

ОТЗЫВ

официального оппонента — доктора медицинских наук, профессора кафедры патологической анатомии, заведующего лабораторией патоморфологии НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, **Байкова Вадима Валентиновича** 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

В 1948 г. R. Willis в классическом руководстве «Патология опухолей» с сожалением заметил, что «нет другой области патологии, в которой хаос имен и туманность концепций были бы сопоставимы с наблюдающимися в разделе лимфоидных опухолей». Последующие 70 лет были направлены на преодоление и того, и другого.

Нодулярная лимфома Ходжкина с лимфоидным преобладанием, избранная автором (и ее руководителями) в качестве предмета исследования, была включена в классификацию лимфоидных опухолей в качестве полноценной самостоятельной нозологической единицы только в 2001 г. В связи с этим вполне объяснимо, что сведений об этой опухоли в литературе относительно немного, а имеющиеся — противоречивы, критерии дифференциальной диагностики и трансформации — нечеткие, рекомендации по терапии — разработаны недостаточно. До настоящего времени нет определенного представления о прогностическом (предиктивном) значении морфологических вариантов опухоли, особенно при наличии участков, богатых Т-клетками. Все перечисленное свидетельствует о безусловной актуальности диссертационной работы.

Научная новизна

На основании анализа собственного материала автором выделены 4 гистологических варианта NLPHL (в зависимости от характера опухолевого роста) и дана подробная морфологическая и иммунофенотипическая характеристика опухолевых клеток. Кроме того, описаны 5 (иммуно)архитектурных вариантов опухоли и впервые показано, что они довольно часто сочетаются в одном лимфатическом узле. Это

позволило предположить, что различные архитектурные варианты NLPHL являются этапами эволюции одного заболевания; исследование повторных биоптатов, полученных при прогрессировании/рецидиве опухоли, в части случаев продемонстрировало увеличение площади участков, богатых Т-клетками. На основании детального сопоставления клинического течения заболевания и различных структурных вариантов опухоли охарактеризовано клиническое значение THRLBCL-подобных участков.

Впервые описаны различия иммунофенотипа опухолевых клеток при различных вариантах NLPHL, даны рекомендации по формированию панели необходимых антител и интерпретации результатов окрашивания.

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 изложена на 149 страницах машинописного текста. Работа построена в традиционном стиле, состоит из введения, обзора литературы, характеристики пациентов и методов исследования, результатов, описания 4-х клинических случаев, обсуждения, заключения, выводов и списка литературы, включающего 11 отечественных и 143 зарубежных источника. Текст работы содержит 19 таблиц, 57 рисунков (высокого качества). Кроме того, имеются 2 приложения в виде иллюстрированных таблиц. Первое демонстрирует архитектурные варианты NLPHL, второе – результаты иммуноокрашивания с антителами, необходимыми для дифференциальной диагностики в ряду NLPHL – FL – MZL.

Во введении автор убедительно обосновывает актуальность проблемы и чётко обозначает цель исследования. Постановка задач адекватна поставленной цели. Во введение традиционно включены разделы «научная новизна» и «положения, выносимые на защиту».

Глава 1 представляет собой обзор литературных данных. Обзор написан в аналитическом стиле, автор полно и емко описывает современное состояние проблемы диагностики и биологического поведения NLPHL, обращает внимание на противоречия и

пробелы в имеющихся данных, что обосновывает актуальность исследования и помогает сформулировать его цель. В обзоре даны сведения о клинических особенностях опухоли и подходах к ее терапии, приведены известные на сегодняшний день характеристики иммунофенотипа опухолевых клеток и клеток реактивного микроокружения. Аккуратность ссылок чрезвычайно высока, можно лишь заметить, что Z.Fan в 2003 г. был резидентом-патологоанатомом, но, конечно, не руководителем группы, которая впервые подробно описала морфологическую неоднородность NLPHL (стр.16).

В главе 2 изложены сведения о материалах и методах исследования, обозначены критерии включения и исключения клинико-анатомических наблюдений, дана клиническая характеристика исследуемой группы больных, подробно описана методика морфологического и иммуногистохимического исследования, представлены подробные характеристики использованной панели антител с критериями оценки экспрессии изученных антигенов, описаны методики статистического анализа. В исследование первоначально вошли 80 пациентов, 60 из которых соответствовали критериям включения и составили основу для подробного клинико-морфологического анализа. С учетом редкости заболевания, это, конечно, очень большой материал. Всего в ходе исследования выполнены и проанализированы результаты более 900 иммуногистохимических реакций.

