

ОТЗЫВ

официального оппонента – доктора медицинских наук, ведущего научного сотрудника отделения химиотерапии гемобластозов отдела гематологии и трансплантации костного мозга федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации **Тумян Гаяне Сепуговны** на диссертацию Шуплецовой Ирины Александровны на тему «Морфоиммуногистохимическая и клиническая характеристика нодулярной лимфомы Ходжкина с лимфоидным преобладанием и ее вариантов», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям «Гематология и переливание крови» (14.01.21) и «Патологическая анатомия» (14.03.02).

Актуальность темы

Нодулярная лимфома Ходжкина с лимфоидным преобладанием (НЛХЛП) является крайне редким лимфопролиферативным заболеванием, с уникальной иммуноморфологической и клинической характеристикой, отличной от классической лимфомы Ходжкина. С одной стороны, длительный анамнез предшествующей периферической лимфаденопатии, частые локальные проявления болезни без симптомов интоксикации указывают на индолентный характер заболевания. С другой стороны, частые рецидивы, высокий риск трансформации в агрессивную лимфому требуют более тщательного контроля заболевания и поиска критериев, позволяющих идентифицировать неблагоприятную по прогнозу группу больных. Представленная диссертационная работа, посвященная сопоставлению морфоиммуногистохимических и клинических характеристик НЛХЛП, имеет большое научно-практическое значение как для врачей-патоморфологов, так

и для клиницистов. Во всех случаях диагноз заболевания был скорректирован в соответствии с последним пересмотром классификации опухолей кроветворной и лимфоидной тканей, что обуславливает интерес к данному исследованию.

Неоднозначность имеющихся в литературе данных, отсутствие чётких критериев дифференциальной диагностики НЛХЛП с крупноклеточной лимфомой, богатой Т-клетками и гистиоцитами (THRLBCL), изменения в трактовке участков, богатых Т-клетками, введенные в классификацию ВОЗ редакции 2017 года, определяют трудности патоморфологической диагностики и обуславливают актуальность выбранной соискателем темы диссертационной работы.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций

Цель, задачи диссертационного исследования, а также выводы и практические рекомендации обоснованы, имеют важное научно-практическое значение. При проведении диссертационной работы были использованы современные методы исследований и статистического анализа.

Научная новизна

На основании проведенного исследования были выделены 4 гистологических варианта НЛХЛП с подробной морфологической характеристикой как опухолевого компонента, так и клеток реактивного микроокружения.

Далее автор методично описывает 5 различных иммуногистохимических (ИГХ) подтипов НЛХЛП, давая детальную оценку иммуногистоархитектоники опухолевого субстрата. Очень важным является утверждение о существовании некоторой «мозаичности» различных подвариантов, которые могут сочетаться в одном лимфатическом узле. Это наблюдение позволило диссертанту высказать предположение о том, что

различные ИГХ подварианты являются этапами эволюции одного заболевания, с возрастанием выраженности Т-клеточного компонента, с изменением экспрессии различных маркеров. Учитывая редкость и сложность дифференциальной диагностики данной нозологии, в ходе диссертационной работы даны рекомендации по формированию панели необходимых к использованию антител и интерпретации полученных результатов, подробно описаны особенности иммунофенотипа опухолевых клеток при различных подвариантах НЛХЛП. Далее автор обосновывает необходимость детального сопоставления иммуноморфологической характеристики опухоли с клиническим течением заболевания. Это позволило определить неблагоприятные признаки (большое число THRLBCL-подобных участков), ассоциированные с распространенными стадиями и плохим прогнозом. Анализ времени от момента появления первых клинических симптомов заболевания до выполнения биопсии лимфатического узла позволили автору подтвердить предположение, что НЛХЛП в целом имеет индолентное течение.

Полнота изложения основных результатов диссертации в научной печати

По теме диссертации опубликованы 3 печатные работы в журналах, входящих в перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки РФ, а также 5 тезисных сообщений. Основные положения диссертации были представлены на российских и международных научных конференциях.

Структура, содержание и оценка диссертационной работы

Диссертация написана в традиционном стиле и состоит из введения, обзора литературы, характеристики больных и методов исследования, большой главы собственных результатов, описания 4-х клинических случаев, обсуждения, заключения, выводов и списка литературы, включающих 154 отечественных и зарубежных источников. Материалы диссертации изложены

на 149 страницах машинописного текста, иллюстрированы 19 таблицами, 57 рисунками и содержат 2 приложения, включающих иллюстративную таблицу ИГХ подвариантов НЛХЛП и важных дифференциально-диагностических ИГХ маркеров.

Во введении автор представляет актуальность проблемы, а также чётко обосновывает цель и задачи диссертационной работы, научную новизну и положения, выносимые на защиту. Замечаний или комментариев нет.

Глава 1 посвящена обзору литературы и представлена подробным описанием современного состояния проблемы от выделения НЛХЛП как самостоятельной нозологической единицы до изменений, внесенных в последнюю редакцию классификации ВОЗ от 2017 года. Глава полностью отражает современное состояние изучаемой проблемы, написана грамотно, лаконично и свидетельствует о серьезном анализе и знании диссертантом современной научной литературы по данной тематике. Глава написана интересно и грамотно, в ней даны подробные характеристики иммунофенотипа опухолевых клеток и реактивного микроокружения, приведены клинические особенности заболевания и подходы к терапии.

