

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
Федеральное государственное бюджетное учреждение
**«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
ГЕМАТОЛОГИИ»**

Министерства здравоохранения Российской Федерации
(ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России)
Новый Зыковский проезд, дом 4, Москва, 125167
тел.: (495) 612-21-23, факс: (495) 612-42-52
E-mail: director@blood.ru
ОКПО 01897529, ОГРН 1027739419014
ИНН 7714061756, КПП 771401001

УТВЕРЖДАЮ

Генеральный директор
ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России,
доктор медицинских наук
Паровичникова Елена Николаевна



«10» ноября 2023 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

**о научной и практической ценности диссертационной работы Карповой
Виктории Сергеевны «Клинические и молекулярно-генетические особенности
диффузной В-крупноклеточной лимфомы с поражением центральной нервной
системы», представленной на соискание ученой степени кандидата
медицинских наук по специальностям 3.1.28. Гематология и переливание крови
и 1.5.7. Генетика**

**Актуальность темы исследования и ее связь с соответствующими отраслями
науки и практической деятельности**

Поражение центральной нервной системы при диффузной В-крупноклеточной лимфоме (ДВККЛ), которая является наиболее распространенным типом неходжкинских лимфом, серьезно влияет на эффективность лечения данного заболевания. Из-за быстрого роста опухоли и отсутствия эффективных стратегий лечения прогноз для пациентов с ДВККЛ с вторичным поражением ЦНС крайне неблагоприятный, а среднее время выживаемости составляет от 2 до 6 месяцев.

Остается открытым вопрос выбора программы профилактического лечения. В настоящее время являются спорными результаты исследований, которые показали, что применение ритуксимаба в сочетании с химиотерапией и профилактической

интратекальной терапией или использование липосомального доксорубицина могут снизить частоту рецидивов заболевания в ЦНС. Применяемые в практике стратегии профилактического лечения включают только интратекальное введение препаратов (метотрексат, цитарабин, дексаметазон) и высокие дозы внутривенного метотрексата и/или цитарабина. Таким образом, оптимальная профилактическая стратегия остается неясной.

Общепринятой моделью оценки риска рецидива ДВККЛ в ЦНС является индекс CNS-IPi. Однако многих исследователей не удовлетворяет его недостаточная специфичность в отборе пациентов с ДВККЛ, нуждающихся в профилактике вовлечения в опухолевый процесс ЦНС, что приводит к неоправданно высокой токсичности лечения большей части пациентов из группы высокого риска, согласно данному индексу.

Ожидается, что идентификация дополнительных клиничко-лабораторных и молекулярно-генетических факторов риска поражения ЦНС при ДВККЛ, их скрининг и последующее тщательное наблюдение за пациентами с данными факторами риска, смогут обеспечить раннее выявление, проведение более эффективной ранней профилактики и улучшить как эффективность лечения, так и прогноз данного заболевания.

В соответствии с этим, диссертационная работа Карповой В.С., посвященная изучению клиничко-лабораторных и молекулярно-генетических особенностей диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомы с вовлечением ЦНС, является актуальной как для современной медицинской науки в целом, так и для онкогематологии в частности, и имеет фундаментальное и прикладное значение. Дополнительно об этом свидетельствует поддержка исследования Грантом Президента РФ МД-2706.2019.7 2019-2020 гг. на тему: «Исследование мутационного профиля диффузной В-крупноклеточной лимфомы методом высокопроизводительного секвенирования для разработки молекулярных основ принятия решения о выборе программы терапии и профилактики поражения центральной нервной системы».

Диссертационная работа выполнена в соответствии с утвержденным направлением научно-исследовательской работы ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России по теме: «Клинико-морфологические, молекулярно-биологические и эпигенетические основы диагностики и лечения заболеваний внутренних органов и коморбидных состояний в терапевтической клинике, номер государственной регистрации 121061700029-5.

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

В диссертационной работе представлен уникальный клинический материал. Автором впервые в России на репрезентативной выборке пациентов проведен сравнительный анализ клинико-лабораторных данных пациентов с первичной лимфомой ЦНС, а также диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомой с вторичным вовлечением ЦНС и без ее вовлечения. Выявлены особенности поражения центральной нервной системы при первичной лимфоме ЦНС и вторичном вовлечении ЦНС при системной ДВККЛ, показана их взаимосвязь с пролиферативной активностью опухоли, а также спектром сопутствующей патологии у исследуемых пациентов. Продемонстрированы отличия в клиническом статусе отечественной группы от пациентов, клинические характеристики которых представлены в международной базе данных C-Bioportal for cancer genomics.

