

"УТВЕРЖДАЮ"

директор МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала
ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России
Д.М.н., профессор Иванов С.А.



2019 г.

ОТЗЫВ

**Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба – филиал
Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный
медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения
Российской Федерации в качестве ведущей организации о диссертации Шуплецовой
Ирины Александровны на тему: «Морфоиммуногистохимическая и клиническая
характеристика нодулярной лимфомы Ходжкина с лимфоидным преобладанием и ее
вариантов», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата
медицинских наук по специальностям «Гематология и переливание крови» (14.01.21)
и «Патологическая анатомия» (14.03.02).**

**Актуальность темы выполненной работы и её связь с планами
соответствующих отраслей науки**

Нодулярная лимфома Ходжкина с лимфоидным преобладанием (НЛХЛП) представляет собой вариант лимфомы Ходжкина, отличающийся от классической лимфомы Ходжкина клинической картиной, прогнозом заболевания, гистологическими и иммунофенотипическими характеристиками, высоким риском трансформации в диффузную крупноклеточную лимфому.

Актуальность исследований НЛХЛП в течение последних лет существенно возросла, что обусловлено, прежде всего, трудностью патоморфологической диагностики, большой частотой ошибочных диагнозов и необходимостью дифференцированного подхода к лечению больных, страдающих этим заболеванием.

Вследствие редкой встречаемости НЛХЛП и наличия различных ее гистологических и иммуногистохимических вариантов проблема улучшения качества патоморфологической диагностики данной лимфомы остается насущной. В соответствии с новой редакцией Классификации ВОЗ 2017 года изменилась интерпретация наличия участков, напоминающих диффузную крупноклеточную лимфому, богатую Т-клетками и гистиоцитами; в настоящее время их наличие относится не к трансформации в диффузную крупноклеточную лимфому, а к одному из вариантов НЛХЛП. Сопоставление различных патоморфологических вариантов этой лимфомы с клиническим течением заболевания, изучение значимости выраженности участков, напоминающих диффузную крупноклеточную лимфому, богатую Т-клетками и гистиоцитами, будет способствовать более точному определению прогноза и повысить возможности дифференцированного подхода к терапии больных лимфомой Ходжкина.

В связи с вышеуказанным, диссертационная работа Шуплецовой И.А., посвященная совершенствованию патоморфологической диагностики НЛХЛП, клинко-патоморфологическим сопоставлениям, изучению молекулярно-биологических факторов

прогноза, а также исследованию особенностей течения НЛХЛП с использованием анамнестических данных, является своевременной и актуальной.

Новизна исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

На основании проведенного автором исследования были выделены 4 гистологических варианта НЛХЛП в зависимости от характера опухолевого роста, дана подробная морфологическая характеристика опухолевых клеток.

Учитывая редкость и сложность дифференциальной диагностики данной нозологии в ходе работы были выделены 5 иммуногистохимических (ИГХ) подвариантов, что позволило автору детально охарактеризовать иммуногистоархитектонику опухолевого субстрата НЛХЛП, а также показать возможность сочетания в одном лимфатическом узле разных ИГХ подвариантов и высказать предположение, что эта особенность отражает этапы эволюции одного и того же заболевания.

Впервые выявлены различия в иммунофенотипе опухолевых клеток при различных ИГХ подвариантах НЛХЛП, даны рекомендации относительно панели необходимых к использованию антител и интерпретации результатов их применения.

Детально охарактеризованы морфологические особенности и иммуногистоархитектоника варианта НЛХЛП, богатого опухолевыми клетками.

Проведено детальное сопоставление клинического течения заболевания с различными ИГХ подвариантами. Показано клиническое значение наличия THRLBCL-подобных участков.

Анализ времени от момента возникновения первых клинических симптомов заболевания до выполнения биопсии лимфатического узла, проведенный в исследованной группе пациентов, позволил автору сделать предположение об индолентном характере течения НЛХЛП.

