

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ
БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
ИМЕНИ В. А. АЛМАЗОВА»



197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Акkuratова, д. 2
Тел./факс +7 (812) 702-37-30
e-mail: fmrc@almazovcentre.ru
ОГРН 1037804031011 ИНН 7802030429 КПП 781401001

18.11.2024 № 02-05-13066/24
на № _____ от _____

УТВЕРЖДАЮ

Заместитель генерального
директора по научной работе
Федерального государственного
бюджетного учреждения
«Национальный медицинский
исследовательский центр имени
В.А. Алмазова» Министерства
здравоохранения Российской
Федерации

доктор медицинских наук,
профессор, академик РАН



А.О. Конради

ноября 2024 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической ценности диссертационной работы Абрамова Дмитрия Сергеевича «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.

Актуальность темы исследования

Актуальность темы исследования определяется значимостью проблемы ALK-позитивной анапластической крупноклеточной лимфомы (ALK+ АККЛ) у детей. Несмотря на относительно высокую пятилетнюю выживаемость, составляющую 75-80%, вероятность рецидива в течение первых пяти лет после установления диагноза достигает 30%, что указывает на недостаточную эффективность существующих методов лечения. Отсутствие существенных различий в общей и бессобытийной выживаемости при использовании различных протоколов лечения подчеркивает необходимость

новых подходов к определению факторов риска и разработке инновационных протоколов лечения.

На территории Российской Федерации не проводились исследования, оценивающие влияние морфологических типов и вариантов ALK+ АККЛ на прогноз лечения. Разработка и внедрение новой системы стратификации на группы риска, основанной на морфологических типах ALK+ АККЛ, является важным шагом в улучшении результатов терапии. Эта система позволит врачам более точно прогнозировать исход лечения и выбирать наиболее эффективные методы.

Инновационный протокол ALCL2016, разработанный на основе этой системы, является перспективным направлением в лечении ALK+ АККЛ у детей. Этот протокол учитывает особенности морфологии опухоли и позволяет выбирать наиболее эффективные методы лечения для каждого пациента. Таким образом, тема исследования является актуальной и имеет важное значение для улучшения результатов лечения ALK+ АККЛ у детей в Российской Федерации. Результаты этого исследования могут быть использованы для разработки новых протоколов лечения и улучшения прогноза для детей с данным вариантом лимфомы.

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

Диссертация представляет собой комплексное исследование морфологических особенностей ALK-позитивной анапластической крупноклеточной лимфомы (ALK+ АККЛ) у детей, выполненное на основе обширной выборки педиатрических пациентов. Новизна исследования заключается в том, что впервые в РФ проведен анализ морфологических особенностей ALK+ АККЛ на обширной выборке педиатрических пациентов, изучены показатели общей и бессобытийной выживаемости при различных гистологических типах и вариантах ALK+ АККЛ у детей, выполнен

многофакторный анализ клинических и морфологических характеристик ALK+ АККЛ для выявления прогностических групп.

В ходе работы изучены половозрастные, морфологические и иммунофенотипические характеристики, выявлены различия в клиническом течении опухолей, что позволило разработать алгоритм дифференциальной диагностики и оценить прогноз у данной группы пациентов. Установлено, что наиболее частым является общий морфологический тип. Среди редких вариантов преобладает смешанный, сочетающий морфологические признаки общего и мелкоклеточного или лимфогистиоцитарного типов. Полученные результаты свидетельствуют о преобладании ALK-позитивной анапластической крупноклеточной лимфомы общего типа у пациентов мужского пола в возрасте 11-18 лет, в то время как для вариантов с мелкоклеточной и лимфогистиоцитарной морфологией характерно возникновение в более младшем возрасте. Установлена высокая специфичность экспрессии CD99 и NKX2.2 для диагностики общего типа, а также специфическая коэкспрессия антител BCOR, SATB2 и TLE1 для сарком с альтерациями гена BCOR.

Результаты терапии ALK-позитивной анапластической крупноклеточной лимфомы по стандартному протоколу демонстрируют 3-летнюю общую выживаемость 81% и 3-летнюю бессобытийную выживаемость 59%, при этом наличие мелкоклеточного компонента в составе опухоли ассоциировано с более низкими показателями выживаемости. Применение инновационного протокола ALCL2016, включающего ингибитор ALK кризотиниб, позволяет нивелировать различия в выживаемости между общим и редкими морфологическими вариантами, демонстрируя 3-летнюю и 5-летнюю общую выживаемость 98% и 3-летнюю и 5-летнюю бессобытийную выживаемость 66%.

