

ОТЗЫВ

официального оппонента – доктора медицинских наук, заведующего группой высокодозной химиотерапии и трансплантации костного мозга Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена — филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России Семочкина Сергея Вячеславовича на диссертационную работу Мамаевой Елизаветы Андреевны на тему «Клиническое значение экспрессии белков циклина D1, NSD2 и c-Maf в опухолевом субстрате костной плазмоцитомы у пациентов с множественной миеломой», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.28. Гематология и переливание крови.

Актуальность темы диссертационного исследования

Множественная миелома (ММ), протекающая с формированием костных плазмоцитом представляет собой отдельную клиническую форму болезни. До недавнего времени не существовало единого подхода в научном сообществе к определению понятия «костная плазмоцитома». Сведения о частоте выявления данной формы впервые диагностированной ММ по данным разных авторов варьирует от 7% до 57%. Одной из диагностически важных особенностей течения ММ с формированием костных плазмоцитом является нерезко выраженный опухолевый субстрат в костном мозге. Прогностическое значение костных плазмоцитом является предметом спора: некоторые исследователи представляют данные о негативном влиянии плазмоцитом на течение заболевания, другие, напротив, приводят сведения о благоприятном течении заболевания.

В стратификацию риска больных ММ включают три цитогенетические aberrации с вовлечением хромосомы 14. В результате этих хромосомных поломок протоонкогены *NSD2*, *CCND1* и *MAF* подвергаются дерегуляции и участвуют в патогенезе этого заболевания. Определить дерегуляцию этих онкогенов можно как с помощью цитогенетических и молекулярно-биологических исследований, так и с помощью иммуногистохимического

метода. Однако влияние экспрессии белков циклина D1, NSD2 и c-Maf в опухолевом субстрате больных ММ нуждается в детальном изучении.

В научной литературе преимущественно приведены результаты исследований опухолевых клеток костного мозга и периферической крови больных множественной миеломой. Изучению свойств плазматических клеток костных плазмоцитом внимания уделено недостаточно.

Таким образом, актуальность диссертационной работы Мамаевой Елизаветы Андреевны, которая посвящена изучению молекулярно-биологических особенностей опухолевого субстрата у больных ММ, протекающей с формированием костных плазмоцитом, не вызывает сомнения.

Научная новизна основных положений, выводов и практических рекомендаций

На репрезентативной когорте больных диссертантом впервые определена частота экспрессии белков-продуктов онкогенов циклина D1, NSD2 и c-Maf в субстрате костной плазмоцитомы. При этом выделена прогностически неблагоприятная когорта больных с экспрессией 2-3 белков в костной плазмоцитоме. С помощью анализа парных образцов костного мозга и костной плазмоцитомы продемонстрирована клональная гетерогенность ММ по экспрессии данных белков.

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

Представленное диссертационное исследование имеет несомненную теоретическую и практическую значимость. В работе определены преимущества использования иммуногистохимического метода для определения дерегуляции белков циклина D1, NSD2 и c-Maf: относительная простота, экономическая доступность и возможность исследования архивного материала. Показана целесообразность применения иммуногистохимического метода в группе больных ММ с формированием костных плазмоцитом для определения факторов риска агрессивного течения заболевания. Полученные

результаты могут быть использованы в практической деятельности гематологических и патологоанатомических отделений для диагностики и лечения пациентов с гематологическими заболеваниями.

Полнота изложения основных результатов диссертационной работы в научной печати

Результаты диссертационной работы отражены в 27 печатных работах, в том числе в 3 статьях, опубликованных в журналах, входящих в перечень рецензируемых научных изданий, рекомендованных для публикации основных научных результатов диссертаций Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки РФ. Основные положения диссертации представлены на профильных научных конференциях.

Оценка структуры и содержания диссертации, ее завершенности в целом, замечания по оформлению

Диссертация изложена на 148 страницах машинописного текста и оформлена в соответствии с существующими требованиями, иллюстрирована 34 рисунками и 33 таблицами. Работа построена по традиционному плану и состоит из введения, литературного обзора, характеристики больных и методов исследования, собственных результатов, обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка используемых сокращений, списка литературы и приложений. Библиографический список включает 8 отечественных и 191 зарубежный источник.

Во введении определена актуальность выбранной темы диссертационного исследования, четко сформулированы цель и задачи, обоснованы научная новизна и практическая значимость работы.

