

## ОТЗЫВ ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, заведующей межокружным гематологическим центром – врача гематолога Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка» Департамента здравоохранения города Москвы», Черновой Натальи Геннадьевны на диссертационную работу Волковой Анастасии Сергеевны «Сравнительная оценка эффективности стандартной и иммуноориентированной терапии анапластической крупноклеточной лимфомы у детей», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия

### Актуальность темы диссертации

Анапластическая крупноклеточная лимфома (АККЛ) составляет 10–15% от всех неходжкинских лимфом (НХЛ) у детей и подростков. Частота встречаемости составляет 1,2 случая на 1000000 детей в возрасте младше 15 лет. Согласно классификации опухолей кроветворной и лимфоидной тканей WHO, выделяют ALK-позитивную, ALK-негативную АККЛ, первичную кожную форму АККЛ и АККЛ, ассоциированную с имплантом молочной железы. У детей приблизительно в 95% случаев наблюдается АККЛ, ALK-позитивный вариант с первичным поражением лимфоузлов.

В настоящее время отсутствуют единые подходы к терапии АККЛ у детей: в реальной клинической практике применяются как пролонгированные протоколы с непрерывным противоопухолевым воздействием, так и «блоковые» программы. Эффективность вышеуказанных подходов ограничивается достижением приблизительно в 80% случаев длительных полных ремиссий. Приблизительно у 20% пациентов отмечается первично-рефрактерное или рецидивное течение заболевания.

В настоящее время иммунологические характеристики опухоли не влияют на выбор химиотерапевтической программы. В связи с этим, изучение

клинических, иммуногистохимических данных, является важной и актуальной научно-практической задачей.

### **Научная новизна**

По данным проведенного исследования, впервые в Российской Федерации на большой выборке были описаны клинические и морфоиммунологические характеристики АККЛ у детей. В рамках исследования был предложен и апробирован иммуноориентированный (АККЛ НИИ ДОиГ 2003) протокол лечения, основанный на вариабельности экспрессии Т-клеточных маркеров при АККЛ. Выполнен сравнительный анализ эффективности стандартного (NHL-BFM 95) и иммуноориентированного (АККЛ НИИ ДОиГ 2003) протоколов лечения, были оценены влияние клинических и морфоиммунологических параметров на показатели общей (ОВ), бессобытийной (БСВ) и безрецидивной (БРВ) выживаемости. В работе были продемонстрированы высокие показатели ОВ, БСВ и БРВ в группе пациентов, получивших лечение по иммуноориентированной программе. Научная новизна и практическая значимость полученных результатов не вызывают сомнений.

### **Обоснованность и достоверность полученных результатов, выводов и практических рекомендаций**

Большая выборка (100 пациентов), а также длительный период наблюдения с медианой 104 месяца обеспечили достоверность полученных результатов диссертационного исследования. В ходе диссертационной работы Волковой А.С. были использованы современные статистические методики обработки данных. Результаты, полученные диссертантом, представлены в 2 научных статьях, опубликованных в журналах, рекомендованных ВАК. На основании полученных данных сформулированы выводы, разработаны практические рекомендации.

### **Оценка структуры и содержания диссертации**

Диссертация Волковой А.С. написана в традиционном стиле на 115 страницах машинописного текста, иллюстрирована 16 таблицами и 20 рисунками. Состоит из введения, 5 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций,

списка сокращений и условных обозначений, списка литературы, который включает 106 литературных источников, приложения.

Во **введении** автор подробно обосновывает актуальность темы и степень разработанности проблемы, описывает научную новизну, теоретическую и практическую значимость работы, формулирует цель и задачи исследования, определяет положения, выносимые на защиту.

В **литературном обзоре (Глава 1)** подробно представлены клинические, морфоиммунологические и цитогенетические особенности АККЛ у детей. Описана эволюция представлений о АККЛ, начиная с первого упоминания H.Stein в 1985 году до сегодняшних дней. Проанализированы терапевтические подходы и основные результаты лечения анапластической крупноклеточной лимфомы у детей. Показано, что, несмотря на длительный, более чем 30-летний период с момента первого описания АККЛ в литературе, использование различных протоколов лечения, «золотой стандарт» терапии не разработан. Один из подразделов обзора содержит информацию о факторах риска, предлагаемых различными исследовательскими группами. В конце обзора автор отмечает, что, несмотря на имеющиеся знания о прогностически неблагоприятном значении экспрессии Т-клеточных маркеров, в настоящее время в реальной клинической практике отсутствуют дифференцированные программы терапии, адаптированные к характеристикам опухолевого клона и спектру экспрессируемых антигенов.

В **главе 2 «Материалы и методы»** представлены критерии включения пациентов в исследование, автором подробно описан план проводившегося обследования больных, используемые лабораторно-инструментальные методы диагностики. Автор подробно описывает примененные протоколы противоопухолевого лечения, акцентирует внимание на их принципиальном различии.

