

## ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук Барях Елены Александровны на диссертационную работу Абрамова Дмитрия Сергеевича «Прогностическое значение различных морфологических типов и вариантов ALK-позитивной анапластической крупноклеточной лимфомы у детей», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.28. – Гематология и переливание крови, 3.3.2 – Патологическая анатомия

### Актуальность темы исследования

Исследование ALK-позитивной анапластической крупноклеточной лимфомы (ALK+ АККЛ) у детей представляет собой важный и актуальный аспект в области детской онкогематологии. ALK+ АККЛ является редким злокачественным заболеванием, составляющим лишь 10-20% от общего числа лимфом, выявляемых в детской практике. Это заболевание характеризуется молекулярными изменениями, связанными с геном киназы анапластической лимфомы (ALK), что вызывает формирование химерного белка, играющего ключевую роль в патогенезе этой опухоли.

Несмотря на значительный прогресс в диагностике и лечении ALK+ АККЛ, существует ряд неразрешённых вопросов, касающихся морфологической гетерогенности этого заболевания. Разделение ALK+ АККЛ на различные морфологические типы и варианты подразумевает необходимость глубокого изучения их прогностической значимости. Для текущих протоколов лечения не было продемонстрировано значительных улучшений в показателях общей и бессобытийной выживаемости, что подчеркивает необходимость разработки новых подходов к терапии и более детальной стратификации пациентов на основе морфологических характеристик. На данный момент в Российской Федерации отсутствуют масштабные исследования, которые бы оценивали влияние различных морфологических типов ALK+ АККЛ на исходы лечения у детей. Учитывая недостаток данных о специфике заболевания и его подтипах, а также отсутствие единой системы стратификации риска, такие исследования становятся необходимыми. Современные тенденции в онкологии акцентируют внимание на персонализированном подходе к лечению, что подразумевает учет индивидуальных морфологических и клеточных характеристик опухоли.

Проведенные за последние годы исследования выделили ряд факторов, влияющих на выживаемость пациентов, таких как наличие системных симптомов, особенности иммунофенотипа и морфологии, что создаёт основания для более глубокого анализа прогностической значимости морфологических вариантов.

Таким образом, данное исследование направлено на необходимость создания более точной системы стратификации пациентов с ALK+ АККЛ, что позволит оптимизировать лечебные подходы и, возможно, улучшить клинические результаты. Применение ингибиторов ALK в терапии открывает новые горизонты в лечении данной патологии, и изучение их эффективности в российских клинических условиях будет способствовать дальнейшему развитию трудов в области детской онкологии.

Следовательно, актуальность темы исследования обусловлена необходимостью восполнения существующих пробелов в знаниях относительно ALK+ АККЛ, приспособления подходов к диагностике и терапии на основе морфологических характеристик, а также достижения более высоких показателей выживаемости для детей с этим диагнозом.

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

Представленная диссертационная работа является законченным научным исследованием, в котором автором получен ряд новых фундаментальных и прикладных результатов, имеющих существенное значение для совершенствования диагностики и лечения ALK-позитивной анапластической крупноклеточной лимфомы у детей.

Научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации, обоснованы широкой доказательной базой. Автором проведен глубокий и всесторонний анализ современного состояния проблемы, изучены отечественные и зарубежные литературные источники по теме исследования. Методология исследования соответствует поставленным задачам, используемые методы адекватны цели работы и позволяют получить достоверные результаты.

Диссертантом проведен ретроспективный анализ данных 165 пациентов с ALK-позитивной анапластической крупноклеточной лимфомой, что обеспечивает репрезентативность выборки. Оценка морфологических типов и вариантов лимфомы, а также их влияния на выживаемость, сравнительный анализ эффективности различных

протоколов терапии, многофакторный анализ для стратификации пациентов на группы риска выполнены на современном научно-методическом уровне с применением адекватных статистических методов. Достоверность полученных результатов подтверждается использованием апробированных диагностических методик, соблюдением критериев включения и исключения пациентов, корректной статистической обработкой данных. Выводы и практические рекомендации логично вытекают из результатов проведенного исследования и соответствуют поставленным задачам. Таким образом, научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертационной работе, являются обоснованными, достоверными и могут быть использованы в клинической практике для совершенствования диагностики и лечения ALK-позитивной анапластической крупноклеточной лимфомы у детей.