Большое внимание в работе уделено молекулярно-генетическому аспекту. Впервые на российской выборке больных выполнено изучение мутационного профиля диагностических образцов пациентов с ДВККЛ с вторичным поражением ЦНС с применением полноэкзомного секвенирования на платформе Illumina и сравнение результатов с зарубежными данными, доступными в научной литературе и базе C-Bioportal for cancer genomics.

Представляют большой интерес новые данные о спектре мутаций в случаях ДВККЛ с вторичным вовлечением ЦНС. А именно, установлено обогащение мутационного профиля ДВККЛ с вторичным вовлечением ЦНС мутациями в генах *MYD88*, *NOTCH1*, *CD79B*, *CARD11*, *PIM1*, *STAT3*, *ARID1A*, *KMT2D*, *SMARCA4* и *TP53*, которые приводят к активации NF- κ B и JAK-STAT сигнальных путей.

По итогам работы были идентифицированы клинические, лабораторно-инструментальные и молекулярно-генетические маркеры, выявление которых свидетельствует о высоком риске вторичного вовлечения ЦНС при ДВККЛ. Таким образом, научная новизна диссертационного исследования Карповой В.С. не вызывает сомнений и подтверждается патентами на изобретения РФ и Евразийского патентного ведомства, оформленными по результатам работы.

Соответствие содержания диссертации паспорту специальности

Область исследования соответствует паспорту научной специальности 3.1.28. Гематология и переливание крови, а именно пункту 4 – «Диагностика и изучение клинического течения наследственных и приобретенных болезней системы крови, а также патологических состояний, возникающих в экстремальных условиях, с привлечением широкого спектра лабораторных, клинических и инструментальных исследований, в том числе, лучевых методов визуализации, с использованием методов статистического анализа и обобщения клинических данных» и паспорту научной специальности 1.5.7. Генетика, а именно пункту 7 – «Генетика человека и медицинская генетика Мультифакторные заболевания» и пункту 11 – «Анализ генных последовательностей, биоинформационный анализ».

Практическая значимость полученных автором диссертации результатов для медицинской науки и клинической практики

Диссертационная работа Карповой В.С. имеет несомненное практическое значение. Автором выполнена валидация и подтверждена высокая чувствительность индекса CNS-IPi на отечественной выборке пациентов с ДВККЛ. Полученные в ходе диссертации результаты показали значение в качестве факторов риска вторичного вовлечения ЦНС при ДВККЛ таких параметров как возраст старше 60 лет, статус 2 и более по шкале ECOG, инфицированность ВИЧ, хронические болезни почек в анамнезе, наличие 2-х и более экстранодальных очагов лимфомы, а также высокая пролиферативная активность (экспрессия Ki-67 более 75%) опухолевых клеток, nonGCB иммуногистохимический подтип опухоли и наличие анемии любой степени тяжести.

Идентифицированы мутации, которые могут служить основой для выделения группы высокого риска вторичного вовлечения ЦНС среди пациентов с ДВККЛ. По итогам диссертационного исследования запатентована скрининговая методика выявления рекуррентной мутации p.L265R в гене *MYD88*, ассоциированной с высоким риском рецидива ДВККЛ в ЦНС, на стандартном оборудовании в широкой клинической практике (Патент РФ № 2756909 от 06.10.2021 и ЕАПО № 043879 от 30.06.2023). Следует подчеркнуть, что предлагаемый способ выявления мутации пригоден при использовании ДНК из любого биоматериала, включая архивные FFPE-образцы, которые характеризуются высокой степенью фрагментации нуклеиновых кислот.

Полученные данные о мутационном профиле ДВККЛ с вторичным вовлечением ЦНС могут повлиять на терапевтические решения, служить основой персонализации лечения и обеспечить усовершенствование схем ведения больных. В частности, выполнение молекулярно-генетического тестирования на этапах диагностики системной ДВККЛ может способствовать выявлению у больных лимфомой мутаций с доказанной терапевтической значимостью и проведению у них высокоэффективной таргетной терапии заболевания, в том числе препаратами, проникающими через гематоэнцефалический барьер.

Личный вклад автора

Автор диссертационного исследования участвовал во всех этапах проведения исследования: разработке дизайна исследования, внесла личный вклад в формулировку цели и задач исследования, самостоятельно проводила выполнение всех этапов работы: анализ данных литературы, сбор биологического материала и клинических данных, статистическую обработку данных, обобщение, интерпретацию научных результатов, обсуждение результатов исследования и формирование выводов. В соавторстве написала и опубликовал все печатные работы в журналах, включенных в перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

На основании результатов диссертационной работы автор рекомендует на этапе диагностики ДВККЛ проводить скрининговое тестирование на наличие мутации p.L265P в гене *MYD88*, с целью выделения группы пациентов, имеющих высокий риск вторичного вовлечения в опухолевый процесс центральной нервной системы. При доступности на этапах диагностики данной опухоли анализа мутационного спектра методами высокопроизводительного секвенирования (NGS) в панель анализируемых генов помимо *MID88*, *PIMI*, *CD79*, необходимо включение генов *ARID1A*, *INO80* и *SMARCA4*, мутации в которых ассоциированы с рецидивами лимфомы в центральной нервной системе.