Достоверность полученных результатов подтверждается тем, что исследование выполнено на основе современных методов и технологий, включая иммуногистохимический анализ. Кроме того, результаты

исследования подтверждены статистическим анализом и соответствуют данным литературы.

Выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации, имеют важное значение для практической медицины. Разработанная система стратификации риска, учитывающая морфологические типы ALK+ АККЛ, может быть использована в клинической практике для персонализации лечения и оптимизации терапевтических стратегий. Полученные данные о прогностической значимости различных морфологических вариантов ALK+ АККЛ могут помочь врачам гематологам в выборе оптимальной тактики лечения для каждого конкретного пациента.

В целом, диссертация представляет собой значимое научное исследование, имеющее важное значение для практической медицины. Результаты исследования могут быть использованы для совершенствования диагностики, прогнозирования и лечения ALK+ АККЛ у детей, что в конечном итоге может привести к улучшению исходов заболевания и качества жизни пациентов.

Соответствие содержания диссертации паспорту специальностей

Область диссертационного исследования соответствует паспорту научных специальностей: 3.1.28. Гематология и переливание крови (П.3, П.4, П.6), 3.3.2. Патологическая анатомия (П.2, П.5, П.6).

Практическая значимость полученных автором диссертации результатов для науки и клинической практики

Полученные результаты подчеркивают важность тщательной морфологической диагностики ALK+ АККЛ, особенно в отношении выявления мелкоклеточного и лимфогистиоцитарного компонентов, что может повлиять на прогноз заболевания. Это связано с тем, что точная диагностика позволяет определить наиболее эффективный подход к лечению и наблюдению за пациентами. Разработанный протокол ALCL2016, учитывающий морфологические особенности опухоли, позволяет улучшить

показатели выживаемости у пациентов с редкими морфологическими типами ALK+ АККЛ. Это особенно важно, поскольку пациенты с этими типами опухолей часто имеют худший прогноз.

Установлено, что стадия заболевания является независимым предиктором бессобытийной выживаемости, что подчеркивает важность ранней диагностики ALK+ АККЛ. Это означает, что чем раньше будет поставлен диагноз, тем лучше будут шансы на успешное лечение и выживание. Выявлено, что пациенты с лимфогистиоцитарным вариантом редкого типа ALK+ АККЛ или сочетанием общей и лимфогистиоцитарной морфологии могут иметь более благоприятный прогноз, что следует учитывать при планировании терапии и наблюдении. Это может включать в себя разработку индивидуальных планов лечения, учитывающих особенности каждого пациента.

Рекомендуется проводить регулярное долгосрочное наблюдение за пациентами с ALK+ АККЛ, особенно с редкими морфологическими типами, для оценки отдаленных результатов лечения. Это позволит выявить любые потенциальные осложнения или рецидивы заболевания и принять соответствующие меры. Полученные результаты позволяют рекомендовать стратификацию пациентов по морфологическим типам опухоли при проведении клинических исследований новых методов терапии ALK+ АККЛ для более точной оценки эффективности лечения. Это будет способствовать разработке более эффективных методов лечения и улучшению результатов терапии.

Таким образом, результаты диссертации имеют важное практическое значение для улучшения диагностики, прогноза и лечения ALK+ АККЛ у детей, и могут быть использованы для разработки новых протоколов лечения и улучшения результатов терапии. Это может включать в себя разработку новых методов диагностики, лечения и наблюдения, а также улучшение существующих подходов. В конечном итоге, это приведет к улучшению результатов лечения и качества жизни пациентов с ALK+ АККЛ.

Структура и объем диссертации

Диссертация состоит из введения, основной части и заключения.

Введение состоит из актуальности, формулировки цели и задач исследования, научной новизны и значимости работы, а также из положений выносимых на защиту, степени достоверности результатов, апробации и внедрения результатов, указанием на количество опубликованных работ (в том числе, в изданиях, рекомендованных ВАК).

Основная часть диссертации состоит из обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов исследования и их обсуждения. Заключение состоит из обобщения полученных результатов (выводов и практических рекомендаций).

