

Отзыв

официального оппонента д.м.н., профессора **Тумян Гаяне Сепуговны** на диссертационную работу *Карновой Виктории Сергеевны* на тему: «Клинические и молекулярно-генетические особенности диффузной В-крупноклеточной лимфомы с поражением центральной нервной системы», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.28. Гематология и переливание крови и 1.5.7. Генетика

Актуальность избранной темы

Термины «первичная» и «вторичная» лимфома центральной нервной системы (ЦНС) традиционно используются для описания неходжкинской лимфомы, которая возникает первично в ЦНС или является одной из зон распространения при системном поражении. Диффузная В-крупноклеточная лимфома (ДВКЛ) – это наиболее частая злокачественная лимфоидная опухоль, которая отличается высокой гетерогенностью по своей характеристике, темпам прогрессии и чувствительности к противоопухолевому воздействию. Первичная ДВКЛ ЦНС является самостоятельным, нозологически очерченным вариантом неходжкинских лимфом согласно последней классификации ВОЗ от 2018г. Вторичное поражение ЦНС при системном течении ДВКЛ как на этапе первичной диагностики опухоли, так и в условиях развития рецидива, наблюдается редко и отличается крайне неблагоприятным прогнозом.

В настоящее время ведутся различные исследования, целью которых является раскрытие биологических особенностей и молекулярно-генетических механизмов возникновения опухолевой прогрессии при лимфомах с вовлечением ЦНС. В круг научных интересов специалистов также входят исследования, направленные на поиски новых, более совершенных инструментов для прогнозирования, ранней диагностики и выделения пациентов с высоким риском рефрактерности к стандартному лечению, и на разработку принципов таргетной терапии неходжкинскими лимфомами ЦНС.

Таким образом, актуальность темы исследования, выбранной диссертантом, не вызывает сомнения.

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

Обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертационной работе, подтверждена широким анализом отечественных и зарубежных работ по теме исследования. Их достоверность обусловлена достаточным объемом выборки (пациенты с диффузной В-крупноклеточной лимфомой с и без вовлечения ЦНС: 408 из базы данных CBioPortal for Cancer Genomics и 284 собственной группы исследования) с применением общепринятых и современных лабораторно-инструментальных и молекулярно-генетических методов исследования. Адекватное деление выборок исследования на группы сравнения также обеспечивает обоснованность представленных результатов.

Обращает на себя внимание использование в работе современных, наукоемких методик, таких как анализ специализированных баз данных, фенол-хлороформная экстракция ДНК, полноэкзомное секвенирование Illumina HiSeq 1500, биоинформационная обработка и прямое капиллярное секвенирование по Сенгеру. Кроме этого, широко применялись методы статистического анализа с использованием стандартных статистических тестов и специализированных программ.

Выводы и практические рекомендации по диссертации закономерно вытекают из содержания работы, основных научных положений, выносимых на защиту, соответствуют поставленным цели и задачам, подкрепляются обширным графическим и табличным материалом.

Результаты диссертационной работы отражены в 11 печатных работах, из них 4 статьи опубликованы в научных журналах и изданиях, включенных в перечень рецензируемых научных изданий, 2 статьи - в журналах, входящих в международные реферативные базы данных и системы цитирования Scopus и

Chemical Abstracts. Предварительные и окончательные результаты диссертационной работы доложены и обсуждены на российских научно-практических конференциях.

Научная новизна и практическая ценность диссертационного исследования

Работа выполнена на высоком научно-методическом уровне. Впервые в стране автором представлена клиническая характеристика ДВКЛ с первичным и вторичным поражением ЦНС на примере собственных данных и в сравнении с пациентами из международной базы данных. Это позволило описать клинические особенности российских пациентов, заключающиеся в более раннем по возрасту развитии заболевания, большей распространенности и тяжести лимфомы на момент диагностики.

Впервые на российской выборке больных ДВКЛ автором выполнено изучение мутационного профиля лимфомы с вторичным поражением ЦНС с применением высокопроизводительного секвенирования нового поколения (NGS). Полученные собственные результаты были сопоставлены с зарубежными данными из C-Bioportal for Cancer Genomics. Это позволило обобщить материал и получить принципиально новую информацию о биологии опухоли, выявить новые молекулярно-генетические особенности лимфомы с поражением ЦНС. Благодаря новому научному подходу были идентифицированы клинические, лабораторно-инструментальные и молекулярно-генетические маркёры, свидетельствующие о высоком риске вторичного вовлечения ЦНС при ДВКЛ. Так, к клиническим факторам риска можно отнести соматический статус 2 и более по шкале ECOG, инфицированность ВИЧ, возраст старше 60 лет, хронические заболевания почек в анамнезе, наличие 2 и более экстранодальных очагов, высокий и промежуточный/высокий риск согласно международному прогностическому индексу ($IP\geq 3$). К лабораторным факторам риска вторичного вовлечения ЦНС относятся высокая пролиферативная активность опухоли ($Ki67>75\%$), nonGCB подтип ДВКЛ, а также наличие анемии любой степени

тяжести. В ходе диссертационного исследования было продемонстрировано, что выполнение молекулярно-генетического тестирования на этапах диагностики системной опухоли может способствовать выявлению у больного мутаций с доказанной терапевтической значимостью.

Практическая значимость исследования

Диссертационная работа Карповой В.С. имеет важное практическое значение, о чем свидетельствует поддержка работы грантом президента Российской Федерации. Результаты научного исследования могут способствовать разработке подходов для идентификации больных ДВКЛ с высоким риском вовлечения ЦНС, а также повышению эффективности лечения заболевания на этапе уже развившегося поражения ЦНС.

