

## **ОТЗЫВ**

**ведущего научного сотрудника, врача-радиотерапевта  
ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, доктора  
медицинских наук Трофимовой Оксаны Петровны на автореферат диссертации  
Сидибе Нелли, «Химиолучевое лечение нодальных неходжкинских лимфом  
абдоминальной и тазовой локализации»,  
представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук  
по специальности 3.1.6 - Онкология, лучевая терапия**

Диссертационная работа Сидибе Н. посвящена актуальной проблеме выбора оптимальной тактики лечения больных индолентными и агрессивными нодальными неходжкинскими лимфомами абдоминальной и тазовой локализации.

Многочисленными исследованиями отечественных и зарубежных авторов показано, что первичная локализация лимфомы, наряду с другими факторами, должна учитываться при выборе персонифицированного плана лечения каждого конкретного больного [Виноградова Ю.Н., 2016; Ansneck S.M., 2016]. Среди нодальных лимфом наиболее подробно изучены медиастинальные лимфомы [Заводнова И.З., 2019]. Как следствие этого, программы лечения их наиболее эффективны, 5-летняя выживаемость больных лимфомами средостения достигает 90% [Dabrowska-Iwanicka A., 2014]. В сравнении с медиастинальными лимфомами, нодальные неходжкинские лимфомы абдоминальной и тазовой локализации изучены существенно меньше. В доступной литературе мы нашли лишь единичные публикации [Galunić-Bilić L., 2018; Liu X.-H., 2021], в которых рассматриваются методические аспекты облучения нодальных абдоминальных неходжкинских лимфом и на малых группах (20-25 больных) приводятся результаты химиолучевого лечения без сколь-либо детального их анализа. Обычно эти лимфомы рассматриваются вместе с другими локализациями лимфом при изучении отдельных морфологических вариантов [Pileri S., 2002].

Базовым методом лечения злокачественных неходжкинских лимфом является химиотерапия. Однако, несмотря на введение в практику новых интенсивных схем полихимиотерапии и иммунотерапии, у 45-76% больных агрессивными лимфомами развиваются рецидивы в местах исходного поражения [Roberts K. B., 2016], существенно ухудшающие прогноз больного, а наиболее распространенный морфологический вариант индолентной лимфомы (фолликулярная) признан неизлечимым ввиду неизбежного рецидивирования. [Нестерова Е.С., 2019].

Впервые на самом большом из представленных в доступной литературе контингенте первичных больных нодальными неходжкинскими лимфомами абдоминальной и тазовой локализации (208 больных) подробно изучены в сравнительном аспекте непосредственные и отдаленные результаты химиолучевого лечения и химиотерапии. Впервые, с использованием многофакторного регрессионного анализа разработаны прогностические модели выживаемости, позволяющие обосновать выбор программы лечения для каждого конкретного больного нодальной неходжкинской лимфомой абдоминальной или тазовой локализации путем сравнения 5-летних и 10-летних расчетных показателей общей и беспрогрессивной выживаемости его, в зависимости от программы лечения (химиолучевое лечение vs химиотерапия).

Цель представленного исследования – улучшение результатов лечения больных нодальными неходжкинскими лимфомами абдоминальной и тазовой локализации.

Проанализировав результаты лечения 208 больных, автором сделано заключение о том, что программа химиолучевого лечения первичных больных нодальными неходжкинскими лимфомами абдоминальной и тазовой локализации позволяет получить лучшие непосредственные и отдаленные результаты по сравнению с химиотерапией. Адьювантная лучевая терапия, применяемая в рамках программы химиолучевого лечения неходжкинских лимфом данной локализации, не вызывает тяжелых лучевых реакций (3 степени и выше) и не приводит к поздним лучевым повреждениям жизненно важных органов, ухудшающим качество жизни больного и влияющим на продолжительность его жизни. При лечении агрессивных лимфом, химиолучевая программа дает лучшие непосредственные результаты по сравнению с химиотерапией, статистически значимо увеличивая количество полных ремиссий в основной группе. Химиолучевая программа позволила статистически значимо повысить показатели 10-летней общей выживаемости (51,0% vs 17,2%, соответственно,  $p=0,003$ ), и 10- летней выживаемости без прогрессирования (58,7% vs 17,4%,  $p=0,0002$ ) у прогностически неблагоприятной группы пациентов с неполным эффектом индукционной химиотерапии. Улучшение отдаленных результатов в равной мере отмечено как при локальных, так и при распространенных стадиях заболевания. Химиолучевая программа лечения индолентных лимфом также дает лучшие непосредственные результаты по сравнению с химиотерапией, статистически значимо увеличивая количество полных ремиссий. Химиолучевая программа позволила статистически значимо повысить показатели 10-летней общей выживаемости (55,4% vs 21,0%,  $p=0,010$ ) и 10-летней выживаемости без прогрессирования (47,5% vs 12,2%,  $p=0,002$ ) в целом по группам, а также при распространенных стадиях заболевания (51,5% vs 16,0%,  $p=0,029$ ), (46,7% vs 10,0%,  $p=0,008$ ) и у пациентов с неполным эффектом индукционной химиотерапии (50,6% vs 12,7%,  $p=0,004$ ), и (52,0% vs 9,3%,  $p=0,005$ ), соответственно.