Основные результаты диссертационной работы были представлены на российских научно-практических конференциях. По теме диссертации было опубликовано 8 печатных работ, в том числе 6 из них в журналах, входящих в перечень рецензируемых научных изданий Высшей аттестационной комиссии при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации.

#### **Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций.**

Диссертационная работа Абрамова Дмитрия Сергеевича обладает высокой степенью достоверности благодаря использованию обоснованных методологических подходов и тщательному анализу данных. Исследование проведено на большой выборке из 165 пациентов, получавших лечение по стандартным протоколам и протоколу ALCL2016, что обеспечивает надежную статистическую базу для выявления значимых корреляций и тенденций. Методологическая база исследования соответствует современным научным стандартам. Используются данные за период с 2011 по 2023 год, что позволяет охватить длительный период наблюдения и учесть изменения в практике лечения. Диагностика и классификация лимфом осуществлялись в соответствии с критериями Всемирной организации здравоохранения, что обеспечивает высокую точность и сопоставимость полученных данных.

Применение разнообразных методов статистического анализа позволяет всесторонне оценить влияние различных факторов на общую и бессобытийную

выживаемость пациентов. Проведение многофакторного анализа способствует выявлению независимых прогностических факторов, что повышает достоверность полученных результатов. Впервые в Российской Федерации проведен детальный анализ морфологических признаков ALK+ АККЛ на большой выборке пациентов детского возраста, что позволило существенно расширить имеющиеся представления о данной патологии и создать основу для дальнейших исследований в этой области. Значимым научным достижением является углубленное исследование показателей общей и бессобытийной выживаемости при различных гистологических типах и вариантах ALK+ АККЛ у детей, что расширяет понимание влияния морфологии на прогноз заболевания. Важным аспектом новизны является проведенный многофакторный анализ клинических и морфологических характеристик, позволивший выделить независимые факторы риска и создать базу для разработки новых прогностических моделей и систем стратификации риска. Впервые проведен анализ результатов применения ингибиторов ALK в рамках протокола ALCL2016 у детей, что позволило обосновать эффективность таргетной терапии при данном заболевании. Практические рекомендации, основанные на полученных результатах, направлены на улучшение клинической практики. Внедрение протокола ALCL2016 в качестве основного подхода к лечению пациентов ALK+ АККЛ является значимым достижением, которое позволяет существенно повысить показатели общей и бессобытийной выживаемости.

### **Оценка содержания диссертации**

Работа построена по традиционному принципу, оформление и последовательность изложения материала отвечают требованиям ВАК. Диссертация изложена на 131 печатной странице формата А4 и состоит из "Введения", трех глав («Обзор литературы», «Материалы и методы», «Результаты собственного исследования»), «Заключения», «Выводов», «Практических рекомендаций», «Списка литературы». Библиографический указатель содержит 5 отечественных и 161 зарубежный источник. Работа иллюстрирована 46 рисунками и 17 таблицами.

Введение диссертации Абрамова Д.С. имеет классическую структуру и включает следующие разделы: в первую очередь раскрывается актуальность исследования и степень разработанности темы. Далее формулируются цель исследования и соответствующие ей задачи. Научная новизна исследования представлена наряду с его

теоретической и практической значимостью. Методологическая база исследования описана в разделе о методологии и методах. Отдельно выделен личный вклад соискателя и основные положения, выносимые на защиту. Достоверность полученных результатов обоснована в соответствующем разделе. Практическая реализация работы отражена в разделах об апробации результатов и их внедрении в практику. Завершается введение информацией о публикациях по теме диссертации и описанием объема и структуры работы. Все разделы логически взаимосвязаны и последовательно раскрывают суть проведенного исследования.

