

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

**доктора медицинских наук, доцента Виноградовой Юлии Николаевны
на диссертационную работу Сидибе Нелли
«Химиолучевое лечение нодальных неходжкинских лимфом
абдоминальной и тазовой локализации», представленную на соискание
ученой степени кандидата медицинских наук
по специальности 3.1.6. - онкология, лучевая терапия**

Актуальность темы.

Заболеваемость злокачественными лимфомами в нашей стране неуклонно растет и в 2020 г. составила 19,01 на 100 тыс. населения, а прирост заболеваемости лимфопролиферативных заболеваний в России с 2010 по 2020 гг. составил 22,97% (Каприн А.Д. и соавт., 2021). Лучевая терапия на протяжении многих десятилетий XX века играла ведущую роль в лечении больных лимфомами, но в связи с бурным развитием лекарственного лечения ее роль становится все менее определенной во многих клинических ситуациях. Основным методом лечения большинства злокачественных лимфом в наше время является полихимиотерапия, дополняемая современными иммунными и таргетными препаратами. Несмотря на достигнутые успехи, эффективность ее ограничена, в первую очередь, опухолевой поликлональностью и неизбежной селекцией химиорезистентных клонов в процессе лечения. В основе поликлональности лежит нестабильность генома опухолевых клеток, а стохастическая вероятность появления химиорезистентных клонов зависит, в том числе, и от объема опухолевого очага. Поэтому полная или частичная химиорезистентность наиболее характерна для опухолевых конгломератов лимфатических узлов больших размеров в брюшной полости или полости таза, наличие которых является одной из типичных клинических особенностей нодальных неходжкинских лимфом абдоминальной и тазовой локализации. Известно, что даже при химиочувствительных опухолях достигнуть полной клинической ремиссии после (иммуно-)химиотерапии не всегда удается из-за лишь частичной регрессии отдельных опухолевых очагов. В данной

клинической ситуации возможен переход к химиотерапии II линии, но в ряде случаев более оправдано локальное облучение этих областей, располагающихся преимущественно в зонах исходного массивного поражения. Такая лечебная тактика доказала свою высокую эффективность при ранних стадиях лимфомы Ходжкина и некоторых видах экстранодальных неходжкинских лимфом. При этом приходится констатировать, что группа нодальных неходжкинских лимфом абдоминальной и тазовой локализации остается практически не изученной в плане эффективности химиолучевого лечения, что и обосновывает актуальность данного исследования как в научном, так и практическом плане.

Научная новизна исследования

Автором получены новые научные данные о непосредственных и отдаленных результатах химиолучевого лечения и (иммuno-)химиотерапии больных нодальными неходжкинскими лимфомами абдоминальной и тазовой локализации. Установлено, что у данной когорты пациентов химиолучевое лечение, по сравнению с лекарственным, более эффективно; получены значимое увеличение числа полных ремиссий, снижение локальных рецидивов в лимфатических узлах брюшной полости и таза, увеличение выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости. Автором разработаны инновационные прогностические модели выживаемости больных нодальными неходжкинскими лимфомами абдоминальной и тазовой локализации и представлен разработанный на их основе алгоритм, позволяющий объективизировать выбор персональной программы лечения (химиолучевое лечение или (иммuno-)химиотерапию) для больного нодальной неходжкинской лимфомой брюшной полости или таза.

Обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций, достоверность полученных результатов

Рассматриваемое диссертационное исследование выполнено на достаточном по объему контингенте больных (208 пациентов), длительность наблюдения за которыми позволила автору оценить не только 5-летнюю, но и 10-летнюю выживаемость в основной и контрольной группах, что является несомненным достоинством работы. Несмотря на ретроспективный анализ исследования, обусловленный редкостью рассматриваемой локализации неходжкинских лимфом, автором показана сопоставимость основной и контрольной групп по большинству клинически и прогностически значимых параметров, что также обеспечивает объективность и достоверность результатов их сравнения. Статистическая обработка первичных данных проведена параметрическими и непараметрическими методами, апробированными и принятыми в медицинских исследованиях. Совокупность представленных выше данных позволяет заключить, что полученные автором результаты достоверны, а основанные на них научные положения, выводы и рекомендации научно обоснованы.

