

## **Отзыв официального оппонента**

**доктора медицинских наук Капанова Камиля Данияловича 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 исследования**

В структуре заболеваемости детей неходжкинскими лимфомами анапластическая крупноклеточная лимфома (АККЛ) занимает третье место. Современная риск-адаптированная терапия позволяет достичь относительно удовлетворительных результатов при этом заболевании. Данные мировой литературы демонстрируют показатели многолетней общей выживаемости пациентов в пределах 80–85 %. Однако количество исследований, посвященных клинико-морфологическим особенностям АККЛ и выполненных на достаточно репрезентативном материале, в Российской Федерации невелико.

Несмотря на достигнутый прогресс, фактор биологической гетерогенности по-прежнему остается актуальным, влияет на клиническую неоднородность течения заболевания и на неудачи индукционной терапии. Группа пациентов высокого риска, с распространенными стадиями и прогностически неблагоприятными зонами опухолевого роста, характеризуется большей частотой рецидивов и рефрактерного течения. Но выявляемая клинико-инструментальными методами степень диссеминации опухоли не является единственным негативным прогностическим фактором при АККЛ. Данные литературы свидетельствуют о неблагоприятном влиянии на прогноз экспрессии Т-клеточных маркеров опухолевыми клетками. Тем не менее вопрос разработки протоколов дифференцированной терапии для различных иммунологических вариантов заболевания пока не решен, и совершенствование протоколов индукционного этапа при АККЛ в этом направлении представляется актуальным.

### **Научная новизна**

Научная новизна диссертационного исследования не вызывает сомнений. Впервые в России автором на значительном клиническом материале проведен сравнительный анализ эффективности стандартного протокола NHL-BFM 95 и дифференцированного, иммуноориентированного протокола АККЛ НИИ ДОиГ 2003 в индукционной терапии 100 детей с анапластической крупноклеточной лимфомой. Определены клинико-иммунологические особенности АККЛ, дана оценка прогностического значения экспрессии Т-клеточных маркеров,

стадии заболевания и принадлежности к группе высокого риска. Показано, что применение иммуноориентированного подхода позволяет нивелировать неблагоприятное прогностическое влияние экспрессии Т-клеточных маркеров и улучшить отдаленные результаты лечения. Отмечено улучшение показателей выживаемости в группах пациентов высокого риска с распространенными стадиями и экспрессией Т-клеточных маркеров, получивших терапию оригинальным протоколом. Продемонстрирован и приемлемый профиль токсичности дифференцированного, иммуноориентированного протокола АККЛ НИИ ДОиГ 2003 в сравнении с NHL-BFM 95. Практическая значимость полученных результатов соответствует современному вектору развития онкогематологии.

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

Диссертационная работа Волкой А. С. основана на статистически достаточном клиническом материале, автором проанализированы клинические, морфоиммунологические особенности и сравнительные результаты лечения АККЛ у детей. Объем материала и его качество являются достаточными для решения поставленных задач. Исследование выполнено в соответствии со стандартами проведения научных работ, что подтверждено актом проверки первичной документации. Результаты работы диссертанта представлены в 2 научных статьях, которые опубликованы в журналах, рекомендованных ВАК РФ. Уровень проведения исследования, анализа и изложения полученных данных обеспечивают достоверность результатов диссертационной работы.

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

Диссертационная работа Волковой А. С. демонстрирует и научно обосновывает улучшение результатов лечения детей с АККЛ за счет использования дифференцированного, иммуноориентированного протокола. Показано, что применение такого подхода позволяет достичь высоких показателей выживаемости даже у пациентов из группы высокого риска, в том числе с прогностически неблагоприятными локализациями опухолевого роста.

Практические рекомендации диссертационного исследования Волковой А. С. внедрены в клиническую практику НИИ детской онкологии и гематологии имени академика РАМН Л. А. Дурнова ФГБУ «НМИЦ онкологии им Н. Н. Блохина» Минздрава России, в педагогический процесс кафедры детской онкологии имени академика Л. А. Дурнова ФГБУ «НМИЦ онкологии им Н. Н. Блохина» Минздрава России.

## Структура и содержание диссертации

Диссертационная работа написана в традиционном стиле на 115 страницах машинописного текста и состоит из введения, пяти глав, заключения, выводов, списка сокращений, списка литературы и приложения. Работа иллюстрирована 20 рисунками и 16 таблицами.

Во введении автор излагает основные положения темы исследования, определяет степень ее разработанности, формулирует цель и задачи диссертации, научную новизну, теоретическую и практическую значимость, положения, выносимые на защиту, степень достоверности и апробацию результатов.

В первой главе «Обзор литературы» подробно представлены данные о эпидемиологических, клинических, морфологических, иммунологических и цитогенетических особенностях АККЛ, на основании анализа современных литературных источников. Особое внимание уделено факторам неблагоприятного прогноза, в качестве которых за более чем 40-летний период изучения АККЛ выделялись отдельные морфологические варианты заболевания, вовлечение медиастинальных лимфатических узлов, внутренних органов и кожи. Подчеркнуто стремление исследовательских групп определить варианты АККЛ, требующие интенсификации индукционной терапии. Автором глубоко проанализированы современные протоколы терапии АККЛ у детей, обозначены особенности каждого из терапевтических подходов.