Первая глава посвящена обзору литературы и включает в себя 4 раздела, отражающие современные представления по изучаемой проблеме. Глава написана грамотно и логично построена, что свидетельствует о серьезном анализе и знании диссертантом актуальной информации по данной тематике.

Во второй главе представлена характеристика больных, включенных в исследование. Подробно представлены клинические и лабораторно-инструментальные данные обо всех больных. Лабораторная часть включает в себя описание методики гистологического и иммуногистохимического исследований. Для статистической обработки использовали стандартные методы описательной статистики, регрессионного и событийного анализов.

Три главы посвящены собственным результатам. В главе 3 показаны основные клинико-лабораторные особенности течения ММ, протекающей с формированием костных плазмоцитом. Проанализированы эффективность лечения и показатели выживаемости этой когорты больных. Доказано, что наличие 2 и более крупных костных плазмоцитом коррелирует с факторами агрессивного течения заболевания. В главе 4 описаны особенности опухолевого субстрата, частота экспрессии белков-продуктов онкогенов циклина D1, NSD2 и c-Maf в костной плазмоцитоме и костном мозге. Показан феномен клональной гетерогенности при анализе парных образцов костного мозга и костной плазмоцитомы. В главе 5 проведен подробный анализ влияния экспрессии белков циклина D1, NSD2 и c-Maf в костной плазмоцитоме и костном мозге на течение ММ и показатели выживаемости. Выделена группа больных с экспрессией 2-3 белков в субстрате плазмоцитомы, которая отличалась наиболее агрессивным клиническим течением.

В обсуждении автор сопоставляет полученные в ходе исследования результаты с данными мировой литературы, обобщает все полученные сведения. В заключении резюмированы основные результаты проведенного исследования. Выводы полностью соответствуют поставленным цели и задачам диссертации, логично отражают основные результаты проведенного научного исследования. Практические рекомендации возражений не вызывают, они логично следуют из содержания работы.

Обоснованность положений диссертации

Обоснованность и достоверность выводов и основных положений, представленных в диссертации Мамаевой Елизаветы Андреевны, не вызывают

сомнений, учитывая объем выполненных исследований и современную методологическую базу. Личный вклад диссертанта в разработку научной проблемы несомненен. Автореферат полностью соответствует содержанию диссертации. Работа заслуживает исключительно положительной оценки. Замечаний по поставленным в работе целям и задачам, выбору методических подходов и обоснованности положений и выводов нет.

Принципиальных замечаний по диссертационной работе нет.

В порядке дискуссии хотелось узнать мнение автора по следующему вопросу:

- В общей сложности 8 пациентам, включенным в ваше исследование, до ауто-ТГСК была проведена лучевая терапия на костные плазмоцитомы. Оказало это какой-либо эффект на частоту локальных рецидивов и ВБП? Есть ли смысл проводить лучевую терапию, например, пациентам с плазмоцитомами с выходом мягкотканого компонента за пределы кости или с плазмоцитомами размерами >50 мм?

Заключение

Вышеизложенное позволяет сделать вывод, что диссертация Мамаевой Елизаветы Андреевны на тему «Клиническое значение экспрессии белков циклина D1, NSD2 и c-Maf в опухолевом субстрате костной плазмоцитомы у пациентов с множественной миеломой», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является законченной научно-квалификационной работой, в которой изучена актуальная для гематологии научно-практическая задача – определение особенностей опухолевого субстрата у больных ММ с формированием костных плазмоцитом.

По своей актуальности, уровню и объему проведенных исследований, научной новизне и практической значимости представленная диссертационная работа полностью соответствует требованиям п. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 (в ред. от 18.03.2023 г.) «О порядке присуждения ученых степеней», предъявляемым к

диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор, Мамаева Елизавета Андреевна заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.28. Гематология и переливание крови.

Официальный оппонент: доктор медицинских наук (шифр 3.1.28. Гематология и переливание крови), заведующий группой высокодозной химиотерапии и трансплантации костного мозга МНИОИ им. П.А. Герцена — филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, профессор кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии педиатрического факультета ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России

Семочкин С.В.

31.10.2023

Подпись Семочкина Сергея Вячеславовича, заверяю:

Ученый секретарь ФГБУ «НМИЦ радиологии»

Минздрава России

Жарова Е.П.

Сведения об организации:

Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Адрес: 125284, г. Москва, 2-й Боткинский пр., 3

Официальный сайт:

<https://www.mnioi.nmicr.ru>

Телефон: +7(495)945-80-20

Электронная почта

mnioi@mail.ru