Практическая значимость результатов исследования

Результаты, полученные в данном диссертационном исследовании, имеют важное практическое значение, поскольку еще раз убедительно показывают на примере нодальных неходжкинских лимфом брюшной полости и таза, что в настоящее время существенное улучшение результатов лечения неходжкинских лимфом может быть достигнуто путем сочетания индукционной (иммуно-)химиотерапии и консолидирующей ремиссию лучевой терапии при тех случаях, для которых эффективность такого сочетания подтверждена проведенными научными исследованиями. Внедрение результатов исследования не требуют сколь либо значимых экономических затрат, необходимо только постоянное взаимодействие онкологов-химиотерапевтов и радиационных онкологов, чему данная диссертационная работа несомненно будет способствовать.

Оценка содержания диссертации

Диссертация изложена в традиционной форме на 121 страницах машинописного текста, состоит из введения, трех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, содержащего 160 источников, из них 27 отечественных и 133 иностранных публикаций. Работа иллюстрирована 29 таблицами и 52 рисунками.

В главе «Введение» дано краткое аргументированное обоснование проведения диссертационного исследования. Четко сформулирована цель работы, для ее достижения выделены 5 конкретных задач, они сформулированы лаконично и грамотно.

Глава 1 «Обзор литературы» изложена на 19 страницах. Это органично сочетается с общим объемом диссертации. В ней описано хронологически меняющееся значение лучевой терапии в лечении злокачественных лимфом и ее взаимоотношение с химиотерапией в историческом аспекте, а также современное место лучевой терапии в лечении неходжкинских лимфом различных локализаций. Детально представлены современные научные данные по эффективности химиолучевого лечению нодальных и экстранодальных лимфом, в том числе достаточно полно представлены работы отечественных авторов. Обзор убедительно доказывает перспективность и совершенно недостаточную изученность вопросов химиолучевого лечения нодальных инфрадиафрагмальных неходжкинских лимфом и тем самым обосновывает актуальность планируемого исследования.

Глава 2 «Материалы и методы исследования» изложена на 14 страницах, содержит 3 раздела. В первом из них представлена подробная характеристика 208 первичных больных нодальными неходжкинскими лимфомами брюшной полости и таза, и это самая большая группа таких больных из описанных в литературе. В соответствие с целью исследования, они разделены на основную группу из 111 больных, которым проводилось химиолучевое лечение, и контрольную группу из 97 больных, которым проводилась только (иммуно-)химиотерапия. Учитывая ретроспективный характер исследования,

чрезвычайно важно было изучить сравнимость групп по основным параметрам, что и было сделано автором с помощью двустороннего Р-теста. Это позволило автору продемонстрировать, что по набору основных характеристик группы были сопоставимы. Во втором разделе главы 2 автор охарактеризовал применяющиеся методы лечения. Схемы (иммуно)химиотерапии были общеприняты, и обоснованно описаны конспективно. Более подробно изложены вопросы лучевой терапии. Подробно изложены проводимые методики предлучевой топометрии. На конкретных примерах представлены варианты планирования лучевой терапии и современные методики конформной лучевой терапии. Сравнивая 3D-конформную и, более сложную и трудоемкую, интенсивно-модулированную лучевую терапию, автор обосновывает вывод, что в большинстве случаев первая удовлетворяет требованиям по облучению опухоли и по уровню облучения жизненно важных органов брюшной полости и таза, а также костного мозга. В третьем разделе данной главы описаны методы статистической обработки данных, которые представляются адекватными задачам исследования.

