

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук доцента Байкова Вадима Валентиновича на диссертационную работу Сенченко Марии Анатольевны «Нодулярная лимфома Ходжкина с лимфоцитарным преобладанием у детей: клинические, морфологические особенности и прогностическое значение иммуноархитектурных паттернов», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.6 – Онкология, лучевая терапия; 3.3.2 – Патологическая анатомия.

Актуальность темы исследования

Нодулярная лимфома Ходжкина с лимфоцитарным (лимфоидным) преобладанием («неклассическая лимфома Ходжкина», NLRHL) была включена в классификацию лимфоидных опухолей в качестве самостоятельной нозологической единицы сравнительно недавно – только в 2001 г. До этого времени заболевание скрывалось в недрах «парагранулемы Ходжкина» Н. Jackson и F. Parker и «L and H» (лимфоцитарного и/или гистиоцитарного) варианта болезни Ходжкина R. Lukes и J. Butler. В классификации REAL (1994) впервые сделана попытка разграничить (нодулярный-ВВ) «вариант с лимфоидным преобладанием» и вариант богатый лимфоцитами классической лимфомы Ходжкина, однако последний был включен в схему лишь как неverified категория. В середине 90-х гг. XX века было доказано В-клеточное происхождение болезни Ходжкина, и «болезнь» уступила место «лимфоме». К 2000 гг. стало ясно, что богатый лимфоцитами реактивный фон характеризует две разных нозологии – классическую и «неклассическую» лимфому Ходжкина, опухоли с различной биологией, фенотипом и клиническим поведением. Опухолевые клетки при большинстве гистологических вариантов классической лимфомы Ходжкина утрачивают В-клеточную программу почти полностью, но вариант, богатый лимфоцитами, часто сохраняет многие В-клеточные черты, что формирует диагностическую

(а возможно и биологическую) серую зону с нодулярной лимфомой Ходжкина, при которой В-клеточная программа полностью сохранена.

Имеющиеся к настоящему времени данные позволяют полагать, что процесс нозологического осознания неклассической лимфомы Ходжкина еще не завершен. Отчетлива тенденция к ее реклассификации – переноса из группы лимфом Ходжкина в группу В-клеточных крупноклеточных лимфом. Как известно, жизнь гематологов и гематопатологов значительно усложнилась в последнее время, поскольку впервые за последние 30 лет были предложены одновременно две параллельные классификационные схемы лимфоидных опухолей. В одной из них («Консенсусная классификация», 2022) такой перенос уже состоялся и лимфома получила название «нодулярная В-клеточная лимфома с лимфоидным преобладанием», а в классификации ВОЗ (2022-24), 5-е издание, *status quo* сохранен, но перенос был анонсирован. Он состоится, по-видимому, в 6-м издании.

Заболевают в основном мужчины в возрасте 30-60 лет, в педиатрической практике нодулярная лимфома Ходжкина с лимфоидным преобладанием составляет менее 10% среди всех лимфом Ходжкина. Несмотря на редкость NLRPHL, выделено 6 иммуноархитектурных вариантов опухоли. На гистологический и иммуногистохимический полиморфизм опухоли впервые обратили внимание в начале века (Z.Fan и соавт. проанализировали 137 образцов от 118 пациентов, однако без указания возраста), эти данные были учтены в классификациях ВОЗ 2017 и 2022 г. и консенсусе 2022 г.

Редкость заболевания, особенно у детей, неустоявшееся положение в классификации, многообразие гистологических и иммуноархитектурных вариантов, а также в целом недостаточная осведомленность практических врачей о сути и особенностях опухоли обуславливают высокую частоту диагностических и лечебных ошибок. В структуре ошибочных входящих диагнозов при направлении материала на пересмотр фигурируют реактивная лимфаденопатия (в том числе прогрессивная трансформация герминативных центров – PTGC), классическая лимфома Ходжкина, В-клеточные крупноклеточные лимфомы,

фолликулярная лимфома и тп. Это обстоятельство диктует необходимость подробного описания морфологических и иммуногистохимических особенностей иммуноархитектурных вариантов NLPHL у детей. Известно, что NLPHL и PTGC могут развиваться синхронно или метасинхронно и сосуществовать в одном лимфатическом узле. В этой связи необходимо уточнение дифференциально-диагностических критериев указанных заболеваний. Прогностическое значение иммуноархитектурных вариантов NLPHL исследовано у взрослых, у детей такие данные отсутствуют, в англоязычной литературе встречаются отдельные работы, выполненные на небольшом материале. В единичных работах рассмотрена взаимосвязь иммуноархитектурных вариантов NLPHL с массивным поражением лимфатических узлов и экспрессией опухолевыми клетками IgD, частота и ассоциация которой с морфологическими и клиническими особенностями опухоли на сегодняшний день не установлена. Отсутствуют данные о влиянии массивного поражения лимфатических узлов на вероятность достижения полной ремиссии среди детей с NLPHL. В России исследования NLPHL у детей отсутствуют.

