

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора, Криволапова Юрия Александровича 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

ALK-позитивная анапластическая крупноклеточная лимфома (ALK+ АККЛ) представляет собой редкую форму Т-клеточной лимфомы, составляющую 10-20 % всех лимфом детского возраста. Это заболевание характеризуется перестройкой гена ALK, которая приводит к образованию химерного белка p80. Несмотря на генетическую однородность, морфологически опухоль демонстрирует значительную гетерогенность, включая общий и редкий тип с его лимфогистиоцитарным, мелкоклеточным и смешанным вариантами.

Диагностика основывается на выявлении экспрессии специфических иммуногистохимических маркеров: ALK, CD30, Granzyme B, TIA-1, Perforin, а также вариабельной экспрессии Т-клеточных маркеров (CD5, CD4, CD8, CD3), ЕМА и CD43. Пятилетняя выживаемость составляет около 70%, частота рецидивов достигает 30%. Существующие протоколы лечения дают сходные результаты, что указывает на необходимость разработки новых терапевтических подходов. Исследования выявили ряд прогностических факторов течения заболевания, включая системные симптомы, поражение кожи, средостения и других органов, наличие плеврального выпота, морфологические особенности, иммунофенотип, стадию заболевания, международный прогностический индекс, анемию и минимальную распространенную болезнь. В ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им Д. Рогачева» была

разработана и внедрена новая система стратификации риска и протокол лечения (ALCL2016). Исследования морфологических факторов, имеющих значение для оценки риска, у детей в России остаются недостаточными и требуют дальнейшего изучения.

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

В диссертационной работе Абрамова Дмитрия Сергеевича были исследованы 165 пациентов с ALK+ АККЛ, распределённых на две группы в зависимости от протокола химиотерапии: 83 (ALCL99) и 46 (ALCL2016), 36 пациентов, не вошедшие в данные группы по критериям включения, исследованы методами описательной статистики и учтены в клинико-демографической характеристике.

Оценивались морфологические особенности опухоли и иммунофенотип опухолевых клеток с помощью гистологического и иммуногистохимического исследования. Учитывались клинические данные: пол, возраст, локализация опухоли.

Исследование выполнено на высоком методическом уровне с применением современных диагностических технологий.

Поставленные цель и задачи исследования четко определены. Автор представил уникальные результаты анализа распределения морфологических типов и вариантов ALK+ АККЛ в российской педиатрической популяции; эти данные дополняют существующие знания об эпидемиологии этого заболевания. Продемонстрированная в работе взаимосвязь между морфологическими характеристиками опухоли и прогнозом заболевания может стать основой для дальнейших исследований в области патогенеза ALK+ АККЛ.

Анализ экспрессии антигенов опухолевыми клетками в биоптатах был выполнен на высоком методическом уровне с использованием современных антител ведущих производителей, что позволило достоверно установить диагноз и провести детальное исследование морфологических вариантов

ALK+АККЛ. Представленные диагностические критерии основаны на комплексной оценке морфологических характеристик опухоли и результатах иммуногистохимического исследования.

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

Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций диссертационной работы по изучению ALK-позитивной анапластической крупноклеточной лимфомы (ALK+ АККЛ) у детей подтверждается высоким научно-методическим уровнем проведенного исследования. Достоверность результатов обеспечивается значительным объемом изученного материала, включающего 165 случаев ALK+ АККЛ у педиатрических пациентов. Применение современных методов морфологического и иммуногистохимического исследования, строгое соблюдение протоколов всех видов исследований с использованием контролей, а также применение методов статистической обработки данных и личное участие соискателя в каждом этапе исследования гарантируют высокую степень достоверности полученных результатов. Новизна научных положений заключается в проведении первого в РФ комплексного анализа морфологических типов и вариантов ALK+ АККЛ на большой группе педиатрических пациентов, оценке корреляционной связи между морфологическими характеристиками опухоли и показателями выживаемости, оценке эффективности новых терапевтических подходов с применением ингибиторов ALK, а также углублении понимания прогностического веса различных вариантов заболевания. Практическая значимость выводов и рекомендаций

подтверждается внедрением результатов исследования в работу ведущих медицинских центров России (ФГБУ НМИЦ ДГОИ имени Дмитрия Рогачева, Морозовская детская клиническая больница, РДКБ РНИМУ имени Н.И. Пирогова, НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина), интеграцией в учебные программы, а также разработкой новой системы стратификации риска, учитывающей морфологические особенности опухоли.

Результаты диссертационной работы Абрамова Дмитрия Сергеевича представляют собой важный вклад в онкогематологию и патологическую анатомию, характеризуются высокой степенью обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, а также их новизной и практической значимостью для диагностики и лечения ALK+ АККЛ у детей.

Оценка содержания диссертации и общая характеристика работы

Работа построена по традиционному принципу, оформление и последовательность изложения материала отвечают требованиям ВАК. Диссертация изложена на 132 печатных страницах формата А4 и состоит из «Введение», 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.

Во введении обосновывается актуальность исследования, указаны цели, задачи, научная новизна и практическая значимость работы. Указаны сведения о личном вкладе автора и публикациях основных результатов исследования.