Глава 3 «Результаты исследования» изложена на 48 страницах, содержит решения всех поставленных задач и в соответствии с ними данная глава разделена на разделы. Раздел 3.1 посвящен результатам лечения в группе агрессивных нодальных неходжкинских лимфом. При сравнении непосредственных результатов (иммуно-)химиотерапии в основной и контрольной группах пациентов оказалось, что последняя имеет значимое преимущество по доле полных ремиссий, однако применение консолидирующей радиотерапии в основной группе позволила в будущем увеличить число полных ремиссий почти в 3 раза и не только уравнять, но и превзойти контрольную группу по этому показателю. Анализ отдаленных результатов показал, что лучевая терапия позволила статистически значимо увеличить 5- и 10-летнюю общую выживаемость и выживаемость без прогрессирования у большинства подгрупп пациентов.

В разделе 3.2. проведен сравнительный анализ лечения в группе индолентных неходжкинских лимфом. Непосредственные результаты химиотерапии в группах сравнения были идентичными, доля полных ремиссий не превышала 30 %. Однако, после завершения лучевой терапии в основной группе доля полных ремиссий выросла в 2,5 раза и статистически значимо превысила долю полных ремиссий в контрольной группе. Как следствие, и общая 10-летняя выживаемость, и 10-летняя выживаемость без прогрессирования в группе химиолучевого лечения соответственно в 2,5 и в 4 раза превысила таковые в группе химиотерапии.

Особо следует подчеркнуть, что как у агрессивных, так и у индолентных лимфом наибольшее преимущество в выживаемости химиолучевое лечение достигло у больных с частичной ремиссией после химиотерапии и у больных получавших иммунохимиотерапию с ритуксимабом. Последний факт представляется особенно знаменательным, поскольку полностью опровергает мнение о том, что эффективная иммунотерапия отменяет, как сейчас принято говорить, лучевую терапию в лечении неходжкинских лимфом. На практике, как показывает данное исследование, происходит обратное – эффективная иммунохимиотерапия позволяет в полной мере раскрыться локальному лечебному эффекту лучевой терапии не только при локальных, но и при распространенных стадиях как агрессивных, так и индолентных лимфом.

Важное значение для полноты работы имеет анализ структуры рецидивов, описанный в разделе 3.3. Автор демонстрирует снижение числа всех видов рецидивов у больных, которым было проведено химиолучевое лечение, за счет снижения числа локальных рецидивов в облученных зонах. Эти результаты свидетельствуют о важности локального контроля даже при распространенных стадиях неходжкинских лимфом.

В разделе 3.4 описано проведения однофакторного и многофакторного регрессионного анализа выживаемости. Анализ проводили по всей группе из 208 больных, что позволило автору включить вmonoфакторный анализ данные, которые характеризовали исходное состояние пациента, параметры

заболевания, а также проведенного лечения и его непосредственный эффект. Такой прием нетривиален, однако, он позволил автору отобрать для многофакторного анализа выживаемости максимальное число наиболее значимых из них параметров и получить при многофакторном регрессионном анализе прогностические модели общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования с очень высокой статистической значимостью ($p=0,00000\dots$).

На основе моделей прогноза, автору удалось создать алгоритм выбора персонифицированной программы лечения для каждого конкретного больного, описанный в разделе 3.5. Таким образом, результаты, полученные автором, позволяют перейти от моделей, объясняющих исход заболевания, к моделям, прогнозирующими этот исход, в зависимости от избранной программы лечения, что безусловно имеет большое практическое значение.

Далее в разделе 3.6 «Осложнения химиолучевого лечения» описана переносимость лучевой терапии, которая оказалась удовлетворительной. При оценке гематологической токсичности не было выявлено ее увеличения после проведения курсов химиотерапии. Лучевые реакции со стороны желудочно-кишечного тракта были невыраженными и проявлялись в виде гастроинтестинальной токсичности I-II степени.

В главе «Заключение» кратко изложены основные положения и результаты работы, дающие представление об особенностях исследования в сравнении с имеющимися данными литературы.

Шесть выводов диссертации сформулированы достаточно четко, вытекают непосредственно из поставленных и решенных в ходе исследования задач, аргументированы. Практические рекомендации выполнимы.