В главе 2, посвящённой материалам и методам исследования, дана клиническая характеристика исследуемой когорты больных, подробно описаны методики морфологического и иммуногистохимического исследований, представлены подробные характеристики использованной панели антител с критериями оценки экспрессии маркеров, описаны методики статистического анализа. Всего в проведенном исследовании выполнены и проанализированы 950 иммуногистохимических реакций.

Глава 3 посвящена полученным результатам и включает детальное описание выделенных 4-х гистологических и 5-ти ИГХ подвариантов НЛХЛП. Автором дается подробная характеристика иммунофенотипа опухолевых клеток с использованием широкой панели антител и комментируются обнаруженные значимые различия их экспрессии. Проводится сопоставление между гистологическими и ИГХ подвариантами. Автором показано, что выход

опухолевых клеток за пределы нодулей способствует появлению диффузных участков роста с дезорганизацией сети ФДК. Описываются особенности иммуногистоархитектоники опухолевого субстрата в лимфатическом узле и костном мозге, анализируются их схожесть и различия.

Автором проводится детальное клиничко-морфологическое сопоставление выделенных ИГХ подвариантов с ответом на терапию, безрецидивной выживаемостью, частотой вовлечения костного мозга и числом экстранодальных поражений.

Подробно анализируются случаи трансформации в диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому и случаи с появлением участков, богатых Т-клетками, которые значимо ухудшают клиническое течение и прогноз заболевания.

В главе 4 приведено описание 4-х клинических случаев, представляющих научный интерес в рамках дифференциальной диагностики как с классической лимфомой Ходжкина, богатой лимфоцитами, так и трансформации НЛХЛП в ДВККЛ. В одном из случаев описан иммуногистохимический вариант, не встретившийся ранее в исследованной группе больных, в другом случае представлено интересное наблюдение рецидива нодулярной лимфомы Ходжкина с лимфоидным преобладанием через 30 лет с трансформацией в ДВККЛ, при котором в небольших лимфатических узлах отмечался классический подвариант нодулярной лимфомы Ходжкина, а в прилежащем конгломерате лимфатических узлов - картина ДВККЛ.

Результаты работы автора подкрепляются богатым иллюстративным материалом в виде таблиц, рисунков и клинических примеров. В каждой подглаве приведены лаконичные обобщения и заключения, которые сопоставляются с мировыми литературными данными.

Выводы, представленные в диссертации, соответствуют цели и задачам работы, полностью отражают ключевые результаты проведенного исследования.

Обоснованность положений диссертации

Достоверность и обоснованность выводов, представленных в диссертационной работе Шуплецовой Ирины Александровны, не вызывает сомнений, поскольку результаты были получены на достаточном объеме материала с использованием современной методологической базы.

Содержание автореферата отражает основные положения диссертации. Существенных замечаний по методологическим подходам, научной новизне, практической значимости и обоснованности выводов нет.

Заключение

Диссертация Шуплецовой Ирины Александровны на тему «Морфоиммуногистохимическая и клиническая характеристика нодулярной лимфомы Ходжкина с лимфоидным преобладанием и ее вариантов», выполненная под руководством д.б.н. Ковригиной Аллы Михайловны и к.м.н. Моисеевой Татьяны Николаевны является завершенной научно-квалификационной работой, в которой приводится решение актуальных научно-практических задач – улучшение качества патоморфологической диагностики НЛХЛП и выделение различных по прогнозу групп больных, требующих дифференцированного подхода к терапии. В целом, диссертационная работа является самостоятельным научным трудом, выполненным на собственном, уникальном, клиническом материале с использованием современных и наукоемких иммуногистохимических методик. Работа грамотно составлена и хорошо иллюстрирована. Полученные результаты имеют несомненный практический интерес и могут быть внедрены в рутинную клиническую практику.

Таким образом, диссертация Шуплецовой И. А. на тему «Морфоиммуногистохимическая и клиническая характеристика нодулярной лимфомы Ходжкина с лимфоидным преобладанием и ее вариантов» полностью соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ №842

от 24 сентября 2013 года, в редакции Постановления Правительства Российской Федерации от 28.08.2017 года №1024 «О внесении изменений в положение о присуждении ученых степеней», а сам автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям: 14.01.21 - гематология и переливание крови и 14.03.02 - патологическая анатомия.

Ведущий научный сотрудник отделения химиотерапии гемобластозов
отдела гематологии и трансплантации костного мозга

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России,

доктор медицинских наук

Тумян Г. С.

Адрес: г. Москва 115478, Каширское шоссе, д.24.

Телефон + 7499 3249829, электронный адрес: gaytum@mail.ru

10 октября 2019 года

Подпись д.м.н. Тумян Гаяне Сепуговны заверяю

Ученый секретарь

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России,

кандидат медицинских наук



Кубасова И. Ю.