Диссертация изложена на 131 странице машинописного текста, содержит 46 рисунков и 17 таблиц. Библиографический список состоит из 166 литературных источников (из которых 5 отечественные и 161 зарубежная публикация).

Публикации

По теме диссертации было опубликовано 8 печатных работ, в том числе 6 в журналах, входящих в Перечень рецензируемых научных изданий Высшей аттестационной комиссии при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации.

Рекомендации по практическому использованию результатов диссертационной работы

Основные положения работы представляют интерес как для клинической, так и образовательной работы. Полученные данные могут быть использованы для совершенствования диагностики и лечения ALK-позитивной анапластической крупноклеточной лимфомы у детей, а также для разработки новых прогностических моделей и дальнейших клинических исследований эффективности таргетной терапии. Результаты диссертационной работы могут быть рекомендованы для рутинного

применения во всех лечебных учреждениях, осуществляющих диагностику и лечение лимфопролиферативных заболеваний у детей.

Недостатки по содержанию и оформлению работы

Работа заслуживает положительной оценки. Замечаний по определенным автором цели и задачам, выбранным методам и материалам исследования, полученным результатам, а также сформулированным положениям и выводам, нет.

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, является завершенной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных соискателем исследований решена актуальная научная задача, имеющая существенное значение для отечественной гематологии и патологической анатомии: определены клиничко-морфологические и молекулярно-генетические особенности ALK-позитивной анапластической крупноклеточной лимфомы у детей.

По своей актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов диссертационная работа «Прогностическое значение различных морфологических типов и вариантов ALK-позитивной анапластической крупноклеточной лимфомы у детей» полностью соответствует требованиям пунктов 9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 года №842 (со всеми изменениями и дополнениями в последующих редакциях), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук а ее автор, Абрамов Дмитрий Сергеевич, заслуживает присуждения ученой

степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.28. Гематология и переливание крови и 3.3.2. Патологическая анатомия.

Отзыв обсужден и одобрен на совместном заседании кафедры факультетской хирургии с клиникой лечебного факультета Института медицинского образования Центра Алмазова и НИЛ патоморфологии нервной системы Российского научно-исследовательского нейрохирургического института имени профессора А.Л. Поленова (филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации). Протокол № 3/23-25 от 15 ноября 2024г.

Заведующая отделением химиотерапии онкогематологических заболеваний и ТКМ для детей, врач детский онколог, гематолог, доцент кафедры факультетской хирургии с клиникой ИМО ФГБУ, заведующая НИЛ детской нейроиммуноонкологии НЦМУ «Центр Персонализированной медицины» к.м.н., доцент

Юлия Валерьевна Диникина

Заведующая НИЛ патоморфологии нервной системы РНХИ им. проф. А.Л. Поленова – филиала Центра Алмазова, заведующая референс-центром иммуногистохимических, патоморфологических и лучевых методов исследований онкологических заболеваний, д.м.н.

Юлия Михайловна Забродская

Подписи доктора медицинских наук Забродской Юлии Михайловны и кандидата медицинских наук, доцента Диникиной Юлии Валерьевны заверяю:

Ученый секретарь
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России
д.м.н., профессор



Александр Олегович Недошивин

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д.2.
тел. 8 (812) 702-37-30
E-mail: fmrc@almazovcentre.ru

В диссертационный совет 21.1.025.01

на базе Федерального государственного бюджетного учреждения
«Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии,
онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства
здравоохранения Российской Федерации

СВЕДЕНИЯ О ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

по диссертации Абрамова Дмитрий Сергеевича на тему: «Прогностическое значение различных морфологических типов и вариантов ALK-позитивной анапластической крупноклеточной лимфомы у детей» по специальностям: 3.1.28. Гематология и переливание крови и 3.3.2. Патологическая анатомия.

Полное и сокращенное название ведущей организации	Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России)
Фамилия Имя Отчество, ученая степень, ученое звание руководителя ведущей организации	Шляхто Евгений Владимирович Генеральный директор доктор медицинских наук, профессор, академик РАН
Фамилия Имя Отчество лица, утверждающий отзыв ведущей организации	Конради Александра Олеговна Заместитель генерального директора по научной работе ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России доктор медицинских наук, профессор, академик РАН
Фамилия Имя Отчество, ученая степень, ученое звание сотрудника, составившего отзыв ведущей организации	Диникина Юлия Валерьевна Заведующая отделением химиотерапии онкогематологических заболеваний и ТКМ для детей, доцент кафедры факультетской хирургии с клиникой ИМО ФГБУ, заведующая НИЛ детской нейроиммуноонкологии НЦМУ «Центр Персонализированной медицины»