Работа выполнена на высоком методическом уровне. Основные результаты работы опубликованы в 5 печатных работах, включая 3 статьи в журналах, включенных в перечень рецензируемых периодических изданий, рекомендованных ВАК для публикации материалов докторских и кандидатских диссертаций. Автореферат диссертации достаточно лаконичен,

однако полностью отражает содержание исследования, хорошо иллюстрирован.

Принципиальных замечаний к диссертационной работе нет.

Считаю необходимым в качестве дискуссии задать следующие вопросы:

1. Известно, что сроки возникновения рецидивов у пациентов неходжкинскими лимфомами имеют клиническое значение. Оценивали ли вы частоту возникновения ранних и поздних рецидивов при (иммуно-)химиотерапии и химиолучевом лечении у больных различными видами лимфом?

2. Что являлось показаниями к проведению лучевой терапии у пациентов соответствующих групп? Различались ли критерии к назначению лучевой терапии у больных агрессивными и индолентными лимфомами, и при nodальном и экстранодальном поражениях?

Заключение

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

По своей актуальности, научной новизне и практическому значению диссертационная работа Сидибе Нелли на тему: «Химиолучевое лечение нодальных неходжкинских лимфом абдоминальной и тазовой локализации» полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 (с изменениями

от 01.10.2018 г, № 1168), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.6. - онкология, лучевая терапия.

Официальный оппонент,
главный научный сотрудник
отдела лучевых и
комбинированных методов лечения
ФГБУ «РНЦРХТ им. ак. А.М. Гранова» Минздрава России,

д.м.н., доцент

Виноградова Ю.Н.

03.05.2013 г.

Подпись Виноградовой Ю.Н. «заверяю»

Ученый секретарь
ФГБУ «РНЦРХТ им. ак. А.М. Гранова»

доктор медицинских наук

Бланк О.А.



197758, Россия, г. Санкт-Петербург, пл. Нескучный, ул. Ленинградская, д. 70
Тел.: +7 (812) 596-84-62; Е-mail: info@rrcrst.ru

В диссертационный совет 21.1.056.01
на базе ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

СВЕДЕНИЯ ОБ ОФИЦИАЛЬНОМ ОППОНЕНТЕ

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

Фамилия, имя, отчество	Виноградова Юлия Николаевна
Полное наименование места работы, должность	Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, отдел лучевых и комбинированных методов лечения, главный научный сотрудник
Сокращенное наименование места работы, Почтовый адрес, телефон E-mail	ФГБУ «РЦНРХТ им. ак. А.М. Гранова» Минздрава России 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 70. +7 (812) 596-85-47 info@itcrst.ru
Ученая степень, шифр специальности, по которой была защищена докторская диссертация	Доктор медицинских наук, 14.01.13 лучевая диагностика, лучевая терапия
Ученое звание	Доцент
Список публикаций в рецензируемых научных изданиях за последние 5 лет (не менее 5-6).	1. Виноградова, Ю. Н. Оптимизация органосохраняющего лечения больных экстранодальной диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомой желудка / Ю. Н. Виноградова, А. И. Чумаченко, В. В. Рябчикова [и др.] // Злокачественные опухоли. - 2019. - Т. 9, №3с1. - с. 3-8. 2. Виноградова, Ю. Н. Лучевая терапия больных с рецидивами и при рефрактерном течении лимфомы Ходжкина и диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомы / Ю. Н. Виноградова, Н. В. Ильин // Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. - 2020. - Т. 3, № 4. - С. 60-70. - DOI 10.37174/2587-7593-2020-3-4-60-70. - EDN DCMFIZ.

