



«УТВЕРЖДАЮ»

Генеральный директор
федерального государственного бюджетного
учреждения «Национальный медицинский
исследовательский центр онкологии»

Министерства здравоохранения
Российской Федерации
чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор
Кит Олег Иванович

«22» апреля 2020 года

ОТЗЫВ

федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической значимости диссертационной работы Харченко Евгении Владимировны «Прогностическое значение клинических, иммуногистохимических и молекулярно-генетических характеристик диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомы», представленной к официальной защите в диссертационный совет Д 208.052.01 на базе федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям: 14.01.12 – онкология и 14.03.02 – патологическая анатомия.

Актуальность темы выполненной работы

Диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома (ДВККЛ) – это самая часто встречающаяся неходжкинская лимфома (НХЛ), на долю которой приходится более половины всех случаев НХЛ. Несмотря на успехи в лечении ДВККЛ после внедрения в практику моноклонального антитела ритуксимаб, у половины больных развивается рецидив заболевания, а в трети случаев — летальный исход. Эти данные делают очевидным тот факт, что ДВККЛ — это разнородная группа заболеваний с различными иммуногистохимическими (ИГХ), молекулярно-генетическими характеристиками, клиническим течением и ответом на терапию. Необходимость комплексной оценки ИГХ и молекулярно-генетических параметров опухоли, определение прогностических маркеров и разделение ДВККЛ на подтипы согласно новой классификации Всемирной организации здравоохранения 2017 г. (ВОЗ), входит в рутинную клиническую практику. Это позволяет не только определить прогноз заболевания, но и с учетом биологических особенностей применить новые персонализированные подходы в лечении.

В новой классификации лимфопролиферативных заболеваний ВОЗ, вышедшей в 2017 году, подчеркивается необходимость проведения ИГХ

анализа и молекулярно-генетических исследований для полноценной диагностики опухоли. Прогностическая значимость ряда ИГХ и молекулярно-генетических маркеров, по-прежнему, остаются неизвестными.

В классификации ВОЗ 2017, на основании анализа профиля экспрессии генов ДВККЛ без дополнительного уточнения (not otherwise specified-NOS) была разделена на два подтипа в зависимости от происхождения опухолевой клетки: лимфома с фенотипом клеток герминального центра (GCB) и активированных В-клеток (ABC). Однако, в ежедневной клинической практике разделение ДВККЛ на ABC и GCB подтипы посредством анализа профиля экспрессии генов мало доступен и, поэтому, возможно использование суррогатной модели ИГХ Hans-алгоритма (включает в себя определение экспрессии белков CD10, bcl-6, tum-1). Hans-алгоритм позволяет разделить ДВККЛ на non-GCB подтипы (включает в себя «неклассифицируемые» случаи и ABC-подтипы) и GCB-подтипы. В мировых исследованиях non-GCB подтип ДВККЛ продемонстрировал худшие показатели выживаемости в сравнении с GCB-подтипом ДВККЛ. Согласно имеющимся данным, в почти в 80% случаев ИГХ Hans-алгоритм сопоставимы с анализом профиля экспрессии генов. Помимо ИГХ маркеров, входящих в Hans-алгоритм, потенциальную прогностическую значимость могут также иметь c-myc, bcl-2, bcl-6, CD 5, p53, CD30.

Все вышеуказанное демонстрирует необходимость оценки ИГХ и молекулярно-генетических маркеров не только с целью улучшения диагностики и оценки прогноза заболевания у больных ДВККЛ, но и разработки персонализированных подходов в терапии с учетом биологических особенностей опухоли. Все вышперечисленное и актуальность данного исследования, направленного на разрешение имеющихся вопросов. Целью настоящего исследования является анализ прогностической значимости ИГХ и молекулярно-генетических характеристик ДВККЛ и их влияния на клиническое течение заболевания, ответ на терапию и показатели ВВП.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Диссертация является завершенным научным исследованием. Диссертационная работа выполнена в научном отделе инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации (на базе отделения гематологии и химиотерапии с палатой реанимации и интенсивной терапии) и в научной лаборатории морфологии опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии им. проф. Н.Н. Петрова» Минздрава России с 2016 по 2019 гг. Научные положения диссертации соответствуют паспорту специальностей 14.01.12 онкология, 14.03.02 – патологическая анатомия (медицинские науки), пунктам 2 и 6.

Результаты диссертационной работы широко представлены в печатных работах. По теме диссертации опубликованы 7 печатных работ, включая 5 работ в журналах, рецензируемых ВАК. Получена приоритетная справка на изобретение по заявке на патент РФ «Способ дифференциальной диагностики диффузных В-клеточный крупноклеточных лимфом» № 2020108031 от 21.02.2020.

Апробация диссертации состоялась на собрании научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России с кафедрами онкологии ФГБОУ ВО СЗГМУ «Северо-Западного государственного медицинского университета имени академика И.И. Мечникова» Минздрава России. Основные положения диссертации доложены и обсуждены на II онкологическом форуме «Белые ночи» (Санкт-Петербург, 2016); на конференции с международным участием «Злокачественные лимфомы» (Москва 2017); на постерной сессии ежегодного конгресса European Society of Medical Oncologists (Мюнхен, Германия 2018); на постерной сессии ежегодного конгресса European Blood and Marrow Transplantation Society (Лиссабон, Португалия 2018).