В главе 3 автор последовательно и подробно излагает полученные результаты. Детально описаны 4 гистологических и 5 иммуноархитектурных подвариантов NLPHL. Однако почему-то в дальнейшем автор формирует группы для клинико-анатомического анализа со ссылкой на работу Z.Fan (2003) “A vs не-A”, а не на свои результаты. На наш взгляд, «1 vs 2-5» было бы лучше. Даётся подробная характеристика иммунофенотипа опухолевых клеток с использованием широкой панели антител и комментируются обнаруженные значимые различия их экспрессии. Интересно, что в реакции с антителами к GATA-3 получена почти «черно-белая» картина – ни в одном случае NLPHL экспрессия GATA-3 не наблюдалась, в то время как клетки cHL были позитивны в более 2/3 наблюдений. Включение GATA-3 в панель является обоснованным и очень интересным, поскольку известно, что этот транскрипционный фактор обеспечивает, по крайней мере отчасти, привлечение клеток фоновой популяции в инфильтрат при классической лимфоме Ходжкина. Таким образом, при NLPHL инфильтрат, по-видимому, формируется с помощью других механизмов. Осталось лишь неясным, какие именно морфологические варианты классической лимфомы Ходжкина вошли в «группу контроля» (лучше – «сравнения») при анализе экспрессии PD-L1, GATA-3 и EZH2.

В значительной части (более половины) наблюдений автор имела возможность исследовать костный мозг и, при обнаружении опухоли, сопоставить структуру опухоли в лимфатическом узле (или экстранодально) и в костном мозге. Оказалось, что поражение костного мозга развивается исключительно при «не-А» («неклассических») вариантах NLPHL и морфологический вариант опухоли в костном мозге соответствовал компоненту с наименьшим числом В-клеток в лимфатическом узле.

Проведено детальное клинико-морфологическое сопоставление архитектурных подвариантов NLPHL с клиническими данными - ответом на терапию, безрецидивной выживаемостью, количеством экстранодальных поражений и делается вывод об индолентном характере течения заболевания.

Подробно анализируются случаи трансформации в диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому и случаи с появлением участков, богатых Т-клетками. Выяснилось, что наличие такие участков, занимающих более половины площади опухоли, значительно ухудшают клиническое течение, ассоциированы с плохим ответом на терапию 1-й линии, и в целом ухудшают прогноз заболевания.

В главе 4 приведено описание 4-х клинических случаев, представляющих научно-практический интерес в рамках дифференциальной диагностики как с классической лимфомой Ходжкина, богатой лимфоцитами, так и трансформации NLPHL в DLBCL. 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 DLBCL, при котором в небольших лимфатических узлах отмечался классический подвариант нодулярной лимфомы Ходжкина 1, а в прилежащем конгломерате лимфатических узлов - картина DLBCL.

Иллюстративный материал достаточен, информативен, все микрофотографии хорошего и отличного качества.

В главе «Обсуждение» результаты работы лаконично и точно обобщаются и сопоставляются с литературными данными.

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

Таким образом (вспоминая Willis'a), в отношении прояснения концепций – мне кажется, эта работа автору удалась в полной мере. Были получены очень интересные данные, которые содержат элементы принципиальной новизны, расширяют наши знания об опухоли и должны быть использованы в практической работе как гематологов, так и патологоанатомов. В отношении терминологии у оппонента есть несколько соображений,

которые можно рассматривать как пожелания. Во-первых, в тексте обзора довольно часто встречается термин «нодулярное преобладание лимфомы Ходжкина». Но это не дань концепциям Jackson и Parker или Lukes и Butler, а просто неточный перевод. Во-вторых, не кажется самым удачным выбранное автором обозначение 4-го иммуноархитектурного варианта NPHL («TCRLBCL-нодулеподобный вариант») - просто с позиций правил согласования в русском языке. В-третьих – представляется, что описанные варианты NPHL лучше бы назвать иммуноархитектурными, но не иммуногистохимическими (отличный пример иммуногистохимических вариантов – современная классификация DLBCL). Тогда и иммуногистохимическая прогрессия была бы определена более четко.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций

Цель, задачи диссертационного исследования, а также выводы и практические рекомендации обоснованы фактическими материалами диссертации, носят вполне конкретный характер и не вызывают возражений. Результаты были получены на достаточном объеме материала с использованием современной методологической и методической базы, в т.ч. адекватных приемов статистического анализа.