Во второй главе «Материалы и методы обследования и лечения пациентов с анапластической крупноклеточной лимфомой» представлена общая характеристика пациентов, включенных в исследование. Автором показано, что по количеству пациентов, полу, возрасту и другим параметрам группы были сопоставимы. Автором представлены основные принципы обследования больных, подходы к стратификации на группы риска в соответствии с протоколами АККЛ НИИ ДОиГ 2003 и NHL-BFM 95. Подробно описаны режимы назначения цитостатических агентов в каждом протоколе, с акцентом на различия стандартного NHL-BFM 95 и иммуноориентированного АККЛ НИИ ДОиГ 2003. Оригинальный протокол АККЛ НИИ ДОиГ 2003 предполагал включение в состав блоков L-аспарагиназы при выявлении экспрессии T-линейных маркеров. Также в блоках вне зависимости от иммунологических особенностей опухоли винкристин был заменен на винбластин. Другая модификация состояла в назначении поддерживающей терапии винбластином в течение полугода после окончания интенсивного этапа лечения.

В главе подробно описаны принципы статистической обработки полученных данных, параметры анализа выживаемости пациентов.

В третьей главе «Клинико-иммунологические особенности анапластической крупноклеточной лимфомы у детей» приводятся характеристики АККЛ на основании данных двух сопоставимых групп больных. Показано, что наиболее часто заболевание встречалось у мальчиков подросткового возраста, диагностировалось на распространенных стадиях и характеризовалось вовлечением нодальных и экстранодальных зон. Более чем в 70 % случаев при проведении гистологического исследования был подтвержден классический (common) морфологический вариант заболевания, а экспрессия Т-клеточных маркеров встречалась в 43 % случаев.

В главе «Результаты программной полихимиотерапии по протоколам АККЛ НИИ ДООИГ 2003 и NHL-BFM 95 у больных анапластической крупноклеточной лимфомой» подробно представлены данные сравнительного анализа выживаемости двух групп больных в соответствии с программой лечения. Показано, что проведение лечения в соответствии с иммуноориентированным подходом позволило нивелировать негативное прогностическое влияние экспрессии Т-клеточных маркеров, группы высокого риска, распространенной (III, IV) стадии и достичь показателей общей, бессобытийной, безрецидивной выживаемости, превышающих 90 %.

Глава 5 «Оценка токсичности программ химиотерапии» посвящена сравнительному анализу развития токсических реакций в соответствии с группой риска. Показано, что частота развития осложнений при лечении по двум протоколам была сопоставима, за исключением 1 случая синдрома острого лизиса опухоли у больного, получавшего терапию по протоколу NHL-BFM 95. Наиболее часто у больных, вне зависимости от проводимой программы лечения, отмечались признаки кожной и гастроинтестинальной токсичности I–III степени, гематологической токсичности IV степени. Терапия по иммуноориентированному протоколу не сопровождалась более выраженной токсичностью по сравнению со стандартным протоколом NHL-BFM 95.

В «Заключении» автором обобщены полученные при проведении работы научные данные, сформулированы основные результаты.

«Выводы» и «Практические рекомендации» корректно описаны, обоснованы и логично вытекают из результатов собственных исследований. Выводы целиком отражают суть поставленных задач.

Полученные данные могут быть использованы в научно-практической работе профильных онкогематологических отделений федеральных и региональных клиник, а также в образовательной работе медицинских учреждений.

## Замечания по диссертационной работе

Существенных замечаний по диссертационной работе не выявлено.

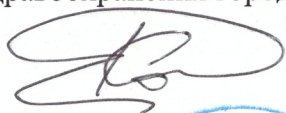
## Заключение

Диссертация Волковой Анастасии Сергеевны «Сравнительная оценка эффективности стандартной и иммуноориентированной терапии анапластической крупноклеточной лимфомы у детей» является актуальной, самостоятельной научно-квалификационной работой. Исследование выполнено на высоком научно-методологическом уровне, что способствовало решению важной научной задачи онкологии – улучшению показателей выживаемости больных АККЛ за счет разработки дифференцированного, иммуноориентированного подхода к терапии.

Диссертационная работа Волковой А. С. 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), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук. По результатам проведенной работы Волкова А. С. заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

Заведующий гематологическим отделением № 11 Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Московский многопрофильный научно-клинический центр им. С.П. Боткина» Департамента здравоохранения города Москвы

Доктор медицинских наук



Капланов Камиль Даниялович

«20» апреля 2026 года

Подпись д. м. н. Капанова К. Д. заверяю

Заместитель главного врача по кадрам



Брызгалова Н. А.

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Московский многопрофильный научно-клинический центр им. С.П. Боткина» Департамента здравоохранения города Москвы Адрес: 125284, Москва, 2-й Боткинский пр-д, 5

Телефон 8-499-490-03-03,

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

Официальный сайт:

<https://botkinmoscow.ru>