

УТВЕРЖДАЮ:

Генеральный директор ФГБУ
«НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия
Рогачева» Минздрава России
Доктор медицинских наук,
профессор

Грачев Н.С.



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

” август 2024 г.

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

Диссертация на тему: «Прогностическое значение различных морфологических типов и вариантов АЛК-позитивной анапластической крупноклеточной лимфомы у детей» выполнена в отделении патологической анатомии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Абрамов Дмитрий Сергеевич, 1981 года рождения, в 2004 году окончил ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, педиатрический факультет. С 2004 по 2006 гг. проходил обучение в ординатуре по специальности «Патологическая анатомия» в ФГАОУ ВО «Российский Национальный Исследовательский Медицинский

Университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации на кафедре патологической анатомии лечебного факультета.

Удостоверение о сдаче кандидатских экзаменов выдано в 2023 году в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

В период подготовки диссертации соискатель Абрамов Дмитрий Сергеевич был прикреплен к кафедре гематологии и клеточных технологий, работал и по настоящее время работает в отделении патологической анатомии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации врачом-патологоанатомом.

Научные руководители:

Мякова Наталья Валериевна, доктор медицинских наук, заместитель главного врача по лечебной работе ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Коновалов Дмитрий Михайлович, кандидат медицинских наук, заведующий патологоанатомическим отделением ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

По итогам обсуждения принято следующее заключение:

- Актуальность темы исследования:** ALK-позитивная анапластическая крупноклеточная лимфома (АККЛ) представляет собой редкий вариант Т-клеточной лимфомы, составляющей 10-15% всех детских неходжкинских лимфом [Swerdlow SH et al., 2017]. Заболевание характеризуется молекулярной изменчивостью гена анапластической лимфомкиназы (ALK), расположенного на коротком плече хромосомы 2p23, что ведет к формированию химерного белка p80. Этот белок выявляется с помощью иммуногистохимических методов, используя антитела ALK или CD246 [Swerdlow SH et al., 2017; Turner SD, 2017]. Клетка происхождения данной лимфомы остается в значительной степени неизвестной, хотя считается, что опухоль развивается из ранних тимоцитов до перестройки гена рецептора Т-клеток [Turner SD, 2017; Thompson MA et al.,

2005]. Несмотря на общую иммунопрофильную и генетическую однородность, АККЛ демонстрирует морфологическое разнообразие, что позволяет классифицировать её на различные морфологические типы и варианты [Swerdlow SH et al., 2017; Turner SD, 2017; Woessmann W et al., 2011]. Наиболее распространен общий тип, для которого характерна классическая анапластическая цитология клеток лимфомы. Редкие типы включают несколько вариантов, отличающихся размером опухолевых клеток и реактивной средой: гистиоцитарный вариант, характеризующийся преобладанием гистиоцитов; мелкоклеточный вариант, где размеры опухолевых клеток не превышают размеры нормальных лимфоцитов; и смешанный вариант, где в исследуемой ткани присутствуют два или более морфологических варианта/типа [Turner SD, 2017; Woessmann W et al., 2011]. Редкие варианты опухолей зачастую вызывают диагностические затруднения и обычно определяются методом исключения [Turner SD, 2017; Abramov D et al., 2013]. Корректное диагностирование возможно только с использованием иммуногистохимического анализа. Опухолевые клетки постоянно экспрессируют ALK, CD30, содержат цитотоксические гранулы GranzymeB, TIA, Perforin и проявляют вариабельную экспрессию T-клеточных маркеров CD5, CD4, CD8, CD3, а также диагностических антител EMA, MUM1, CD43 [Pileri SA et al., 1997; Bonzheim I et al., 2004; Jaffe ES, 2001]. Пациенты с ALK-позитивной АККЛ имеют благоприятный прогноз, с пятилетней общей выживаемостью до 70%. Однако вероятность рецидива в первые два года после химиотерапии достигает 30% [Kadin ME, 1994; Krivolapov YA., Leenman EE., 2006; Alexander S et al., 2014]. За последние десятилетия было разработано несколько протоколов лечения ALK-позитивной АККЛ, но они не показали значимых различий в общей и бессобытийной выживаемости [Amin AD et al., 2015; Cederleuf H et al., 2017]. Введение терапевтических режимов с таргетными препаратами требует разработки единой системы стратификации рисков, включающей морфологические типы, как это отражено в протоколе ALCL-2016 [Cederleuf H et al., 2017]. Насколько нам известно, в Российской Федерации исследования факторов риска при ALK-позитивной АККЛ не проводились. Традиционное деление ALK-позитивной АККЛ на общие и редкие морфологические типы не

предоставляет информации о прогностическом значении отдельных морфологических вариантов ALK-позитивной АККЛ, включенных в редкие типы, что может иметь значение для выбора терапии.