Автор выносит на защиту 5 положений.

В первом положении утверждается, что 4 гистологических и 5 (иммuno)архитектурных вариантов опухоли могут сочетаться в одном лимфатическом узле. Оно вытекает из тщательного морфологического анализа образцов опухоли.

Во втором положении автор характеризует NPHL как опухоль с индолентным течением. Этот тезис основан на клинико-морфологических сопоставлениях, проведенных в соответствии с существующими требованиями. В процессе эволюции опухоли продемонстрировано возрастание доли THRLBCL-подобных участков, неблагоприятное клиническое значение которых (в случае, если они занимают $\geq 50\%$ площади среза) раскрывается в

третьем положении. Этот тезис основан на точном формировании групп исследования, тщательном морфологическом и морфометрическом анализе и адекватной задачам статистической оценке.

Четвертое положение характеризует трансформацию иммунофенотипа опухоли - по мере утраты типичного микроокружения - опухолевые клетки приобретают экспрессию CD19 и Bcl-2. Это подтверждается фактическими материалами работы и статистическим анализом.

В пятом положении автор утверждает, что, в отличие от классической лимфомы Ходжкина, при NPHL отсутствует экспрессия GATA3, что можно использовать в целях

дифференциальной диагностики. Это положение основано на методически точном иммуногистохимическом исследовании и сопоставлении результатов в группах.

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

У оппонента имеется один вопрос и одно соображение дискуссионного характера.

Вопрос. Какие именно варианты cHL вошли в группу контроля (точнее, сравнения). В приведенных иллюстрациях – картина NS 2 типа. Но это 1-2 наблюдения, а остальные? Представляло бы особый интерес сопоставить данные при NPHL и cHL, варианте с большим количеством лимфоцитов, поскольку именно эта пара представляет собой наиболее важную в практическом отношении диагностическую серую зону.

В порядке дискуссии хотелось бы уточнить следующее. В вашем материале имеется 8 наблюдений, в которых была возможность изучить повторные образцы, взятые при прогрессии\рецидиве. Вы обнаружили, что структура опухоли не менялась (в 4) или происходила потеря В-клеточного микроокружения, что сближало опухоль с THRLBCL. В одном наблюдении зарегистрирована трансформация в DLBCL (классического типа). Для строгой классификации подобных наблюдений, конечно, желательно было бы получить генетическую характеристику клонов, что позволило бы продемонстрировать их преемственность. Если развитие DLBCL – это действительно результат трансформации, почему опухоль трансформируется не в THRLBCL, а в DLBCL с диффузным ростом без избытка Т-клеток? Как можно представить себе морфогенез этой трансформации?

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 научных и научно-практических задач – улучшение качества патоморфологической диагностики нодулярной лимфомы Ходжкина с лимфоидным преобладанием и выделения прогностически неблагоприятной группы больных с этой опухолью для обоснования дифференцированного подхода к терапии.

Таким образом, диссертация 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, Шуплецова Ирина Александровна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям: 14.01.21 - гематология и переливание крови и 14.03.02 - патологическая анатомия.

Профессор кафедры патологической анатомии
ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный
медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» МЗ РФ
доктор медицинских наук
(14.01.21 – гематология и переливание крови,
14.03.02 – патологическая анатомия)

Байков Вадим Валентинович

«21» октября 2019 г.



Подпись руки заверяю: Байков В.В.

Вед. документовед: А.А.Янькова Миткова

21 10 2019

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8

Сетевой адрес (URL) официального сайта
организации в сети интернет: <http://www.1spbmu.ru>
адрес электронной почты: rector@1spbmu.ru
телефон: +7 812 338 6799

адрес электронной почты оппонента: baikov02@mail.ru
телефон: +7 812 338 7043