Все сказанное выше подчеркивает важность и необходимость настоящего диссертационного исследования. Таким образом, тема исследования безусловно актуальна. Цели и задачи исследования сформулированы четко и являются обоснованными.

Научная новизна исследования и полученных результатов, их достоверность

В ходе исследования установлена частота ассоциации NLPHL и PTGC среди детей и сформулированы основные дифференциально-диагностические критерии этих состояний. Определена частота экспрессии LP-клетками IgD (50%) и показана взаимосвязь атипичных иммуноархитектурных вариантов опухоли с IgD-позитивным статусом. Проведена сравнительная характеристика последовательных биопсий в случаях с рефрактерным течением, прогрессией заболевания, или при развитии рецидива, выявлена тенденция к смене иммуноархитектурного варианта на более атипичный (от С к F) – со стиранием

нодулярности, уменьшением числа реактивных В-лимфоцитов и увеличением числа Т-лимфоцитов. Впервые рассмотрена связь между массивным поражением лимфатических узлов, экспрессией IgD LP-клетками и частотой достижения полной ремиссии.

В работе проведен развернутый анализ NLPHL у пациентов детского возраста. Изучены образцы опухоли у 70 детей, что ввиду редкости патологии представляет собой значительную по величине группу. Достоверность полученных данных основана в первую очередь на тщательном отборе пациентов: во всех случаях проводился пересмотр гистологических материалов, диагноз NLPHL был установлен с применением широкой панели иммуногистохимических маркеров. При изменении диагноза или недостаточном объеме клинико-анамнестических сведений случай исключался из исследования. При анализе данных, сравнении клинических характеристик пациентов с NLPHL, оценке характера ответа на терапию между группами пациентов с типичными и атипичными иммуноархитектурными вариантами опухоли были использованы современные адекватные задачам статистические методы.

Практическая и научная значимость работы и рекомендации по использованию результатов

Полученные результаты могут быть применены в повседневной работе врача-патологоанатома. В каждом установленном случае NLPHL рекомендуется указывать иммуноархитектурный вариант опухоли, это позволит выделить группы пациентов с потенциально возможным неблагоприятным клиническим течением. Ввиду наличия стойкой ассоциации между экспрессией IgD и атипичными иммуноархитектурными вариантами иммуногистохимическое исследование с антителами к IgD может быть использовано при проведении дифференциальной диагностики NLPHL с другими заболеваниями. Кроме этого, были выделены основные дифференциально-диагностические признаки, которые могут быть полезными при разграничении NLPHL и PTGC, что особенно важно ввиду их возможного сочетания в одном лимфатическом узле (они, правда, не вошли в выводы работы).

Содержание диссертации и ее завершенность

Диссертация оформлена в соответствии с требованиями, предъявляемыми к диссертационным работам, включает следующие главы: введение, обзор литературы, материал и методы, результаты, обсуждение, заключение, выводы. Работа изложена на 121 странице машинописного текста и иллюстрирована 21 рисунком очень хорошего качества и 14 таблицами. В библиографическом списке 131 источник (4 – отечественных, и 127 зарубежных).

Во **введении** изложено общее состояние проблемы диагностики и лечения NLRPHL, описана актуальность выбранной темы и степень ее разработанности. Автором четко сформулированы цель и задачи диссертационного исследования, научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, положения, выносимые на защиту, охарактеризованы степень достоверности и апробация результатов.

В **обзоре литературы** даны историческая справка и общая характеристика NLRPHL – ее гистологической картины и особенностей клинического течения и прогноза, подробно рассмотрены различные терапевтические подходы, которые применялись в разное время до разработки EuroNet-PHL-LP1.

Глава, посвященная **материалам и методам**, дает исчерпывающее представление обо всех использованных в работе диагностических, терапевтических и исследовательских методах. Описаны критерии включения и исключения пациентов, критерии деления пациентов на группы типичных и атипичных вариантов NLRPHL, наличия массивного поражения лимфатических узлов, критерии оценки ответа на терапию. Даны четкие определения показателей бессобытийной и общей выживаемости. Изложены основные принципы статистической обработки полученных данных.