Глава первая «Обзор литературы» содержит подробный анализ современных данных о ALK+АККЛ. Рассматриваются вопросы этиологии, патогенеза, клинической картины и диагностики данной опухоли.

Во второй главе «Материалы и методы» представлены методология, материалы и условия проведения исследования, что соответствует современному методическому научному уровню. Автором подробно описаны критерии

включения пациентов в исследование, включая возраст, локализацию опухоли, гистологический тип и морфологические варианты. Представлено детальное разделение пациентов по изучаемым группам в зависимости от протокола химиотерапии. Приведены развернутые описания методов, использованных для анализа морфологических, иммуногистохимических признаков опухоли. Автор также подробно описывает статистические методы, использованные для обработки полученных данных.

В третьей главе «Результаты собственного исследования» представлены детальные данные о морфологической характеристике ALK-позитивной анапластической крупноклеточной лимфомы (ALK+ АККЛ) в большой выборке пациентов. Автором продемонстрировано, что в исследуемой группе наиболее часто встречался общий морфологический тип ALK+ АККЛ (57,6 %), среди редкого типа преобладал смешанный вариант (17,6 %). Полученные результаты подтверждают существующие представления о морфологической гетерогенности данного заболевания.

Особый интерес представляют результаты анализа выживаемости пациентов в зависимости от морфологического типа и варианта лимфомы. Автором показано, что при лечении по стандартному протоколу мелкоклеточный вариант и смешанный морфологический вариант редкого типа с наличием мелкоклеточного компонента ассоциированы с более низкими показателями общей и бессобытийной выживаемости. При применении протокола ALCL2016, включающего таргетную терапию, различия в выживаемости между общим и редкими морфологическими типами были нивелированы. Эти данные свидетельствуют о высокой эффективности данного протокола, особенно для лечения пациентов с морфологическими вариантами редкого типа ALK+ АККЛ.

Важным результатом работы стало определение стадии заболевания в качестве независимого прогностического фактора бессобытийной выживаемости, что подчеркивает важность ранней диагностики ALK+ АККЛ. Полученные данные могут лечь в основу разработки соответствующего новых

клинических рекомендаций по диагностике и лечению опухолей лимфоидной ткани.

В целом, результаты, представленные в диссертационной работе Абрамова Д.С., вносят значительный вклад в понимание морфологической гетерогенности ALK+ АККЛ, ее влияния на прогноз заболевания, а также в оптимизацию терапевтических подходов. Работа выполнена на высоком научно-методическом уровне, соответствует требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям, и заслуживает положительной оценки. В разделе «Заключение» Абрамов Д.С., обобщает все полученные в ходе исследования результаты, основанные на анализе 165 случаев ALK-позитивной анапластической крупноклеточной лимфомы. Автор подчеркивает преобладание в исследованной когорте пациентов общего морфологического типа ALK+ ALCL ; в работе показаны высокие показатели выживаемости при использовании протокола ALCL2016, особенно для редких вариантов заболевания. Важным выводом является определение стадии заболевания как ключевого прогностического фактора для бессобытийной выживаемости. Несмотря на ограничения исследования, связанные с размером выборки и периодом наблюдения, автор обоснованно рекомендует протокол ALCL20 16 как предпочтительный метод лечения ALK+ ALCL.

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

Замечания

Принципиальных замечаний по диссертационной работе нет. Имеющиеся стилистические погрешности не снижают научной и практической ценности исследования и не влияют на положительную оценку выполненного исследования.

При изучении рецензируемой работы возник следующий вопрос. Микрофотографии, иллюстрирующие исследование, показывают существенную

вариабельность качества первичной гистологической обработки биопсийного материала, которая проводилась в разных медицинских организациях, где первично обследовали часть пациентов изученной когорты. Первичная гистологическая обработка, особенно фиксация, очевидно влияет на размеры и вид клеток, субклеточных структур, их размеры, тинкториальные свойства и антигенную реактивность в иммуногистохимических исследованиях. Насколько морфологические признаки различных подтипов анапластической крупноклеточной лимфомы подвержены влиянию технических факторов при выполнении гистологического исследования? Существует ли вероятность того, эти признаки (например, размеры клеток) могут быть неверно оценены из-за особенностей гистологического препарата и таким образом повлиять на определение подтипа лимфомы?

И еще один вопрос в порядке дискуссии. Можно ли считать анапластическую крупноклеточную лимфому гомогенной опухолью, т.е. опухолью, которая имеет одинаковое строение в разных очагах поражения в организме пациента? Можно ли считать подтип (морфологический вариант) ALK+ АККЛ стабильной и независимой характеристикой этой опухоли?