	<p>3. Виноградова, Ю. Н. Особенности и результаты терапии больных первичной медиастинальной в-клеточной крупноклеточной лимфомой / Ю. Н. Виноградова, В. В. Рябчикова, А. И. Чумаченко [и др.] // Практическая онкология. – 2021. – Т. 22, № 1. – С. 59-71. – DOI 10.31917/2201059. – EDN CLLNKK.</p> <p>4. Виноградова, Ю. Н. Методические аспекты измерения метаболического объема опухоли у больных диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомой при ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ. / Ю. Н. Виноградова, М. С. Тлостанова, А. А. Иванова [и др.] // Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. – 2021. – Т. 4, № 4. – С. 28-39. – DOI 10.37174/2587-7593-2021-4-4-28-39. – EDN OIMEEZ.</p> <p>5. Виноградова, Ю. Н. Результаты российской многоцентровой корпоративной проспективно-ретроспективной наблюдательной программы лечения лимфомы Ходжкина RNWOHG-HD1 / Моисеев И.С., Алексеев С.М., Михайлова Н.Б. [и др.] // Клиническая онкогематология. -2021. -Т.14, №4. -с. 455-465.</p> <p>6. Виноградова, Ю. Н. Возможности ПЭТ/КТ у больных экстранодальной диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомой желудка на разных этапах терапии / Ю. Н. Виноградова, М. М. Ходжебекова, В. В. Рябчикова [и др.] // Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. – 2022. – Т. 5, № 1. – С. 37-45. – DOI 10.37174/2587-7593-2022-5-1-37-45. – EDN MQZYQS.</p>
--	---

Согласен на обработку персональных данных.

Главный научный сотрудник
ФГБУ «РНЦРХТ им. ак. А.М. Гранова» Минздрава России,
д.м.н., доцент

Виноградова Ю.Н.

Подпись Виноградовой Ю.Н. «заверяю»



Заместитель директора по научной работе
ФГБУ «РНЦРХТ им. ак. А.М. Гранова» Минздрава России,
д.м.н.

Станжевский А.А.

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук Даниленко Анатолия Александровича
на диссертационную работу Сидибе Нелли «Химиолучевое лечение
нодальных неходжкинских лимфом абдоминальной и тазовой локализации»,
представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук
по специальности 3.1.6. - онкология, лучевая терапия

Актуальность темы.

Одной из насущных проблем лечения злокачественных лимфом остается определение показаний к сочетанию химиотерапии, иммуно- и таргетной терапии с локальной лучевой терапией.

В течение полувека химиотерапия доминирует в лечении неходжкинских лимфом, сместив лучевую терапию, с которой началась эра эффективного лечения лимфом. Однако результаты самостоятельной химиотерапии были далеки от желательных. За истекшие годы многие рандомизированные исследования, сравнивавшие эффективность химиолучевого лечения и химиотерапии злокачественных лимфом, преждевременно закрывались ввиду неприемлемо высокой частоты рецидивов в зонах исходного поражения в группе химиотерапии. Появление иммунотерапии (ритуксимаб) лишь незначительно изменило ситуацию. Отдаленные результаты лечения улучшились в обеих группах, однако преимущество химиолучевого лечения сохранилось. В отдельных исследованиях программы интенсивной химиотерапии с трансплантацией аутологичных стволовых кроветворных клеток давали результаты, близкие к результатам химиолучевого лечения, но уступали им по токсичности и стоимости. Более того, опубликовано множество сведений о том, что лучевая терапия способна улучшить результаты даже высокодозной химиотерапии с поддержкой трансплантацией АСКК в рамках комбинированного лечения. Это вполне закономерно, поскольку лучевая терапия давно признана наиболее мощным средством локального контроля лимфом.

С другой стороны, сочетание двух неизбирательных методов лечения, обладающих широким спектром побочных эффектов, чревато суммацией их токсичности до клинически неприемлемого уровня. Поэтому рекомендации к практическому применению химиолучевого лечения при тех или иных вариантах и локализациях лимфом могут рассматриваться только после публикаций результатов соответствующих научных исследований с достаточным количеством наблюдений и длительным наблюдением пациентов. В течение нескольких десятилетий эффективность химиолучевого лечения изучалась преимущественно при экстранодальных лимфомах и первичной медиастинальной лимфоме. Эффективность химиолучевого лечения субдиафрагмальных нодальных неходжкинских лимфом, отличающихся, по мнению ряда авторов, более неблагоприятным клиническим течением по сравнению с нодальными неходжкинскими лимфомами других локализаций до настоящего времени детально не проанализирована, что и обосновывает актуальность и значимость данного диссертационного исследования.