Предложенный автором подход, предусматривающий выполнение молекулярно-генетического тестирования на этапах диагностики системной диффузной В-крупноклеточной лимфомы может способствовать выявлению у больного мутаций с доказанной терапевтической значимостью и проведению у него высокоэффективной таргетной терапии лимфомы, в том числе препаратами, проникающими через гематоэнцефалический барьер.

Результаты диссертационного исследования, выводы и практические рекомендации, сделанные автором, могут быть внедрены в практическую работу онкогематологических отделений и стационаров, а также генетических лабораторий и использоваться в учебном процессе на профильных кафедрах медицинских ВУЗов и институтов усовершенствования врачей. Результаты работы уже внедрены в учебный процесс кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии ФПК и ППФ Новосибирского государственного медицинского университета и практику лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН.

Обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций, их достоверность и новизна

Проведение исследования одобрено комитетом по этике ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Результаты работы получены на основе общенаучных и апробированных специальных методах исследования с позиции доказательной медицины. Их достоверность обеспечена обоснованностью исходных теоретических позиций и основана на применении в ходе исследования комплекса современных методов клинического, биохимического и молекулярно-генетического исследования, а также биоинформационного анализа и общепринятых статистических методов, соответствующих цели и задачам работы.

Исследование выполнено на репрезентативной клиническом материале, включающем отечественную выборку больных ДВККЛ (284 пациента) и пациентов международной базы данных (404 пациента). Все это делает убедительными полученные результаты и обосновывает ценность и достоверность научных положений, выносимых на защиту, выводов и практических рекомендаций, сформулированных в диссертации.

Основные положения диссертационной работы базируются на детальном анализе материала собственного исследования; достаточно полно и разнообразно представлены полученные результаты, проведено полноценное обсуждение. Выводы диссертации сформулированы в соответствии с полученными результатами проведённого исследования и соответствуют поставленной цели и задачам; закономерно вытекают из основных научных положений, защищаемых автором, имеют важное научно-практическое значение.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа выполнена в традиционном стиле, 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 28 отечественных и 215 зарубежных авторов.

Полнота изложения результатов диссертации в публикациях

По теме диссертации опубликовано 11 печатных работ, в том числе 1 патент на изобретение и 4 статьи в научных журналах и изданиях, включенных в перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук, из них 1 статья в журнале категории К1 и 3 статьи в журналах категории К2, входящих в список изданий, распределённых по категориям К1, К2, К3, в том числе 2 статьи в журналах, входящих в международные реферативные базы данных и систем цитирования Scopus и Chemical Abstracts.

Полученные результаты широко представлены в виде докладов на российских и международных научно-практических конференциях.

Соответствие автореферата диссертации

В автореферате Карповой В.С. отражено основное содержание диссертации, которое соответствует указанным специальностям и теме исследования. Автореферат написан на высоком методическом уровне и полностью соответствует требованиям, пунктов 9-14 постановления 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"). Принципиальных замечаний по его содержанию нет.

Заключение

Диссертационная работа Карповой Виктории Сергеевны «Клинические и молекулярно-генетические особенности диффузной В-крупноклеточной лимфомы с поражением центральной нервной системы», 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 на основании выполненных автором исследований сформулировано и обосновано новое решение актуальной научной задачи: изучены клинические и молекулярно-генетические особенности диффузной В-крупноклеточной лимфомы с поражением центральной нервной системы и идентифицированы клиничко-лабораторные и молекулярно-генетические факторы риска вторичного вовлечения центральной нервной системы при данной опухоли.

Работа Карповой В.С. по актуальности, научной новизне, объему и методическому уровню исследования, теоретической и практической значимости полученных результатов полностью соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям 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 ему искомой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.28. Гематология и переливание крови и 1.5.7. Генетика.

Отзыв о научно-практической ценности диссертационной работы обсуждён и одобрен на заседании Проблемной комиссии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, протокол № 12 от «20» ноября 2023 года.

Руководитель управления по научной и образовательной работе, заведующий отделом химиотерапии паранеоплазматических гемобластозов ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, профессор, доктор медицинских наук, Менделеева Лариса Павловна

Подпись профессора Менделеевой Ларисы Павловны, заверяю, Ученый секретарь ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, кандидат медицинских наук, У.Л. Джулаян



Сведения об организации:

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России), Москва, 125167, Москва, Новый Зыковский проезд, дом 4

Тел +7 (495) 616-13-31

E-mail: director@blood.ru

официальный сайт: <https://blood.ru>