Результаты диссертационной работы были внедрены в учебный процесс кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии ФПК и ППФ Новосибирского государственного медицинского университета.

Полученные в работе данные прошли серьезную научную экспертизу, поскольку докладывались на многочисленных научных форумах, в том числе за рубежом. Положения диссертации полностью отражены в опубликованных работах.

По результатам работы создан банк ДНК, полученной от пациентов с ДВКЛ с поражением ЦНС, который может быть использован для дальнейших исследований генетической архитектуры данной опухоли.

Не менее важной является и запатентованная методика выявления рекуррентной мутации p.L265P в гене *MYD88*, ассоциированной с риском рецидивов лимфомы в ЦНС (патент на изобретение РФ и Евразийский патент на изобретение).

Структура, содержание и оценка диссертационной работы в целом, замечания по оформлению

Диссертационная работа изложена на 228 страницах машинописного текста, содержит 24 рисунка и 24 таблицы, информативно иллюстрирующих результаты

работы. Работа имеет классическую структуру: введение, 3 основные главы (обзор литературы, материалы и методы и результаты исследования), обсуждения результатов, выводы, практические рекомендации, список литературы, представленный 243 источниками, из которых 215 были опубликованы в зарубежных и 28 в отечественных изданиях.

Во **введении** автор представляет актуальность проблемы, а также чётко обосновывает цель и задачи диссертационной работы, научную новизну и положения, выносимые на защиту. Замечаний или комментариев нет.

Первая глава посвящена обзору литературы по проблеме вовлечения ЦНС при ДВКЛ, значению гематоэнцефалического барьера, механизмам лимфомогенеза и имеющимся данным по секвенированию нового поколения. Глава написана грамотно, интересно, с серьезным всесторонним анализом всей научной литературы по данной тематике. Последние приведенные публикации относятся к 2022-2023 гг.

Во **второй главе**, посвященной материалам и методам, описаны все разделы дизайна исследования, дана подробная клиническая характеристика пациентов изучаемой базы CBioPortal for Cancer Genomics, собственные данные пациентов с системной ДВКЛ с ($n=35$) и без ($n=202$) вовлечения ЦНС, а также с первичной лимфомой ЦНС ($n=47$), проходивших обследование и лечение в лечебных учреждениях г. Новосибирска. Являются исчерпывающими описание примененных лабораторно-инструментальных и молекулярно-генетических методик и методов статистической обработки материала.

Третья глава посвящена анализу результатов собственных исследований. Глава состоит из 8 разделов и включает в себя подробный анализ и сопоставление клинической характеристики пациентов из базы данных CBioPortal for Cancer Genomics и больных группы собственного исследования. Выполнено сравнение трех категорий пациентов ДВКЛ с вторичным вовлечением центральной нервной системы, первичной лимфомой ЦНС и системной ДВКЛ без поражения ЦНС. Был проведен анализ эффективности терапии в выборке пациентов с первичным и вторичным поражением ЦНС; описан мутационный статус пациентов ДВКЛ из

базы данных CBioPortal for Cancer Genomics и собственные результаты высокопроизводительного секвенирования образцов опухоли больных ДВКЛ с рецидивом в ЦНС; определено функциональное и прогностическое значение мутаций следующих генов: *MYD88*, *PIM1*, *CD79B*, *INO80*, *SMARCA4* и *ARID1A*. Диссертация хорошо иллюстрирована таблицами, рисунками и графиками.

В главе обсуждение полученных результатов изложен итог анализа материалов диссертации, где автор проводит комплексный анализ, интегрируя полученные результаты в общий контекст современных исследований по данной тематике, сопоставляя данные своей работы с данными других публикаций, подтверждая сделанные выводы. **Заключения и выводы**, представленные в диссертации, соответствуют цели, задачам работы и полностью отражают ключевые результаты проведенного исследования.

Соответствие автореферата основным положениям диссертации

В автореферате Карповой В.С. отражено основное содержание диссертации, которое соответствует указанным специальностям и теме исследования.

Заключение

Диссертационная работа Карповой В.С. «Клинические и молекулярно-генетические особенности диффузной В-крупноклеточной лимфомы с поражением центральной нервной системы», выполненная под руководством доктора медицинских наук, профессора Поспеловой Татьяны Ивановны и доктора медицинских наук Воропаевой Елены Николаевны, представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.28. Гематология и переливание крови и 1.5.7. Генетика, является законченной научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная научная задача по гематологии: проанализированы клинические и молекулярно-генетические особенности диффузной В-крупноклеточной лимфомы с первичным и вторичным поражением центральной нервной системы. Были идентифицированы

клинические и генетические факторы риска вторичного вовлечения центральной нервной системы при данном варианте злокачественной опухоли.

По своей актуальности, объему выполненных исследований и научно-практической значимости полученных результатов данная работа отвечает требованиям, предъявляемым к диссертации на соискание ученой степени кандидата наук постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 N 842 (ред. От 18.03.2023) "О порядке присуждения ученых степеней" (вместе с "Положением о присуждении ученых степеней"), а ее автор, Карпова Виктория Сергеевна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.28. Гематология и переливание крови и 1.5.7. Генетика.

Заведующая отделением противоопухолевой лекарственной терапии и гематологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения РФ,
д.м.н., профессор

Г.С. Тумян

Дата: 16.11.2023

Подпись Г.С. Тумян заверяю:

Ученый секретарь

ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России

к.м.н.

И.Ю. Кубасова



Место работы:

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Адрес: 115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24. e-mail: director@ronc.ru, тел: +7 (499) 324-11-14