Научная новизна исследования

Научная новизна исследования заключается в том, что в нем впервые изучена эффективность комплексного химиолучевого лечения и химиотерапии больных нодальными неходжкинскими лимфомами брюшной полости и таза. При этом автор не просто провел сравнение эффективности химиолучевого лечения и химиотерапии по группам в целом, но и максимально детализировал его по группам больных, различающимся не только по основным клинически значимым для неходжкинских лимфом параметрам, но и по параметрам проведенного лечения.

Наконец, совокупность полученной новой научной информации реализована автором в многофакторных моделях общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования, решающих на математической основе

вопрос выбора персональной программы лечения для пациента с нодальной неходжкинской лимфомой брюшной полости или таза.

Обоснованность и достоверность результатов исследования, научных положений, выводов и заключений,

Достаточная обоснованность и достоверность результатов диссертационного исследования и изложенных в нем научных положений, выводов и заключений аргументируются следующими его характеристиками:

- использованием уникальной базы данных, включающей 208 пациентов и позволившей сформировать достаточные по объему группы сравнения;
- длительностью наблюдения больных, позволившей получить и статистически сравнить 10-летние отдаленные результаты лечения основной и контрольной групп;
- статистической обоснованностью сравнимости основной и контрольной групп по демографическим и клиническим параметрам;
- хронологической идентичностью основной и контрольной групп, что обеспечило однотипность методов обследования, схем проводимой химиотерапии и сопутствующего лечения;
- проведением лучевой терапии в одной радиологической клинике, что обеспечило однородность основной группы по методологии планирования и проведения лучевой терапии, оценке её результатов.

Практическая значимость результатов исследования

Практическое значение данного диссертационного исследования непосредственно вытекает из формулировки его цели и задач, а также тенденций научных исследований по тематике лечения злокачественных лимфом, доминирующих в течение последних десятилетий. Среди них преобладают разработки все более и более дорогостоящих таргетных и молекулярных препаратов с заявленной глобальной целью не излечить

больного, но перевести онкологические заболевания в разряд хронических. Широкое внедрение в практику этих препаратов в странах с социально ориентированным здравоохранением, к которым относится и Россия, невозможно по финансовым причинам. Интерес онкологов и гематологов к инновационным препаратам вполне понятен, однако это сопровождается необоснованным забвением такого эффективного метода лечения лимфом, как лучевая терапия в составе программ комбинированного химиолучевого лечения. К сожалению, такая тенденция наблюдается и в России: в 2010г. химиолучевое лечение получили 12% больных злокачественными лимфомами, в 2021 – только 9% (Каприн А.Д. и соавт. 2022). Между тем, ставка исключительно на инновационные препараты в лечении лимфом себя не оправдала - годичная летальность снизилась за 10 лет (2011-2021г.) всего на 2,4%.

С учетом сказанного выше практическое значение данной работы чрезвычайно важно и многофункционально:

- онкологам-химиотерапевтам она дает знание о большей эффективности и приемлемой токсичности химиолучевого лечения больных нодальными неходжкинскими лимфомами брюшной полости и таза;
- для радиотерапевтов является практическим руководством для определения показаний к адьювантной лучевой терапии в рамках химиолучевого лечения нодальных неходжкинских лимфом брюшной полости и таза;
- IT-специалисты, разрабатывающие программы искусственного интеллекта для использования в медицине, могут использовать результаты работы в качестве источника базовой информации;
- в сфере медицинского образования полученные диссертанткой результаты являются основанием для формирования более обстоятельных разделов по химиолучевому лечению злокачественных лимфом в образовательных программах онкологов, гематологов и радиотерапевтов.

Характеристика содержания диссертации

Диссертация представлена в традиционной форме и состоит из введения, трех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, списка литературы, содержащего 160 литературных источников, в том числе 27 отечественных и 133 иностранных публикаций. Изложена на 121 страницах машинописного текста, иллюстрирована 29 таблицами и 52 рисунками.