В первой главе диссертации представлен всесторонний анализ литературных данных, посвященных ALK+ АККЛ. Автор детально рассматривает историю открытия и изучения данного заболевания, подробно описывает эпидемиологические аспекты, клинические проявления, этиологию и патогенез. Особое внимание уделяется морфологической характеристике ALK+ АККЛ с исчерпывающим описанием различных гистологических типов и вариантов. Значительное место в главе отведено современным подходам к лечению ALK+ АККЛ у детей, а также анализу прогностических факторов.

Вторая глава диссертации посвящена описанию материалов и методов исследования. В ней подробно изложены критерии отбора пациентов, методология гистологического и иммуногистохимического исследования биопсийного материала, а также принципы лечения пациентов с ALK-позитивной анапластической крупноклеточной лимфомой. Автором представлены использованные схемы протокольной терапии (ALCL99, ALCL2013 и ALCL2016), дана характеристика групп риска и особенностей применения таргетной терапии ингибиторами ALK. Отдельно рассмотрены подходы к оценке ответа на терапию и определению событий для анализа выживаемости. Статистический анализ данных, включая методы сравнения кривых выживаемости и многофакторный анализ, также подробно описан в данной главе.

В третьей главе диссертации представлены результаты собственных исследований автора. Проведен подробный анализ морфологических характеристик 165 случаев ALK-позитивной анапластической крупноклеточной лимфомы (ALK+ АККЛ) у детей, диагностированных в период с 2011 по 2023 год. Выявлено, что наиболее часто встречается общий морфологический тип ALK+ АККЛ (57,6%), при этом среди редких вариантов преобладает смешанный тип (17,6%). Автором показано, что наличие

мелкоклеточного компонента в опухоли ассоциировано с более низкими показателями общей и бессобытийной выживаемости пациентов, получавших лечение по стандартному протоколу. В то же время, при применении нового протокола ALCL2016 с включением таргетного препарата кризотиниб, различия в выживаемости между общим и редкими морфологическими типами нивелируются. Полученные данные свидетельствуют о важности учета морфологических характеристик ALK+ АККЛ при выборе оптимальной терапевтической стратегии и необходимости дальнейшего изучения эффективности таргетных препаратов в лечении данного заболевания.

В заключении диссертационной работы приводятся основные выводы проведенного исследования. Автором обобщены результаты анализа морфологических типов и вариантов ALK-позитивной анапластической крупноклеточной лимфомы у детей, а также оценено их прогностическое значение. Показано, что наиболее часто встречающимся является общий морфологический тип, среди редких вариантов преобладает смешанный, включающий сочетание нескольких морфологических паттернов. Детально рассмотрено влияние различных морфологических характеристик опухоли на показатели общей и бессобытийной выживаемости пациентов, получавших лечение как по стандартному протоколу, так и по новому протоколу ALCL2016 с включением таргетной терапии. Установлено, что применение протокола ALCL2016 позволяет нивелировать различия в выживаемости между общим и редкими морфологическими типами ALK-позитивной анапластической крупноклеточной лимфомы. Выделены независимые прогностические факторы, определяющие бессобытийную выживаемость пациентов. Полученные данные имеют важное значение для совершенствования подходов к диагностике, прогнозированию течения заболевания и оптимизации терапевтических стратегий для пациентов с ALK-позитивной анапластической крупноклеточной лимфомой.

### **Содержание автореферата**

Автореферат полностью отражает основные положения работы, наиболее важные и существенные результаты, написан с соблюдением необходимых требований.

### **Значимость результатов работы для науки и практики**

Проведенное диссертационное исследование вносит значительный вклад в понимание особенностей клинического течения и прогноза АЛК+ АККЛ у детей в российской популяции. Полученные результаты расширяют существующие научные представления о морфологической гетерогенности данного заболевания и ее влиянии на исходы лечения.

Впервые в Российской Федерации был проведен углубленный анализ распределения различных морфологических вариантов АЛК+ АККЛ, в том числе редких типов, и их прогностического значения. Это позволило выявить ранее неизвестные особенности течения заболевания в зависимости от гистологической картины опухоли, что имеет важное теоретическое значение для понимания патогенеза данной лимфомы.

