

**Отзыв на автореферат диссертации Королевой Дарьи Александровны на тему «Молекулярно-генетическая диагностика и терапия прогностически неблагоприятных форм лимфомы из клеток мантии» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.21 гематология и переливание крови**

Несмотря на большое количество научных исследований, посвященных диагностике и терапии лимфомы из клеток мантии, этот подтип неходжкинских лимфом, как правило, остается на сегодняшний день неизлечимым. Поиск эффективного лечения лимфомы из клеток мантии остается одной из сложнейших проблем современной гематологии. Учитывая высокую частоту развития рецидивов заболевания и наличие первично-резистентных форм лимфомы из клеток мантии, крайне необходимым является поиск новых механизмов опухолевой резистентности и способов воздействия на них. Существующие в настоящее время принципы терапии лимфомы из клеток мантии основаны в первую очередь на клинических данных и практически не учитывают молекулярно-генетические особенности опухоли. В ряде работ уже было доказано негативное влияние генетических факторов на прогноз и выживаемость больных лимфомой из клеток мантии, но, как правило, все исследования проведены ретроспективно и выбор терапии не был основан на этих данных. Применение 6-8 курсов интенсивной химиотерапии в ряде случаев не позволяет полностью завершить программу лечения и достичь эффективной эрадикации опухоли, при значимо высокой токсичности. Использование таргетной терапии в настоящее время рекомендовано в основном у больных с рецидивирующим/рефрактерным течением лимфомы из клеток мантии, данные об эффективности их применения в первой линии терапии ограничены.

Целью работы являлось - на основании молекулярно-генетических исследований субстрата опухоли и ответа на терапию, в рамках протокола «ЛКМ-2016», выявить группы больных ЛКМ стандартного и высокого риска и оценить возможности проведения у них ХТ, таргетной и клеточной терапии.

При проведении данной научно-исследовательской работы были определены факторы неблагоприятного прогноза у больных лимфомой из клеток мантии, в первую очередь это наличие мутации в гене *TP53* и комплексный кариотип. На основании проведенного исследования были сформированы 3 группы больных: 1 - без факторов неблагоприятного прогноза, 2 – только с наличием комплексного кариотипа, 3 – с наличием мутаций в гене *TP53* и комплексного кариотипа. Выделение прогностически неблагоприятных факторов позволило индивидуализировать подход к терапии в каждой группе больных.

Для группы больных без факторов неблагоприятного прогноза был разработан протокол «ЛКМ-2016», основанный на ротации только 4 курсов химиотерапии по программе R-ВАС/R-НА с последующей трансплантацией аутологичных стволовых клеток и поддерживающей терапией ритуксимабом. Несмотря на сокращение количества курсов до 4, что ранее даже практически не рассматривалось при лечении больных ЛКМ, была доказана достоверная эффективность протокола в достижении ПЭТ- и МОБ-негативной ремиссии в этой группе больных и 2-летней бессобытийной выживаемости – 100%.

Для группы больных с наличием мутаций в гене *TP53* была продемонстрирована необходимость проведения трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток крови в первой линии терапии и преимущество использования таргетных препаратов для подготовки к трансплантации. Кроме того, было показано что у больных с наличием комплексного кариотипа при развитии рецидива или при рефрактерном течении заболевания также рационально включение трансплантации

аллогенных гемопоэтических стволовых клеток крови на ранних этапах терапии, поскольку рецидивы во всех случаях являются некурабельными и эффективность терапии второй линии и современных таргетных препаратов в данном случае является кратковременной.

Проведенная работа акцентирует внимание на необходимости комплексного подхода к оценке минимальной остаточной болезни на всех этапах терапии (индукции, консолидации, до и после трансплантации аллогенных/аутологичных гемопоэтических стволовых клеток крови). По результатам исследования было показано, что применение нового протокола «ЛКМ-2016» позволяет достичь 61% МОБ-негативных ремиссий уже после первого индукционного курса химиотерапии, а после завершения всей программы терапии до 100% у больных в группе стандартного риска, что несомненно демонстрирует высокую эффективность разработанной программы лечения.

Также, впервые в России в рамках одного протокола было выполнено таргетное секвенирование биоптатов опухоли 9 больных лимфомой из клеток мантии, которое позволило с высокой чувствительностью выявлять факторы резистентности у больных без мутаций в гене *TP53* и проводить дифференциальную диагностику, а также в перспективе оценивать минимальную остаточную болезнь, что может служить плацдармом для дальнейших исследований ЛКМ.

Автореферат диссертационной работы написан хорошим литературным языком, имеет стандартное оформление, в работе содержатся информативные таблицы и рисунки, позволяющие четко оценить результаты выполненной научно-исследовательской работы. Принципиальных замечаний по автореферату не отмечено.

Таким образом, по актуальности, объему, уровню проведенных исследований и значимости полученных результатов диссертационная работа полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке

присуждения учёных степеней», утвержденное постановлением Правительства Российской Федерации 24 сентября 2013 г. № 842 (с изменениями в редакции постановлений Правительства Российской Федерации № 335 от 21.04.2016 г., № 748 от 02.08.2016 г.) предъявляемым к диссертации на соискание учёной степени кандидата наук, а сам автор, Королева Дарья Александровна, заслуживает присуждения степени кандидата медицинских наук по специальности 14.02.21 Гематология и переливание крови.

Заведующий гематологическим отделением  
Частного Учреждения Здравоохранения  
«Центральная клиническая больница «РЖД-Медицина»  
Главный гематолог Центральной дирекции здравоохранения  
филиала ОАО «РЖД»  
кандидат медицинских наук  
(14.01.21 Гематология и переливание крови)  
«28» апреле 2021 г.

Губкин А.В.



**Подпись к.м.н. Губкина Андрея Владимировича заверяю:**

Ученый секретарь частного учреждения здравоохранения «Центральная клиническая больница «РЖД-Медицина»

Теребихина И.В.

Адрес: 129128, г. Москва, ул. Будаевская, д.2  
Телефон: + 7(495) 727 00 03  
Официальный сайт: <https://www.ckb2rzd.ru/>