	<p>ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России</p> <p>кандидат медицинских наук, доцент</p> <p>Забродская Юлия Михайловна</p> <p>Заведующая НИЛ патоморфологии нервной системы РНХИ им. проф. А.Л. Поленова – филиала Центра Алмазова, заведующая референс-центром иммуногистохимических, патоморфологических и лучевых методов исследований онкологических заболеваний, доктор медицинских наук</p>
<p>Список основных публикаций работников ведущей организации по теме диссертации в рецензируемых научных изданиях за последние 5 лет</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Ю.В. Диникина, М.Б. Белогурова. Возможности персонификации терапии в детской онкологии. Российский журнал детской гематологии и онкологии. Т.8, №4. – Москва. – 2021. – С. 71-80. 2. Ю.В. Диникина, Д.А. Моргачева, Ю.К. Тошина, М.Б. Белогурова. Роль микробиома в патогенезе инфекционного и иммунологического повреждения желудочно-кишечного тракта у детей с онкогематологическими заболеваниями. Онкогематология. Т.16, №2.- Москва.- 2021г.- С. 86-93. 3. Ю.В. Диникина, Ю.К. Тошина, М.Б. Белогурова. Диагностическое значение прокальцитонина у детей с инфекционными осложнениями в период постцитостатической нейтропении: данные одного центра и обзор литературы. Онкогематология. Т.15, №1.- Москва. – 2020г. – С. 65-72. 4. Ю.В. Диникина, М.Б. Белогурова, И.Е. Говоров, З.Х. Гамзатова, Т.М. Первунина, Э.В. Комличенко. Криоконсервация ткани яичника у девочек с онкологической патологией: мультидисциплинарная программа. Российский журнал детской гематологии и онкологии. Т.6, №3. – Москва. – 2019. – С. 59-67.

	<p>5. Деев Р.В., Забродская Ю.М. Патологическая анатомия Нарушений метаболизма (дистрофии). Учебное пособие/ Санкт-Петербург, 2023г.</p> <p>6. Ю.В. Диникина, Имянитов Е.Н., Белогурова М.Б., Никитина И.Л. Фармакогеномика в детской онкологии: возможности преодоления токсичности противоопухолевой терапии. Лечащий врач. 2023; Т.26, №12. – Москва. – С. 50-56.</p> <p>7. О.М.Воробьева, Д.А. Ситовская, О.Ю. Размологова, Т.В. Жукова, С.Н. Рябцева, Ю.М. Забродская. Сравнительный анализ прецизионности различных методик подсчета пролиферативной активности (Ki67) в глиобластомах с учетом их гетерогенности. Российский нейрохирургический журнал им. проф. А. Л. Поленова. 2022; 14(2):37–43.</p> <p>8. Ю.В. Диникина, Е.Н. Имянитов, Е.Н. Суспицын, О.Г. Желудкова, М.Б. Белогурова, И.Л. Никитина. Клинические аспекты молекулярно-генетического тестирования в детской онкологии. Медицинский совет. 2023; Т.17, №22. – Москва. – С. 122-128.</p> <p>9. Е.С. Лыгина, Е.А. Андреева, М.А. Русина, Ю.В. Диникина. Анализ осложнений острых лейкозов у детей в дебюте заболевания и во время индукционной химиотерапии. Онкогематология. – 2023; Т. – 18. – №4. – С. 213-224.</p> <p>10. Олюшин В.Е., Кияшко С.С., Маслова Л.Н., Иванова Н.Е., Забродская Ю.М., и др. Токсоплазмоз головного мозга при ВИЧ-инфекции: неврологические и нейрохирургические проблемы. Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. – 2017; №8. - С. 61-75.</p>
Адрес организации	197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д.2
Телефон	+7 (812) 702-37-30
Адрес электронной почты	fmrc@almazovcentre.ru
Адрес официального	http://www.almazovcentre.ru/

сайта в сети «Интернет»

Ведущая организация подтверждает, что соискатель не является ее сотрудником и не имеет научных работ по теме диссертации, подготовленных на базе ведущей организации или в соавторстве с ее сотрудниками.

Ученый секретарь
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России
д.м.н., профессор



Александр Олегович Недошивин