Результаты сравнения эффективности двух протоколов лечения (стандартного и нового протокола ALCL2016 с применением ингибитора тирозинкиназы ALK) вносят вклад в обоснование использования таргетной терапии при АЛК+ АККЛ у детей. Это открывает новые перспективы для улучшения результатов лечения пациентов с этим заболеванием.

Практическая значимость работы заключается в том, что ее результаты могут быть использованы для совершенствования диагностики и лечения АЛК+ АККЛ у детей в Российской Федерации. Разработанная в рамках протокола ALCL2016 система стратификации риска, учитывающая морфологические особенности опухоли, может быть внедрена в клиническую практику для персонализации терапии. Выявленные неблагоприятные морфологические факторы риска, а также значение стадии заболевания как независимого предиктора прогноза, могут лечь в основу новых клинических рекомендаций.

Полученные данные об эффективности ингибиторов ALK в рамках протокола ALCL2016 могут способствовать более широкому внедрению таргетной терапии в клиническую практику лечения АЛК+ АККЛ у детей в России. Результаты исследования также могут использоваться в образовательных программах для врачей-онкологов, патологоанатомов и других специалистов, работающих с пациентами с данным заболеванием.

Таким образом, диссертационная работа вносит значительный вклад в научное понимание биологии и клинических особенностей АЛК+ АККЛ, а ее результаты могут

быть применены для улучшения диагностики, прогнозирования течения и оптимизации лечения данного заболевания у детей в Российской Федерации.

### **Замечания**

Принципиальных замечаний к работе нет.

### **Вопросы**

Как Вы видите изменения в текущих клинических рекомендациях по диагностике и лечению ALK+ АККЛ, исходя из результатов диссертационной работы?

### **Заключение**

Диссертационное исследование Абрамова Дмитрия Сергеевича на тему «Прогностическое значение различных морфологических типов и вариантов ALK-позитивной анапластической крупноклеточной лимфомы у детей», выполненное под научным руководством д.м.н. Мяковой Натальи Валериевны и к.м.н. Коновалова Дмитрия Михайловича на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.28. – Гематология и переливание крови, и 3.3.2 – Патологическая анатомия, представляет собой завершенное научно-квалификационное исследование. В работе убедительно продемонстрирована эффективность протокола ALCL2016, включающего таргетную терапию, в сравнении с альтернативными протоколами лечения ALK+АККЛ, что особенно значимо для пациентов с морфологическими вариантами редкого типа.

Диссертационная работа в полной мере соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ №842 от 24.09.2013 г. (в ред. постановления Правительства РФ от 28.08.2017), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, по критериям актуальности темы исследования, объема и качества проведенной работы, научной новизны и значимости полученных результатов. На основании вышеизложенного Абрамов Д.С. заслуживает присуждения ученой степени кандидата

медицинских наук по специальностям 3.1.28. – Гематология и переливание крови; 3.3.2  
– Патологическая анатомия.

**Официальный оппонент:**

Доктор медицинских наук,  
Заведующая отделением гематологии и химиотерапии  
ГБУЗ "Городская клиническая больница №52 ДЗМ"

Барях Елена Александровна

**Почтовый адрес места работы:**

123182, г. Москва, ул. Пехотная, д. 3

**Телефон:** +7 (499) 196-18-33

**E-mail:** [gbuz52@zdrav.mos.ru](mailto:gbuz52@zdrav.mos.ru)

Подпись доктора медицинских наук Барях Елены Александровны заверяю:

Заместитель главного врача по медицинской части ГБУЗ «ГКБ №52 ДЗМ»

Кандидат медицинских наук



Самсонова Инна Владимировна

«12» ноября 2024

## СВЕДЕНИЯ

### об официальном оппоненте

по защите диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук Абрамова Дмитрия Сергеевича на тему «Прогностическое значение различных морфологических типов и вариантов ALK-позитивной анапластической крупноклеточной лимфомы у детей», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.28. – Гематология и переливание крови, 3.3.2 – Патологическая анатомия

