил исторические аспекты изучения ПМВКЛ, эпидемиологию, патогенез и клинические особенности заболевания. Особое внимание акцентировано на морфологической картине опухоли и ее иммунофенотипических характеристиках. Систематизируя основные звенья патогенеза заболевания, автор значительную часть главы посвящает теории “передачи рецептор - опосредованных внутриклеточных сигналов” для факторов роста, гормонов и цитокинов, играющих ключевую роль в пролиферации клеток опухоли, как ключевого события в формировании опухолевого клона.

Описывая дифференциальную диагностику ПМВКЛ с лимфомой Ходжкина указывается, что несмотря на общие молекулярные и генетические нарушения, схожие механизмы опухолевой трансформации и клинические проявления, существуют принципиальные различия в молекулярно-генетических профилях - отсутствие экспрессии белка BCL-6 и генов *Syk*, *BLNK* и *PCL-a2* в клетках Рид-Штернберга.

Особое внимание автор уделяет описанию «медиастинальной лимфомы серой зоны» (МЛСЗ) занимающей промежуточное положение между ПМВКЛ и ЛХ и характеризующейся асинхронностью между морфологией и иммунофенотипом т.е. морфологические характеристики типичны для ПМВКЛ, а иммунофенотип типичен для ЛХ и наоборот.

Большой раздел обзора литературы, посвящен проблеме позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ-КТ). Автор подробно описывает результаты исследований посвященных месту и роли ПЭТ-КТ в первичной диагностике, прослеживанию динамики развития процесса и оценке эффективности терапии. Показано, что ПМВКЛ отличается большим числом «ложно-положительных» результатов, что возможно связано с активностью собственной вилочковой железы у большинства молодых больных. Это предположение подтверждается отсутствием прогностического значения промежуточных данных ПЭТ при ПМВКЛ.

В конце обзора литература автором подробно рассматриваются принципы терапии ПМВКЛ, эффективность различных схем иммунохимиотерапии, лучевой терапии с применением различных режимов фракционирования. Проводится оценка данных непосредственных и отдаленных осложнений.

Таким образом, литературный обзор дает полное представление о ПМВКЛ как с точки зрения этиопатогенеза, так и с точки зрения различных вариантов лечения.

Глава 2. Клиническая характеристика и методы лечения больных ПМВКЛ. Работа выполнена на репрезентативной выборке 131 больного первичной медиастинальной В-крупноклеточной лимфомой, находящихся под наблюдением в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России с 2000 по 2017 годы. Группа была сравнительно однородной как по возрастным и гендерным признакам, так и по распространенности процесса. Медиана наблюдения в группе в целом составила 37 месяцев.

У всех больных диагноз ПМВКЛ был установлен на основании иммуноморфологического исследования опухолевой ткани. В главе подробно описаны клинические особенности ПМВКЛ, выявлены особенности экстранодалльных зон поражения, отмечено, что поражение легочной ткани является наиболее частой зоной поражения и выявляется у 68% больных, а поражение костного мозга несвойственно для данного вида лимфом.

Все больные ПМВКЛ, включённые в исследование получали адекватную терапию: иммунохимиолучевая терапия проведена 89 (67,9%) пациентам; иммунохимиотерапия - 30 (22,9%); химиотерапия с лучевой терапией - 10 (7,6%), химиотерапия – 2 (1,5%). Иммунохимиотерапия включала протоколы: MACOP-B±R – 55 (42%), R-CHOP – 40 (30,5%), R-EPOCH – 36 (27,5%).

Контроль эффективности терапии проводился после 4, 8 и 12 недель с использованием методов визуализации (КТ и ПЭТ-КТ). Пациенты, проходившие лечение с 2009 года получала современную 3D конформную лучевую терапию. Оценка эффективности различных протоколов терапии проводилась на основании традиционных показателей общей, бессобытийной выживаемость и выживаемость без прогрессирования.

Статистическая обработка данных проведена на современном уровне с использованием пакета прикладных программ IBM SPSS на основе созданной базы данных. Для обработки материала был составлен

кодификатор, содержащий 75 признаков, которые состояли из нескольких градаций. Оценка включала корреляционный анализ, сравнение средних, анализ по таблицам сопряженности признаков с применением критерия χ^2 . Построение кривых выживаемости осуществлялось по методике Kaplan-Meier.

Глава 3. Клинические наблюдения и результаты собственных исследований. В главе автором представлен анализ непосредственных и отдаленных результатов иммунохимиолучевого лечения 131 больного ПМВКЛ. Изучена частота локальных рецидивов, показатели выживаемости, определена их взаимосвязь с различными прогностическими факторами и методами лечебного воздействия. Изучены различные клинические и лабораторные факторы, которые могут влиять на течение болезни. Полученные в результате глубокого анализа данные показали, что проведение интенсивных программ иммунохимиотерапии в сочетании с современной лучевой терапией позволяет получить хорошие отдаленные результаты у большинства больных ПМВКЛ. Тем не менее, прогноз заболевания ассоциирован с наличием экстранодальных поражений за пределами грудной клетки, генерализованной стадией, вовлечением легочной ткани, высокой группой риска в соответствии с международным прогностическим индексом, снижением уровня гемоглобина, лейкоцитозом ($<15 \times 10^9/\text{л}$) ко времени первичной диагностики заболевания.

К особым факторам, принципиально влияющим на продолжительность жизни, больных автор относит чувствительность опухоли к химиотерапии, так показатель общей 12 месячной выживаемости в группе ранних рецидивов и прогрессии составил всего 37%.