Практическая значимость работы для науки и практики полученных автором диссертации результатов

Автором предложены подходы к улучшению качества дифференциальной диагностики НЛХЛП с другими вариантами лимфом и реактивными процессами. Выявлена прогностическая значимость выраженности THRLBCL-подобных участков при НЛХЛП с пороговым значением 50% от площади среза лимфатического узла. Определение THRLBCL-подобных участков полуколичественным методом в патоморфологическом заключении обосновано для выделения прогностически наиболее неблагоприятной клинической подгруппы с целью разработки дифференцированного терапевтического подхода.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Полученные в диссертационной работе результаты и выводы могут быть использованы на этапе проведения патоморфологической диагностики НЛХЛП, при планировании тактики лечения, а также при продолжении исследовательской работы в этом направлении. Данные, полученные в ходе изучения, могут служить основой при разработке практических и методических рекомендаций.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа Шуплецово́й Ирины Александровны изложена на 149 страницах машинописного текста. Работа построена в традиционном стиле, состоит из введения, обзора литературы, характеристики больных и методов исследования, результатов, описания 4-ех клинических случаев, обсуждения, заключения, выводов и списка литературы. В диссертации представлены 19 таблиц, 57 рисунков и 2 приложения, включающих иллюстративную таблицу ИГХ подвариантов НЛХЛП и иллюстративную

таблицу важных дифференциально-диагностических ИГХ маркеров. Список литературы включает 11 отечественных и 143 зарубежных источника.

В литературном обзоре подробно описано современное состояние проблемы от выделения НЛХЛП как самостоятельной нозологической единицы до появления изменений в классификации ВОЗ в редакции 2017 г. с описанием патогенеза как опухолевого субстрата НЛХЛП, так и клеток реактивного микроокружения. Дана подробная характеристика иммунофенотипа опухолевых клеток, описана экспрессия новых транскрипционных факторов, клинические особенности и подходы к терапии.

В результате проведенного исследования автор показал, что НЛХЛП – это заболевание с индолентным течением, которое может характеризоваться признаками гистологической и ИГХ трансформации в рамках одной нозологии, а в процессе эволюции опухоли представляет собой спектр сменяющихся ИГХ подвариантов с возрастанием выраженности ТНRLBCL-подобных участков и наличием вероятности опухолевой трансформации в ДВККЛ. Выявлено, что в рамках ИГХ трансформации НЛХЛП происходит изменение иммунофенотипа опухолевых клеток, что выражается в появлении экспрессии CD19 и BCL2 при неклассических ИГХ подвариантах. Подгруппа больных с наличием ТНRLBCL-подобных участков $\geq 50\%$ площади среза лимфатического узла/биооптата иной локализации характеризуется наиболее неблагоприятным клиническим течением заболевания.

Заключение охватывает весь объем исследования и выстраивает полученные данные в единую логическую схему. Выводы соответствуют цели и задачам исследования.

Написание диссертации и автореферата соответствуют требованиям ГОСТ Р 7.0.11.2011. "Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Диссертация и автореферат диссертации. Структура и правила оформления." М.: Стандартинформ. – 2012. Автореферат соответствует основным положениям диссертации, отражает ее суть, дает полное представление о самой диссертации.

Печатные работы

По теме диссертации опубликовано 8 печатных работ, из которых 3 статьи - в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве образования и науки Российской Федерации. Основные результаты исследования докладывались на конференциях, в том числе с международным участием.

Недостатки по содержанию и оформлению работы

Работа заслуживает положительной оценки. Существенных замечаний по смыслу выполненного исследования, выбору методических подходов, обоснованности положений и выводов, научной новизне и практической значимости нет.

Заключение

Диссертационная работа Шуплецовой Ирины Александровны на тему «Морфоиммуногистохимическая и клиническая характеристика нодулярной лимфомы Ходжкина с лимфоидным преобладанием и ее вариантов», представленная на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.21 «Гематология и переливание крови» и 14.03.02 «Патологическая анатомия», является законченной, самостоятельно выполненной квалификационной научной работой. Все основные научные положения, выводы и практические рекомендации диссертации четко и подробно аргументированы, обоснованы и достоверны. Для статистической обработки материалов и анализа результатов использованы современные компьютерные программы. Обоснованность и значимость полученных в результате исследования выводов и положений, выносимых на защиту, не вызывает сомнений.

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 №335 от 21.04.2016 года и Постановления Правительства Российской Федерации №1168 от 01.10.2018 года «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.

Отзыв обсужден на научной конференции сотрудников клинического радиологического сектора МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России № 41 от «23» сентября 2019 г.

Заведующая отделом лекарственного лечения
злокачественных новообразований
МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала
ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России,
доктор медицинских наук
249036, г. Обнинск, ул. Королева 4
falaleeva-n@mail.ru
+79031487925



Н.А. Фалалеева

Заведующая патолого-анатомическим отделением
МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала
ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России,
кандидат медицинских наук
249036, г. Обнинск, ул. Королева 4
dvinskih.patology@gmail.com
+79105201826



Н.Ю. Двинских

Подпись д.м.н. Н.А. Фалалеевой, Н.Ю. Двинских «заверяю»
Ученый секретарь
МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала
ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России
кандидат биологических наук



Н.А. Печенина