Программа химиолучевого лечения позволяет статистически значимо уменьшить общее количество рецидивов как агрессивных (31,2% vs 59,1%,  $p=0,007$ ), так и индолентных лимфом (50,8% vs 73,6%,  $p=0,012$ ) по сравнению с химиотерапией, за счет снижения числа локальных рецидивов (12,5% vs 45,4%,  $p=0,0005$ ) и (22,2% vs 62,2%,  $p=0,000$ ) соответственно. Статистически значимое снижение числа локальных рецидивов отмечено как при локальных, так и распространенных стадиях и агрессивных и индолентных лимфом.

Сидибе Н. разработала прогностическую модель общей выживаемости данной группы больных методом многофакторного регрессионного анализа из 7 факторов, а также прогностическая модель выживаемости без прогрессирования из 5 факторов позволяют выполнить индивидуальное прогнозирование выживаемости в зависимости от программы лечения. Предлагаемый алгоритм выбора персонализированной программы лечения для каждого первичного больного нодальными неходжкинскими лимфомами абдоминальной и тазовой локализации на основе прогностических моделей выживаемости реализуется по завершении I этапа лечения (химиотерапии) путем сравнения прогнозных количественных показателей 5-летней и 10-летней выживаемости данного больного при химиолучевом лечении и химиотерапии.

Выводы диссертации объективны, достоверны и полностью соответствуют главным итогам проведенного исследования. Опубликованные научные работы и автореферат достаточно полно отражают содержание диссертации. По материалам диссертации опубликовано 3 печатные работы в ведущих научных журналах, рекомендуемых Высшей Аттестационной Комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации для публикации материалов диссертаций на соискание ученой степени.

## **Заключение**

На основании рассмотрения автореферата можно сделать заключение, что диссертационная работа Сидибе Нелли на тему «Химиолучевое лечение нодальных неходжкинских лимфом абдоминальной и тазовой локализации», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.6 Онкология, лучевая терапия является самостоятельным завершенным научно-исследовательским трудом. По своей актуальности, объему выполненного исследования, научной новизне, практической значимости и представленным результатам диссертация полностью соответствует требованиям пп. 9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства №842 от 24 сентября 2013 года (в редакции от 11.09.2021 г. №1539), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор достоин присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевой терапии.

Ведущий научный сотрудник отделения радиотерапии

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

Доктор медицинских наук

О.Ч. Аслерло 2023 г.

Трофимова Оксана Петровна

Подпись Трофимовой Оксаны Петровны «заверяю»

Ученый секретарь

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

Кандидат медицинских наук



Курасова Ирина Юрьевна

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России)

адрес: 11552, г. Москва, Каширское шоссе 24

тел. +7 (499) 324-24-24.

E-mail: [info@ronc.ru](mailto:info@ronc.ru)

<https://www.ronc.ru/>

## ОТЗЫВ

на автореферат диссертационной работы Сидибе Нелли «Химиолучевое лечение нодальных неходжкинских лимфом абдоминальной и тазовой локализации», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.6. - онкология, лучевая терапия

Многолетняя клиническая практика свидетельствует, что химиотерапевтический метод лечения является одним из наиболее успешных при онкогематологических заболеваниях, в частности, лечении неходжкинских лимфом. Одной из основных проблем химиотерапии, даже при локальных стадиях заболевания остается высокая частота возникновения рецидивов, в том числе локальных в исходных очагах поражения. Лучшим методом, позволяющим уменьшить вероятность их возникновения после проведения индукционной химиотерапии, признана консолидирующая ремиссию лучевая терапия. Химиолучевое лечение широко и успешно используется при различных локализациях неходжкинских лимфом, однако, детальное исследование эффективности указанного метода лечения первичных нодальных неходжкинских лимфом абдоминальной и тазовой локализации до настоящего времени не проведено.