**Третья глава, четвертая и пятая глава** содержат результаты проведенного исследования, вероятно для удобства восприятия автор разделил их на отдельные главы. В третьей главе описаны клинико-иммунологические характеристики анапластической крупноклеточной лимфомы у детей, а также клинико-лабораторные параметры пациентов. Данная глава достаточно иллюстрирована фотоматериалом из собственного архива.

В четвертой главе представлены непосредственно результаты эффективности лечения АККЛ у детей по двум протоколам: по стандартному и иммуноориентированному (АККЛ НИИ ДОиГ 2003). Данная глава хорошо структурирована, иллюстрации и таблицы информативны, позволяют провести объективную оценку полученных результатов.

В этой главе продемонстрирован ключевой результат диссертационного исследования: были получены статистически значимые различия в ОВ, БСВ и БРВ пациентов в зависимости от экспрессии Т-линейных маркеров. Показатели ОВ, БСВ и БРВ были достоверно ниже при лечении по стандартному протоколу, чем по иммуноориентированному. Проведенный анализ данных показывает, что иммуноориентированный подход в лечении АККЛ позволяет достичь высоких показателей выживаемости, существенно снижая риск развития рефрактерности/рецидива опухоли.

В главе 5 автором проведен анализ токсичности по двум программам терапии. Токсичность проводимой терапии оценивалась в соответствии со шкалой токсичности NCI – CTCAE Version 5 (National Cancer Institute – Common Terminology Criteria for Adverse Events). При анализе токсичности наиболее часто отмечалось развитие гематологической токсичности III степени (100%), кожной I – III степени (>90%) и гастроинтестинальной токсичности I – III степени (>50%). Частота развития осложнений по двум протоколам была сопоставима. Таким образом, иммуноориентированный протокол обладал сопоставим профилем токсичности со стандартным – программой NHL-BFM 95.

Объем полученных результатов и проведенных статистических тестов является достаточным для формулирования и обоснования представленных выводов. Изложение обладает целостностью и завершенностью. Работа написана хорошим литературным языком. Полученные результаты диссертационного исследования представлены в 2 печатных работах, обе научные статьи опубликованы в ведущих российских изданиях, рекомендованных ВАК при Минобрнауки.

#### **Замечания по работе**

К содержанию работы не было принципиальных замечаний, имевшиеся замечания касались четкости, точности и последовательности изложения

результатов исследования, все они были приняты и исправлены в процессе совместного обсуждения работы.

Сделанные по ходу рецензии замечания не являются принципиальными и не снижают научно-практической ценности работы, проведенной Волковой А.С.

### **Научно-практическая значимость и внедрение результатов исследования**

Результаты диссертационного исследования позволили Волковой А.С. сформулировать практические рекомендации по диагностике и лечению анапластической крупноклеточной лимфомой у пациентов педиатрического профиля. Показана необходимость включения в стандартную диагностическую иммуногистохимическую панель при АККЛ Т-клеточные маркеры (CD2, CD3, CD4, CD5, CD7, CD8). Лечение пациентов с АККЛ должно быть риск-адаптированным и проводиться в соответствии с профилем экспрессии Т-линейных маркеров, с обязательным включением поддерживающей терапии винбластином. Полученные результаты диссертационного исследования внедрены в клиническую практику научно-исследовательского института детской онкологии и гематологии имени академика РАМН Л.А. Дурнова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

### **Заключение**

Диссертационная работа Волковой Анастасии Сергеевны «Сравнительная оценка эффективности стандартной и иммуноориентированной терапии анапластической крупноклеточной лимфомы у детей» является завершенной научно – квалификационной работой, имеющей важное значение в клинической онкологии для повышения качества, эффективности и безопасности терапии анапластической крупноклеточной лимфомы у детей. В диссертационной работе решена актуальная задача – оптимизация подходов к лечению АККЛ у детей на основе дифференцированного протокола лечения, что вносит существенный вклад в развитие современной практической персонализированной медицины.

Диссертационная работа Волковой Анастасии Сергеевны полностью соответствует требованиям пп. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней»,

утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013 г. (в редакции постановлений Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 г. № 335, от 20 марта 2021 года №426, от 11 сентября 2021 г. №1539, от 26 октября 2023 г. №1786, от 25 января 2024 г. №62), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

*Даю согласие на сбор, обработку, хранение и передачу персональных данных в диссертационный совет 21.1.032.01, созданный на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.*

### **Официальный оппонент**

доктор медицинских наук

(3.1.28. Гематология и переливание крови)

заведующий межкрупным гематологическим центром – врач гематолог

Государственного бюджетного учреждения города Москвы

«Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка»

Департамента здравоохранения города Москвы»

Чернова Наталья Геннадьевна

Подпись Черновой Натальи Геннадьевны заверяю:

Заведующий канцелярией

Разумовская Анна Алексеевна

«23» 04 2026г.



Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка» Департамента здравоохранения города Москвы»

108814, Москва, пос. Коммунарка, ул. Сосенский стан, д. 8.

Телефон: 8 (495) 744-07-03, mmcc@zdrav.mos.ru.