Достоверность полученных результатов и выводов не вызывает сомнения, и обусловлена большим объемом исследования (в исследование были включены сведения о 215 пациентов с ДВККЛ).

Отмечен современный и грамотный подход к формированию дизайна исследования. Результаты, полученные в ходе диссертационного исследования, соответствуют поставленной цели и задачам и представляют большой научный и клинический интерес. Положения диссертационной работы вытекают из результатов и являются обоснованными и взвешенными. Для статистической обработки полученных результатов применялись как методы непараметрической, так и параметрической статистики. Для статистического анализа применялась программа IBMS PSS Statistics версии 17.0 с расширенным модулем для анализа выживаемости. Управление базой данных на преаналитическом этапе осуществлялось с помощью Microsoft Office Access.

Научная новизна исследования, достоверность и ценность полученных результатов

В ходе проведенных лабораторных и клинических исследований были получены новые данные, представляющие научный интерес о прогностической значимости клинических, некоторых иммуногистохимических и молекулярно-генетических маркеров ДВККЛ в рамках новой классификации ВОЗ 2017 года. Диссертационная работа отвечает критерию научной новизны. В работе определена ранее неисследованная прогностическая значимость ряда ИГХ (с-тумс, bcl-2, bcl-6, p53, CD30, CD5 а также входящих в Hans-алгоритм) и молекулярно-генетических маркеров (транслокаций в генах MYC, BCL-2, BCL-6) у пациентов с ДВККЛ, а также частота встречаемости вышеуказанных маркеров.

Выполненная автором работа имеет важное значение для развития онкологии, впервые был разработан алгоритм для диагностики лимфом высокой степени злокачественности с перестройками в генах MYC, BCL2, BCL6 при отсутствии возможности рутинного использования флуоресцентной гибридизации in situ (FISH). ВОЗ рекомендует всем пациентам с ДВККЛ выполнять анализ профиля экспрессии генов и FISH и, однако, выполнение данного анализа является трудоемким и дорогостоящим. Предложенный автором алгоритм позволит выявить подгруппу лимфом, для которых является необходимым

выполнение молекулярно-генетического анализа, что позволит выделить прогностически неблагоприятную группу, для которой необходим более агрессивный подход в лечении.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Предлагаемый оптимизированный алгоритм диагностики ДВККЛ с учетом классификации ВОЗ 2017 года, в том числе на предмет наличия перестроек в генах MYC, BCL-2, BCL-6 при отсутствии возможности рутинного использования метода FISH позволяет улучшить диагностику пациентов с ДВККЛ и применить индивидуальный подход в лечении высокоагрессивных форм заболевания.

Результаты, полученные в диссертационном исследовании, могут быть широко использованы в работе онкологических институтов и внедрены в практическую деятельность онкологических диспансеров Российской Федерации, оказывающих помощь пациентам, страдающим ДВККЛ.

Комплекс проведенных исследований позволил автору справедливо полагать, что представленные результаты могут быть использованы для оптимизации диагностики пациентов с ДВККЛ.

Разработанные в диссертации рекомендации внедрены в работу отделения гематологии и химиотерапии с палатой реанимации и интенсивной терапии и в научной лаборатории морфологии опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии им. проф. Н.Н. Петрова» Минздрава России

Замечания по диссертации

Принципиальных замечаний по диссертационной работе нет. К числу замечаний по оформлению следует отнести небольшие стилистические неточности в тексте диссертации, что не сказывается на общей положительной оценке данной диссертационной работы.

Заключение

Диссертационная работа Харченко Евгении Владимировны «Прогностическое значение клинических, иммуногистохимических и молекулярно-генетических характеристик диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомы», представленная к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.12- онкология, 14.03.02–патологическая анатомия, является самостоятельной, законченной научно-квалификационной работой, посвященной решению актуальной научной проблемы современной онкологии - повышению эффективности диагностики и лечения пациентов с диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомой путем определения клинических, иммуногистохимических и молекулярно-генетических характеристик заболевания.

По своей актуальности, научной новизне, объему выполненных исследований и практической значимости полученных результатов, представленная работа соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. №842 (с изменениями от 21.04.2016 №335, от

02.08.2016г. №748), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а соискатель заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.12 – онкология, 14.03.02 – патологическая анатомия.

Отзыв на кандидатскую диссертацию Харченко Е.В. обсужден и утвержден на заседании отдела лекарственного лечения опухолей и патологоанатомического отделения ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, протокол № 2 от 17 апреля 2020г.

Заведующая отделением
онкогематологии
ФГБУ «НМИЦ онкологии»
Минздрава России
доктор медицинских наук (14.01.12 – онкология),
профессор

Лысенко Ирина Борисовна

Врач-патологоанатом
патологоанатомического отделения
ФГБУ «НМИЦ онкологии»
Минздрава России
доктор медицинских наук (14.01.12 – онкология,
14.03.02 – патологическая анатомия),
профессор

Непомнящая Евгения Марковна

Подписи д.м.н., профессора Лысенко Ирины Борисовны и д.м.н., профессора
Непомнящей Евгении Марковны «заверяю»

Ученый секретарь
ФГБУ «НМИЦ онкологии»
Минздрава России,
д.б.н., доцент



Дженкова Е.А.

Контактная информация:

федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России)

г. Ростов-на-Дону, 344037, 14-линия, 63

тел. 8 (863) 300-30-05, e-mail: rnioi@list.ru, сайт: www.rnioi.ru