Ф.И.О.	Год рождения, гражданство	Место основной работы (с указанием организации, министерства, ведомства, города, должности)	Ученая степень, шифр специальности, по которой защищена диссертация	Ученое звание по специальности, по кафедре	Шифр специальности, отрасль науки	Основные работы
Барях Елена Александровна	1977 гр. Российская Федерация	Доктор медицинских наук, заведующая отделением гематологии и химиотерапии ГБУЗ «ГКБ №52» ДЗМ, Москва	Доктор медицинских наук, 3.1.28. (14.01.21) – гематология и переливание крови	Профессор кафедры гематологии и Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый	3.1.28 (14.01.21) Гематология и переливание крови	1. <b>Барях Е. А.</b> , Кравченко С. К., Кременецкая А. М., Звонков Е. Е., Магомедова А. У., Обухова Т. Н., Попова Ю. Ю., Финк О. С., Клясова Г. А., Шулутко Е. М., Галстян Г. М., Капланская И. Б., Воробьев И. А., Воробьев А. И. Лейкоз / лимфома Беркитта: клинические особенности, диагностические критерии,

МГМУ им.  
И.М.  
Сеченова»  
Минздрава  
России  
(Сеченовс  
кий  
Университ  
ет),  
профессор  
кафедры  
гематолог  
ии и  
трансфузи  
ологии им.  
академика  
И.А.  
Кассирско  
го и А.И.  
Воробьева  
ФГБОУ  
«ДПО  
РМАНПО  
»  
Минздрава  
России

- терапевтическая тактика // Клиническая онкогематология. – 2010. – №2. – С. 138-143.
2. Валиев Т.Т., **Барях Е.А.**, Зейналова П.А., Ковригина А.М., Кравченко С.К., Обухова Т.Н., Фалалеева Н.А., Сендерович А.И., Серебрякова И.Н., Каминская И.В., Левашов А.С., Менткевич Г.Л. Оптимизация диагностики и лечения лимфомы Беркитта у детей, подростков и молодых взрослых // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. – 2014. – №2. – С. 175-183.
3. **Барях Е.А.** Лечение рецидивов и резистентных форм лимфомы Ходжкина // Онкогематология. – 2017. – №2. – С. 8-13. DOI:

10.17650/1818-8346-2017-12-2-8-13

4. Поддубная И.В., **Барях Е.А.**, Волошин С.В., Горенкова Л.Г., Капланов К.Д., Ковригина А.М., Михайлова Н.Б., Поспелова Т.И., Птушкин В.В., Тумян Г.С., Фалалеева Н.А., Хусаинова Г.Н. Современные подходы к первой линии терапии CD30-позитивных периферических Т-клеточных лимфом // Современная онкология. – 2021. – №1. – С. 167-171. DOI: 10.26442/18151434.2021.1.200698

5. Мингалимов М.А., **Барях Е.А.**, Кочнева О.Л., Мисюрина Е.Н., Поляков Ю.Ю., Желнова Е.И., Яцков К.В., Макешова А.Б., Толстых Т.Н., Чуднова Т.С., Иванова Д.Д., Лебедев Д.В., Зотина Е.Н., Гаглоева Д.Э., Берегов М.М.,

						Маматтурдиев Э.А., Самсонова И.В., Лысенко М.А. Синоназальная диффузная В- крупноклеточная лимфома: собственное клиническое наблюдение и обзор литературы // Онкогематология. – 2024. – №2. – С. 75-82. DOI: 10.17650/1818-8346-2024-19- 2-75-82
--	--	--	--	--	--	---

Не являюсь членом экспертного совета ВАК.

На обработку персональных данных согласен

Доктор медицинских наук

Подпись д.м.н. Барях Елены Александровны заверяю:

Заместитель главного врача по медицинской части ГБУЗ «ГКБ №52 ДЗМ»,

кандидат медицинских наук

« 12 » 11 2024 г.

Адрес: 123182, Российская Федерация, г. Москва, ул. Пехотная, д.3

Тел.: +7 (495) 870-36-07

Эл. почта: [gkb52@zdrav.mos.ru](mailto:gkb52@zdrav.mos.ru)

Интернет-сайт: <https://52gkb.ru/>

Барях Елена Александровна

Самсонова Инна Владимировна