Результаты работы подробно и последовательно изложены в главе 3. Приведены показатели частоты ассоциации PTGC и NLRPHL, отражены основные морфологические характеристики двух нозологических форм. Рассмотрены особенности смены иммуноархитектурных вариантов NLRPHL при рефрактерном течении, развитии прогрессии или рецидива. Подробно описаны клинические

характеристики пациентов в зависимости от иммуноархитектурного варианта опухоли, проведена оценка характера ответа на первую линию терапии. Анализ ответа на терапию был выполнен не только среди пациентов общей выборки, внутри которой отмечались различные терапевтические подходы, но и отдельно в группах пациентов, которые получили схожее лечение (протокол EuroNet-PHL-LP1 и протоколы, включающие OEPA/COPDAC). Проведена оценка показателей бессобытийной и общей выживаемости как внутри всей выборки, так и в группах пациентов с типичными и атипичными вариантами NLPHL. Была рассмотрена связь массивного поражения лимфатических узлов и экспрессии LP-клетками IgD с частотой достижения полной ремиссии у детей с NLPHL. В ходе проведенного исследования показано, что пациенты с атипичными иммуноархитектурными вариантами и с наличием массивного поражения лимфатических узлов реже достигают полной ремиссии (различия статистически достоверны). Однако определить, какой из этих факторов был более значим – на проанализированной выборке было невозможно. Вопрос требует дальнейшего изучения на большем количестве пациентов с применением многофакторного анализа.

В разделе **обсуждение** подведены и проанализированы итоги работы. Автор суммирует, сопоставляет и обобщает полученные в ходе диссертационного исследования данные, демонстрируя способности к научному мышлению и анализу.

Выводы диссертации соответствуют поставленным задачам и логично следуют из полученных результатов. Это характеризует завершенность работы.

Автореферат диссертации написан и оформлен в соответствии с требованиями Высшей аттестационной комиссии (ВАК) и отражает суть исследования. По теме диссертации опубликовано 1 учебно-методическое пособие и 7 научных работ, среди них 4 статьи в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки РФ для публикации результатов диссертационных исследований на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Замечания и вопросы

Принципиальных замечаний и возражений материалы диссертации, а также сделанные автором выводы не вызывают. Наличие ряда орфографических ошибок и стилистических неточностей не влияет существенным образом на общую положительную оценку работы.

Хотелось бы уточнить следующее. Была поставлена задача охарактеризовать морфологические и иммуногистохимические различия NLPHL и PTGC. В тексте диссертации в табл. 7 вы процитировали свою работу (описание случая и литературная справка), содержащую описание таких различий, но в выводах ограничились констатацией имеющихся трудностей при гистологической дифференциальной диагностике. Вопрос заключается в том, насколько чувствительны и специфичны указанные вами признаки (или их совокупность)? Встречаются ли наблюдения, в которых дифференциальный диагноз невозможен (например при наличии PTGC 4-го или 5-го типа (по S.Hartmann)) ?

В порядке дискуссии хотелось бы уточнить, встречались ли на изученном материале случаи, которые могли бы быть (в менее опытных руках) классифицированы как В-клеточная крупноклеточная лимфома, богатая Т-клетками и/или гистиоцитами (THRLBCL) и не пересматривали ли вы материалы пациентов с таким диагнозом (поскольку во многих, если не во всех наблюдениях, THRLBCL в конечном итоге оказывается атипичной THRLBCL-подобной NLPHL-вариант E). На ваш взгляд, THRLBCL существует?

Заключение

Диссертационная работа Сенченко Марии Анатольевны на тему «Нодулярная лимфома Ходжкина с лимфоцитарным преобладанием у детей: клинические, морфологические особенности и прогностическое значение иммуноархитектурных паттернов», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.6 – Онкология, лучевая терапия и 3.3.2 – Патологическая анатомия, выполненная под руководством д.м.н. Мяковой Натальи Валериевны и к.м.н. Коновалова Дмитрия Михайловича,

является полноценной и завершенной научно-квалификационной работой в которой решен ряд актуальных для онкологии и патологической анатомии научных и научно-практических задач – улучшение качества диагностики нодулярной лимфомы Ходжкина с лимфоидным преобладанием у детей, выделение групп пациентов с потенциально неблагоприятным исходом терапии, что может быть положено в основу дифференцированного подхода к терапии.

Диссертационная работа Сенченко Марии Анатольевны полностью соответствует критериям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.13 года №842 (с изменениями в редакции постановлений Правительства Российской Федерации), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор Сенченко Мария Анатольевна заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.6 – Онкология, лучевая терапия и 3.3.2 – Патологическая анатомия.

Официальный оппонент:

Заведующий кафедрой патологической анатомии,
руководитель научно-клинического центра патоморфологии,
заведующий патологоанатомическим отделением №2
(гематопатологии) ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский
государственный медицинский университет им. акад.
И.П. Павлова» Минздрава России
Доктор медицинских наук

Байков В.В.