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Абрамова Дмитрия Сергеевича «Прогностическое значение различных морфологических типов и вариантов ALK-позитивной анапластической крупноклеточной лимфомы у детей», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.28. – Гематология и переливание крови и 3.3.2 – Патологическая анатомия (научные руководители: д.м.н. Мякова Наталья Валериевна и к.м.н. Коновалов Дмитрий Михайлович), является законченным научно-квалификационным исследованием. Работа обладает научной новизной, заключающейся в выявлении независимых факторов, влияющих на бессобытийную выживаемость, что позволяет точнее прогнозировать течение заболевания у конкретных пациентов. Практическая значимость исследования

состоит в совершенствовании диагностических подходов, улучшении прогностической оценки и оптимизации терапевтических стратегий. Полученные автором данные существенно дополняют и расширяют современные представления об ALK-позитивной анапластической крупноклеточной лимфоме у детей, а разработанные рекомендации могут быть успешно внедрены в клиническую практику. Диссертационная работа Абрамова Дмитрия Сергеевича является законченной научно-квалификационной работой и полностью соответствует требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Правительством РФ № 842 от 24.09.2013 (с изменениями в редакции постановлений правительства Российской Федерации), предъявляемых к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор Абрамов Дмитрий Сергеевич заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.28. – Гематология и переливание крови; 3.3.2 – Патологическая анатомия.

Официальный оппонент:

Заведующий патологоанатомическим отделением
клинической молекулярной морфологии
ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный
медицинский университет имени И.И. Мечникова»
Минздрава России,
Заслуженный врач Российской Федерации,
доктор медицинских наук, профессор

Криволапов Юрий Александрович

Подпись Криволапова Юрия Александровича заверяю:
Ученый секретарь ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова
Минздрава России

19 ноября 2024



Е.А.Трофимов.

Почтовый адрес места работы:
191015, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Кировная, д.41,
ФГБУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский
университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России

Сайт учреждения: <https://szgmu.ru/rus/m/876/>

Телефон: +7 (812) 303-50-39

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 в совете, отрасли науки	Основные работы
Криволапов Юрий Александрович	1959 РФ	Заведующий патологоанатомическим отделением клинической молекулярной морфологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д.41, Тел. +7 (812) 303-50-00, e-mail: rectorat@szgmu.ru	Доктор медицинских наук. Докторская диссертация защищена по специальностям 3.3.2 (14.00.15) – Патологическая анатомия, 3.1.28 (14.00.29) – Гематология и переливание крови	Профессор, кафедры патологической анатомии	3.3.2 – Патологическая анатомия (медицинские науки)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Д. В. Барам, З. П. Асауленко, И. Н. Спиридонов, Криволапов Ю.А. Классификация ВОЗ опухолей гемопоэтической и лимфоидной тканей, 2022 г. (5-е издание): опухоли лимфоидной ткани // Архив патологии. – 2023. – Т. 85, № 4. – С. 24-31. DOI: 10.17116/patol20238504124 2. Горбунова А.В., Криволапов Ю.А., Божокина Е.С., Евсюков И.В., Фирулева М.М., Харченко П.В. Экспрессия генов в опухоли и ее микроокружении при фолликулярной лимфоме // Цитология. – 2021. – №63(3). – С. 237-243. DOI:10.31857/S0041377121030032 3. Д. В. Барам, З. П. Асауленко, И. Н. Спиридонов. Ю.А. Криволапов.

						<p>Классификация ВОЗ опухолей гемопэтической и лимфоидной тканей, 2022 г. (5-е издание): опухоли лимфоидной ткани Архив патологии. – 2023. – Т. 85, № 4. – С. 24-31. DOI: 10.17116/patol20238504124</p> <p>4. Н. С. Гладышев, Д. В. Барам, А. В. Горбунова. Криволапов Ю.А. Транскриптомный анализ разнообразия микробиоты тканей опухолевых и неопухолевых лимфатических узлов. Архив патологии. – 2023. – Т. 85, № 6. – С. 26-30. DOI: 10.17116/patol20238506126</p> <p>5. Куневич Е.О., Мартынкевич И.С., Волошин С.В., Мотыко Е.В., Криволапов Ю.А., Богданов А.Н., Сидоркевич С.В. Прогноз у пациентов с фолликулярной лимфомой в зависимости от мутационного статуса гена EZH2 // Гематология. Трансфузиология. Восточная Европа. – 2023. – №9. – С. 267-283. DOI: 10.34883/PI.2023.9.3.008</p> <p>6. Птушкин В.В., Поддубная И.В., Османов Е.А., Кравченко С.К., Фалалеева Н.А., Стефанов Д.Н., Байков В.В., Ковригина А.М., Криволапов Ю.А., Коновалов Д.М., Невольских А.А., Иванов С.А., Хайлова Ж.В., Геворкян Т.Г. Лим-</p>
--	--	--	--	--	--	---

						фома маргинальной зоны: Российские Клинические рекомендации. – Москва: Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2023. – 148 с.
--	--	--	--	--	--	--

Не являюсь членом экспертного совета ВАК.

На обработку персональных данных согласен.

Заслуженный врач РФ, доктор медицинский наук, профессор

Криволапов Юрий Александрович

Подпись Заслуженного врача РФ, д.м.н., профессора Криволапова Юрия Александровича заверяю:

Ученый секретарь ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России

«16» октября 2024 г.

Е.А. Трофимов

Адрес: 191015, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д.41

Тел.: +7 (812) 303-50-00

Эл. почта: rectorat@szgmu.ru

Интернет-сайт: www.szgmu.ru