Диссертационная работа Силибе Н., посвящена оценке результатов лечения нодальных неходжкинских лимфом абдоминальной и тазовой локализации, что является достаточно актуальной проблемой

В работе проведен сравнительный анализ непосредственных и отдаленных результатов лечения двух групп больных, в одной из которых пациенты получали химиолучевое лечение, во второй – только химиотерапевтическое. Впервые такой анализ выполнен не только в группах больных с индолентными и агрессивными лимфомами в целом, но и в подгруппах больных с идентичными, клинически значимыми, параметрами.

Автором показано значимое увеличение эффективности химиолучевого лечения неходжкинских лимфом абдоминальной и тазовой

локализации, в отношении как непосредственных, так и отдаленных результатов, в сравнении с химиотерапевтическими методами лечения. Установлено, что у больных агрессивными лимфомами химиолучевое лечение приводит более чем 3х-кратному увеличению 10-летней общей и беспрогрессивной выживаемости. Аналогичные результаты получены и в группе индолентных лимфом при распространенных стадиях заболевания и у пациентов, не достигших полной ремиссии после химиотерапевтического лечения. Программа химиолучевого лечения химиотерапевтическое лечение позволяет статистически достоверно уменьшить количество рецидивов у больных обеих групп.

На основании проведенного автором регрессионного анализа разработана прогностическая модель общей и беспрогрессивной выживаемости больных неходжкинскими лимфомами абдоминальной и тазовой локализации выявлены неблагоприятные факторы для ее достижимости. Автором получены данные о большей эффективности химиолучевого лечения при включении ритуксимаба в программу химиоиммунотерапии, предложен алгоритм выбора персонализированной программы лечения для первичных больных неходжкинскими лимфомами абдоминальной и тазовой локализации. По мнению автора, результаты проведенного исследования свидетельствуют об ошибочности тенденции уменьшения роли лучевой терапии в лечении неходжкинских лимфом, присутствующей в ряде публикаций. а напротив, предоставляет информацию о целесообразности проведения химиолучевого лечения при генерализованных неходжкинских лимфомах.

Достоверность полученных результатов и обоснованность выводов диссертационной работы Сидибе Н. не вызывает сомнений. Замечаний по выбранным статистическим методам, использованным при обработке данных, нет.

По теме диссертации опубликованы 5 работ, из них 3 статьи в журналах рекомендованных ВАК, 1 тезисное сообщение, и 1 постер, в которых отражено основное содержание диссертации.

Автореферат изложен в соответствии с общепринятыми требованиями с использованием необходимого для понимания работы иллюстративного материала. Принципиальных замечаний к автору нет.

### Заключение

Диссертация Сидибе Нелли на тему: «Химиолучевое лечение нодальных неходжкинских лимфом абдоминальной и тазовой локализации», выполненная под руководством академика РАН, профессора Солодкого В.А., является завершенной самостоятельной научной работой, выполненной на высоком методическом уровне. в которой решена актуальная научная задача – улучшение результатов лечения нодальных неходжкинских лимфом абдоминальной и тазовой локализации методом, разработанного автором, персонализированного химиолучевого лечения.

Исследование, несомненно, является актуальным, имеет научную новизну и важное практическое значение.

Таким образом, представленный автореферат диссертационной работы соответствует требованию пунктов 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. №842 (с изменениями и дополнениями в редакции от 26 сентября 2022г.), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а сам автор Сидибе Нелли заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.6. - онкология, лучевая терапия.

Аналитик 1 категории отдела диагностики  
и лечения гематологических заболеваний

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России,  
доктор медицинских наук,  
Цыба Николай Николаевич



Подпись Цыбы Н.Н, заверяю

Ученый секретарь ФГБУ «НМИЦ гематологии»  
Минздрава России, кандидат медицинских наук,  
Джулакян Унан Левонович

«24» апреля 2023г.



Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

125167, Москва, Новый Зыковский проезд, дом 4  
E-mail: director@blood.ru

тел +7 (495) 612-21-23; факс +7 (495) 612-42-52

## **ОТЗЫВ**

*на автореферат диссертационной работы Сидибе Нелли «Химиолучевое лечение нодальных неходжкинских лимфом абдоминальной и тазовой локализации», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.6. – онкология, лучевая терапия*

Актуальность диссертационной работы Сидибе Нелли определяется неуклонной тенденцией к росту заболеваемости злокачественными лимфомами в России, и отсутствием существенного прогресса в эффективности лечения злокачественных лимфом за последние 10 лет, как в нашей стране, так и за рубежом. В начале нашего века наблюдался скачок роста результатов лечения злокачественных лимфом, обусловленный инновационной иммунотерапией ритуксимабом, однако затем сколь-либо заметных достижений не последовало, несмотря на появление все новых и все более дорогостоящих иммунных и таргетных препаратов. Данная работа посвящена поиску альтернативных путей повышения эффективности лечения неходжкинских лимфом, в частности, нодальных неходжкинских лимфом абдоминальной и тазовой локализации.

В работе получены новые научные данные по непосредственным и отдаленным результатам химиолучевого лечения нодальных неходжкинских лимфом абдоминальной и тазовой локализации. Автор доказала современными методами статистического анализа, что непосредственные и отдаленные результаты химиолучевого лечения этой группы неходжкинских лимфом существенно превышают эти же результаты химиотерапии. Особо следует отметить, что такая тенденция отмечена как при локальных, так и при распространенных стадиях лимфомы и не зависит от степени ее злокачественности. Из проведенного автором сравнительного количественного и качественного анализа рецидивов в сравниваемых группах следует несколько важных и в научном, и в практическом аспектах выводов:

а) и при локальных и, что еще более важно, при распространенных стадиях субдиафрагмальных нодальных лимфом локальный контроль зон исходного поражения имеет существенное значение для отдаленных результатов лечения;

б) полихимиотерапия даже в сочетании с инновационной иммунотерапией не обеспечивает требуемый уровень эрадикации массивных конгломератов пораженных лимфатических узлов брюшной полости и таза, наличествующих у большинства пациентов исследуемой группы;

в) локальное облучение первично пораженных групп лимфатических узлов не влияет на частоту генерализованных рецидивов и агрессивных и индолентных лимфом. Из этого следует, что миграция опухолевых лимфоцитов из первичного очага происходит главным образом до начала лечения и точками роста рецидивных опухолей являются предсуществовавшие субклинические очаги лимфомы, не излеченные проведенным лекарственным лечением.

Несомненное практическое значение имеет представленный автором и реально реализуемый на практике алгоритм выбора персональной программы лечения пациента с нодальной неходжкинской лимфомой брюшной полости или таза на основе оригинальных прогностических многофакторных моделей выживаемости его при химиотерапии и химиолучевом лечении.

В целом, по своей актуальности, научной новизне и практическому значению диссертационная работа Сидибе Нелли на тему: «Химиолучевое лечение нодальных неходжкинских лимфом абдоминальной и тазовой локализации» является завершенной научно-квалификационной работой, в которой на основании проведенных исследований содержится решение актуальной научной задачи – улучшение результатов лечения нодальных неходжкинских лимфом абдоминальной и тазовой локализации путем персонализированного дополнения химиотерапии консолидирующей ремиссию лучевой терапией.

Работа полностью соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ № 842 от 24 сентября 2013 года (с изменениями в редакции постановлений Правительства РФ № 335 от 21.04.2016г., № 748 от 02.08.2016г., №650 от 29.05.2017г., №1024 от 28.08.2017г., № 1168 от 10.10.2018г. и от 11 сентября 2021 № 1539), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор Сидибе Нелли заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.6. - онкология, лучевая терапия.

Заведующий отделением, ведущий научный сотрудник отделения клинической гематологии и иммунотерапии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского,  
доктор медицинских наук

Митина Т.А.

15.04.2023г.

подпись д.м.н. Митиной Т.А. заверяю

Ученый секретарь ГБУЗ МО  
МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского  
д.м.н., профессор

Берестень Н.Ф.



Контактные данные: Государственное бюджетное учреждение  
здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского»

Адрес: 129110, г. Москва, ул. Щепкина 61/2, корпус 1

Тел.: +7(499) 674 07 09. E-mail: moniki@monikiweb.ru

Сайт: <https://www.monikiweb.ru>