Адрес: 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6-8.
ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский
университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России
Тел. +7(812) 338-62-65
Эл. почта: rector@lspbgmu.ru

СВЕДЕНИЯ

об официальном оппоненте

по диссертации Сенченко Марии Анатольевны на тему: «Нодулярная лимфома Ходжкина с лимфоцитарным преобладанием у детей: клинические, морфологические особенности и прогностическое значение иммуноархитектурных паттернов», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям

3.1.6 – Онкология, лучевая терапия; 3.3.2 – Патологическая анатомия

Ф.И.О.	Год рождения, гражданства	Место основной работы (с указанием организации, Министерства, ведомства, города, должности)	Ученая степень (с указанием пифра специальности, по которой защищена диссертация)	Ученое звание (по специальности или по кафедре)	Шифр специальности и отрасли науки	Основные работы
Байков Вадим Валентинович	1961 РФ	ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6-8. Тел. +7(812) 338-62-65, e-mail: rector@lsfbgmu.ru	Доктор медицинских наук Докторская диссертация защищена по специальности 3.3.2 (14.00.15) – Патологическая анатомия, 3.1.28 (14.00.29) – Гематология и переливание	Доцент по кафедре патологии чешской анатомии	3.3.2 – патология чешская анатомия медицинские науки	1. Вауков VV (Lерік KV, Mikhalіova NB., Moiseev IS, [et al.]). Nivelumab for the treatment of relapsed and refractory classical Hodgkin lymphoma after ASCT and in ASCT-naïve patients.// Leuk Lymphoma. 2019. – Vol.60, No9. – P. 2316-2319. DOI: 10.1080/10428194.2019.1573368 2. Вауков V. (Kozlov A, Kazantsev I, T. Iukhta, P. [et al.]). Nivelumab in pediatric Hodgkin's lymphoma. // Selilar Theraru and Transplantation – 2019. – Vol. 8, No4. – P.41-48. DOI – 10.18620/stt-1866-8836-2019-8-4-41-48 3. Байков ВВ (Козлов АВ, Юхта ТВ, Толкунова ПС [и др.]. Роль аллогенной трансплантации гемопоэтических

		<p>Заведующий кафедрой патологической анатомии, руководитель научно-клинического центра патоморфологии, заведующий патологоанатомическим отделением №2 (гематопатологии)</p>	<p>крови</p>		<p>стволовых клеток у детей с лимфомой Ходжкина. // Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. – 2020. – Т. 99, №4. – С.42-50. DOI – 10.24110/0031-403X-2020-99-4-42-50</p> <p>4. Байков ВВ (Моисеев ИС, Алексеев СМ, Михайлова НБ [и др.]) Результаты Российской многоцентровой кооперативной проспективно-ретроспективной наблюдательной программы лечения лимфомы Ходжкина RNM/ONG-ND1. // Клиническая онкогематология. – 2021. – Т.14, №4. – С.455-465. DOI – 10.21320/2500-2139-2021-14-4-455-465</p> <p>5. Байков ВВ (Демина ЕА, Тумян ГС, Моисеева ТН, [и др.]). Лимфома Ходжкина. Клинические рекомендации. Современная онкология. –2020. –Т. 22. № 2. С. 6-33. DOI: 10.26442/18151434.2020.2.200132.</p> <p>6. Вауков V (Gusak A, Fedorova L, Lerik K, [et al.]). Immunosuppressive Microenvironment and Efficacy of PD-1 Inhibitors in Relapsed/Refractory Classic Hodgkin Lymphoma: Checkpoint Molecules Landscape and Macrophage Populations. // Cancers. – 2021. – 13. 5676. DOI – 10.3390/cancers13225676.</p> <p>7. Вауков VV (Кемпс РС, Рикарсио J, Диттам ВН, [et al.]). ALK-positive histiocytosis: a new clinicopathologic spectrum highlighting neurologic involvement and responses to ALK inhibition // Blood. – 2022. – Vol. 139, No2. – P. 256-280. DOI: 10.1182/blood.2021013338.</p> <p>8. Байков ВВ (Гусак АА, Лепик КВ, Федорова Л.В [и</p>
--	--	--	--------------	--	--

					др)). Классическая лимфома Ходжкина: структура опухоли и прогностическое значение иммунного микроокружения // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. – 2023. – Т. 16, № 3. – С. 242-262. DOI: 10.21320/2500-2139-2023-16-3-242-262
--	--	--	--	--	---

Не являюсь членом экспертного совета ВАК
На обработку персональных данных согласен

Зав кафедрой патологической анатомии с патологоанатомическим отделением
Доктор медицинских наук, доцент

Байков В.В.

08.11.2023

Проректор по научной работе ПСПбГМУ им. акад. И.П.Павлова
Акад. РАМН, доктор медицинских наук, профессор

Полушин Ю.С.



Адрес: 197022, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6-8Н.

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова»

Минздрава России

Тел. +7(812) 338-62-65

Эл. почта: rector@1srbvsmu.ru