Глава 4. Значение позитронно-эмиссионной томографии при первичной медиастиальной В-крупноклеточной лимфоме. Глава посвящена изучению роли ПЭТ-КТ при ПМВКЛ. В работе позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) с [18]-фтор-2-дезоксид-глюкозой (FDG)

после иммунохимиотерапии выполнена 99 больным (76%). Доказано, что ПЭТ является важным прогностическим инструментом при лечении больных ПМВКЛ. В группе ПЭТ-негативных больных 3-х летняя выживаемость без прогрессирования составила 93% по сравнению с 26% (медиана 8 месяцев) при сохранении высокой метаболической активности опухоли, соответствующей 4-5 баллам по шкалы Deauville ($p < 0,0001$); 3-х летняя общая выживаемость была 93% и 53% соответственно ($p=0,0001$). ПЭТ-положительный результат может служить основанием к ранней «эскалации» противоопухолевой терапии. Полный метаболический ответ после завершения этапа лекарственного лечения - благоприятный фактор прогноза при первичной медиастинальной (тимической) В-крупноклеточной лимфоме. Однако, такой результат не может служить в полной мере основанием для отказа от лучевой терапии: у 6 (7%) больных этой группы в ранние сроки развились рецидивы заболевания.

Глава 5. Осложнения у больных первичной медиастинальной В-крупноклеточной лимфоме после иммунохимиолучевой терапии. Анализ осложнений, при проведении терапии, в полном объеме раскрывает тему безопасности лечения больных ПМВКЛ. Автор отмечает, что различные осложнения встречаются у 80% больных. Гематологическая токсичность 3-4 степени имела место у 79 (60%) пациентов, органная - у 28 (21%), инфекции различной степени тяжести наблюдались у 73 (56%). Автором доказано, что при сопоставлении эффективности и токсичности трех режимов иммунохимиотерапии отчетливые преимущества демонстрирует схема R-ЕРОСН. Показано, что современная лучевая терапия у больных ПМВКЛ ассоциируется с меньшей частотой ранних и поздних постлучевых осложнений.

В заключении автор подводит итоги результатам проведенного исследования, акцентируя внимание на необходимости использования интенсивных режимов с длительной суточной инфузией (R-DA-ЕРОСН).

Оценку прогноза, после завершения лечения, автор строит на результатах ПЭТ-КТ. Сохранение интенсивного свечения после иммунохимиотерапии, соответствующее уровню накопления радиофармпрепарата в печени (DC4,5) является мощным неблагоприятным фактором и предиктором плохого прогноза отдаленной выживаемости. Именно эта группа больных, по мнению автора является кандидатом для эскалации лечения, в частности, применения высокодозной химиотерапии с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток.

Изучение частоты лучевых повреждений в зависимости от метода облучения показало, что проведение современной 3D конформной лучевой терапии ассоциируется с меньшим числом как ранних рентгенологически выявляемых повреждений лёгочной ткани (32% и 18 % соответственно) и пульмонитов так и поздних лучевых фиброзов.

Таким образом, по мнению автора, проведение интенсивных программ иммунохимиотерапии в сочетании с современной 3D конформной лучевой терапией позволяет получить хорошие отдаленные результаты у большинства больных ПМВКЛ, при этом отмечается меньшая частота локальных рецидивов и небольшой процент повреждения нормальных тканей. Обобщая полученные результаты, автором разработан алгоритм лечения больных ПМВКЛ, который может использоваться в рутинной клинической практике. Предложенный алгоритм позволяет, с одной стороны, отказаться от лучевой терапии, снизив частоту лучевых осложнений у больных с низким риском рецидива заболевания – «деэскалация» лечения. С другой стороны, выделяет группу больных, которым показана ранняя «эскалация» с применением высокодозной химиотерапии с аутоТГСК. Данный дифференцированный подход может послужить базой для «персонализации» лечения больных ПМВКЛ.

Обсуждение полученных результатов проведено логично, автором сделаны интересные выводы полезные для реальной клинической практики, показаны перспективные аспекты исследования.

Замечаний по диссертационной работе нет. Автореферат полностью соответствует основным положениям диссертации.

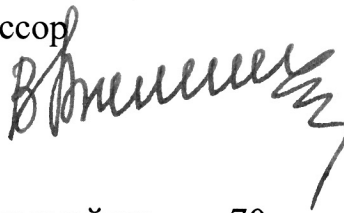
Заключение

Диссертационная работа Заводновой Инги Зурабовны на тему: «Индивидуализация программ терапии первичной медиастинальной (тимической) В-крупноклеточной лимфомы» является самостоятельной законченной научно-квалификационной работой, в котором сформулированы и обоснованы положения, квалифицируемые, как важный вклад в разработку подходов к лечению больных первичной медиастианальной (тимической) В – крупноклеточной лимфомой. Разработаны новые, оригинальные подходы к прогнозированию, индивидуализированному лечению больных ПМБКЛ, применимых в реальной клинической практике с учетом эффективности и безопасности. По своей актуальности, новизне, научно-практической значимости диссертационная работа Заводновой Инги Зурабовны на тему: «Индивидуализация программ терапии первичной медиастинальной (тимической) В-крупноклеточной лимфомы» соответствует требованиям п. 9 "Положения о присуждении ученых степеней", утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 года, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – Онкология.

Заведующий кафедрой гематологии и клеточной терапии Института усовершенствования врачей ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России

Доктор медицинских наук, профессор
09 апреля 2019 г.

В.Я. Мельниченко



105203, г. Москва, ул. Нижняя Первомайская, д. 70

Тел. раб.: +7(495) 6037217

E-mail: institutuvr@yandex.ru

Ученый секретарь диссертационного совета
Доктор медицинских наук, профессор

09 апреля 2019 г.



С.А. Матвеев