2. Конкретное личное участие автора в получении результатов, изложенных в диссертации: Абрамов Д.С. непосредственно участвовал в постановке целей, задач и методов исследования, сборе данных и систематизации полученных результатов. Он лично проводил морфологический анализ опухолей, оценивал результаты иммуногистохимических исследований, анализировал полученные данные, работал с литературными источниками и выполнял статистическую обработку данных. Автореферат и научные публикации отражают основное содержание работы.

3. Степень достоверности и новизны научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, и их практическая значимость: обоснованность и достоверность полученных результатов обеспечивается репрезентативностью выборки включенных в исследование больных, использованными современными методами статистического анализа и выбором адекватных критериев анализа. Достоверность полученных результатов также подтверждается публикациями в рецензируемых научных изданиях.

Научная новизна. Впервые в России на базе референс-центра проанализированы морфологические признаки ALK-позитивной АККЛ на большой группе пациентов детского возраста. Впервые исследована клинико-морфологическая корреляция морфологических типов и вариантов ALK-позитивной АККЛ у детей. Кроме того, проведен мультифакторный анализ клинических и морфологических характеристик ALK-позитивной АККЛ для определения прогностических групп.

Практическая значимость. Проведенное исследование значительно расширило наши знания о морфологических типах и вариантах ALK-позитивной АККЛ у детей. На основе полученных результатов были разработаны рекомендации, внедрение которых позволит повысить точность диагностики ALK-позитивной АККЛ, улучшить прогностическую ценность стратификации на морфологические типы и варианты, а также оптимизировать использование таргетной терапии в случаях опухолей с неблагоприятным прогнозом. Ожидается, что это приведет к снижению частоты рецидивов и рефрактерности заболевания.

Важным выводом исследования стало подтверждение значимости морфологической диагностики на уровне световой микроскопии при АЛК-позитивной АККЛ. Полученные данные указывают на то, что этот метод может стать эффективным инструментом для выделения групп пациентов, нуждающихся в наиболее интенсивном лечении, включая применение таргетных препаратов - низкомолекулярных ингибиторов рецептора тирозинкиназы.

Публикации по теме диссертации.

По теме диссертации было опубликовано 8 печатных работ, в том числе 6 работ в изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Российской Федерации по специальностям 3.1.28. – гематология и переливание крови; 3.3.2 – патологическая анатомия.

1. Dmitriy Abramov, Ilse Oschlies, Dmitriy Konovalov, et al. Intratumoral heterogeneity in anaplastic large cell lymphoma of non-common subtype // *J Hematopathol.* - 2012. - Т.5. - С. 109–116; <https://doi.org/10.1007/s12308-011-0136-2>.
2. Dmitriy Abramov, Ilse Oschlies, Martin Zimmermann, Dmitriy Konovalov, Christine Damm-Welk, Wilhelm Wössmann, Wolfram Klapper. Expression of CD8 is associated with non-common type morphology and outcome in pediatric anaplastic lymphoma kinase-positive anaplastic large cell lymphoma // *Haematologica.* - 2013. - Т.98. - №10 - С. 1547-1553; <https://doi.org/10.3324/haematol.2013.085837>.
3. Мякова Н.В., Абрамов Д.С., Абугова Ю.Г., Дьяконова Ю.Ю., Смирнова Н.В., Фоминых В.В., Коновалов Д.М. Редкий случай АЛК-негативной анапластической крупноклеточной лимфомы с экстранодальным поражением // *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии.* - 2014. - Т.13. - №2 - С. 57-62.
4. Абрамов Д.С., Мякова Н.В. АЛК-позитивная анапластическая крупноклеточная лимфома: диагностика, клинические проявления, лечение // *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии.* - 2015. - Т.14. - №2 - С. 12-19. <https://doi.org/10.24287/1726-1708-2015-14-2-12-19>.
5. Чернышова Е.В., Абрамов Д.С., Коновалов Д.М., Ларин С.С., Мякова Н.В. Молекулярно-биологические характеристики АЛК-позитивной

- анапластической крупноклеточной лимфомы // Онкогематология. - 2016. - Т.11. - №4 - С. 25-31. <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2016-11-4-25-31>
6. Шелихова Л.Н., Фоминых В.В., Абрамов Д.С., Мякова Н.В., Масчан М.А., Масчан А.А. Применение кризотиниба при рефрактерных формах ALK-позитивных лимфом // Терапевтический архив. - 2017. - Т.89. - №7 - С. 51-56.
 7. Абрамов Д.С., Федорова А.С., Волчков Е.В., Мякова Н.В., Коновалов Д.М. Современные представления об этиологии и патогенезе ALK-позитивной анапластической крупноклеточной лимфомы // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. - 2024. - Т.23. - №1 - С. 180-191. <https://doi.org/10.24287/1726-1708-2024-23-1-180-191>.
 8. Абрамов Д.С., Федорова А.С., Тузова Е.А., Мякова Н.В., Коновалов Д.М. ALK-позитивная анапластическая крупноклеточная лимфома с поражением придаточных пазух носа: два клинических наблюдения и обзор литературы // Архив патологии. - 2024. - Т.86. - №4 - С. 42-47.

Результаты диссертационной работы доложены на школе-семинаре по диагностике и лечению злокачественных лимфом у детей 27-28 октября 2022г., на ежегодном форуме «Московского регионального общества онкопатологов и онкогенетиков» 20-21 октября 2023г.

Соответствие содержания диссертации специальности: по тематике, методам исследования, предложенным новым научным положениям, диссертация соответствует следующим пунктам паспорта специальности «гематология и переливание крови» (3.1.28.):

П.3 – «Исследования по изучению этиопатогенетических механизмов становления и развития наследственных и приобретенных болезней системы крови, основанных на достижениях естественных и фундаментальных наук (морфологии, молекулярной и клеточной биологии, генетики, иммунологии, биохимии и других), в том числе экспериментальных.»

П.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. Диагностика, типология и терапия психических и личностных расстройств, формирующихся у пациентов с заболеваниями системы крови. Исследование психологии и патопсихологии пациента с заболеванием системы крови методами медицинской психологии.»

П.6 – «Изучение показаний, эффективности и механизмов терапии болезней системы крови; совершенствование тактики и стратегии терапии, в том числе с применением методов гравитационной хирургии, профилактики болезней системы крови, медико-социальной реабилитации больных; разработка новых лечебных препаратов с использованием методов клинической фармакологии, биоинженерии, клеточной терапии.»

По тематике, методам исследования, предложенным новым научным положениям, диссертация соответствует следующим пунктам паспорта специальности «Патологическая анатомия (3.3.2):

П.2 – «Научный анализ патологических процессов, лежащих в основе заболевания, прижизненная диагностика и прогнозная оценка болезней на основе исследований биопсийных материалов»

П.5 – «Совершенствование клинико-морфологических классификаций болезней с их симптомами и синдромами, определяемыми спецификой этиологических факторов. Разработка теории диагноза»

П.6 – «Разработка и совершенствование теоретических, методических и организационных принципов прижизненного и посмертного патологоанатомических исследований с позиций запросов общественного здравоохранения и медицинской практики»

Автореферат отражает основное содержание работы.

Диссертация Абрамова Дмитрия Сергеевича представляет собой завершённую научно-квалификационную работу, в которой, на основании выполненных на высоком уровне исследований, проведено комплексное изучение 129 случаев ALK+ ALCL, диагностированных в период с мая 2011 года по октябрь 2023 года. В своей работе Дмитрий Сергеевич детально сравнивает два протокола лечения: стандартный и

протокол ALCL2016, анализируя их эффективность и влияющие на выживаемость факторы.

В результате проведенного исследования выявлено, что оба протокола лечения имеют разную степень эффективности. Протокол ALCL2016 демонстрирует значительное улучшение показателей общей выживаемости и безрецидивной выживаемости по сравнению со стандартным протоколом, особенно среди пациентов с редкими морфологическими типами анапластической крупноклеточной лимфомы. Данное исследование подчеркивает значимость своевременного и точного применения протоколов лечения, что существенно влияет на исход заболевания.

Анализ морфологических компонентов опухолей показал, что определенные морфологические характеристики могут ассоциироваться с лучшими показателями выживаемости у пациентов. Так, наличие мелкоклеточного компонента оказывало отрицательное влияние на показатели общей выживаемости и безрецидивной выживаемости при использовании стандартного протокола, тогда как применение протокола ALCL2016 нивелировало эти различия.

Исходя из полученных данных, Дмитрий Сергеевич предложил внедрение протокола ALCL2016 в клиническую практику в качестве основного подхода к лечению пациентов с ALK+ ALCL. Этот шаг, согласно результатам исследования, может значительно улучшить показатели выживаемости пациентов.

Таким образом, проведенное исследование Абрамова Дмитрия Сергеевича значительно углубило понимание факторов, влияющих на исходы лечения пациентов с ALK+ ALCL, и продемонстрировало важность выбора эффективного протокола лечения. Полученные результаты могут служить основой для дальнейших научных исследований и разработки клинических рекомендаций по лечению данной нозологической формы. Научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные автором, теоретически обоснованы, представленные в работе результаты оригинальны, достоверны и научно обоснованы.

Диссертация Абрамова Дмитрия Сергеевича на тему «Прогностическое значение различных морфологических типов и вариантов ALK-позитивной анапластической крупноклеточной лимфомы у детей» по совокупности актуальности представленной работы, научной и практической значимости, объему приведенных исследований и качеству использованных современных методов статистического анализа, объему