В разделе «Введение» достаточно кратко и убедительно обоснованы актуальность и значимость темы исследования. Цель и задачи работы сформулированы четко, логически взаимосвязаны и подчеркивают ее клиническую направленность.

Первая глава традиционно посвящена обзору литературы. Автор, безусловно, испытывала определенные трудности в связи с малым количеством публикаций по теме работы. Тем не менее, ей удалось раскрыть общие предпосылки исследования. Во-первых, в обзоре убедительно аргументирована клиническая и прогностическая значимость первичной локализации неходжкинских лимфом, что нашло свое отражение в классификации лимфоидных опухолей ВОЗ. Во-вторых, подробно представлены результаты химиолучевого лечения неходжкинских лимфом других локализаций, обосновывающие целесообразность применения комбинированного лечения даже в современную эпоху инновационной иммуно- и таргетной терапии. Засуживает внимания отношение автора к работам отечественных исследователей, представленным в обзоре довольно полно. Автор не ограничивается цитированием публикаций, но дает также критический анализ приведенных в них результатов, а в завершении обзора подводит читателя к обоснованному выводу об актуальности планируемого исследования.

Глава 2 содержит описание клинического материала и методов исследования. В первом разделе главы дается детальное описание набранных ретроспективно 208 первичных больных нодальными неходжкинскими

лимфомами брюшной полости и таза, разделенных на две группы: основную (111 больных, получивших химиолучевое лечение) и контрольную (97 больных, лечение которых было ограничено химиотерапией). Возможность сравнения результатов лечения, ввиду отсутствия существенных различий между группами по абсолютному большинству клинически значимых признаков, доказана автором статистически. Следует отметить, что такое количество наблюдений больных нодальными неходжкинскими лимфомами брюшной полости и таза представлено в научной литературе впервые.

Во втором разделе автором охарактеризованы применявшиеся методы лечения с идентичными схемами химиотерапии в группах сравнения. Основное внимание было уделено автором аспектам радиотерапии. Методики облучения абдоминальных лимфатических узлов при лимфомах достаточно полно описаны в литературе, но, учитывая практическую направленность исследования, автор вполне обоснованно провел на конкретных примерах сравнение более простой 3D-конформной с более трудоемкой IMRT методиками облучения абдоминальных и подвздошных лимфатических узлов по дозовым критериям облучения мишени и жизненно важных органов. Автор показала, что сложные методики облучения у данной категории больных необходимы лишь в отдельных случаях, например при облучении тазовых лимфатических узлов у фертильных женщин.

В третьем разделе главы описаны методы статистической оценки данных с использованием современных пакетов статистических программ, апробированных в медицинских исследованиях.

В наиболее объемной третьей главе последовательно, в соответствии с поставленными задачами, изложены результаты исследования. В первом разделе главы представлены результаты лечения агрессивных неходжкинских лимфом, во втором – индолентных лимфом. Несмотря на существенные различия в клиническом течении этих типов лимфом, нельзя не отметить общую для агрессивных и индолентных лимфом тенденцию к существенному улучшению непосредственных и отдаленных результатов

лечения в группе химиолучевого лечения в целом, а также при локальных и распространенных стадиях заболевания, при массивном поражении лимфатических узлов, у пациентов с частичной ремиссией после химиотерапии. Наилучшие отдаленные результаты химиолучевого лечения в сравнении с химиотерапией получены у больных, химиотерапия у которых проводилась в сочетании с ритуксимабом, из чего следует чрезвычайно важный практический вывод – по мере повышения эффективности лекарственного лечения неходжкинских лимфом возрастает клиническое значение локального контроля остаточных очагов лимфомы, обеспечиваемого лучевой терапией.

Данное заключение подтверждается анализом структуры рецидивов, представленном в третьем разделе главы, в котором продемонстрировано значительное снижение в группе химиолучевого лечения количества локальных рецидивов в облученных зонах независимо от стадии заболевания и степени его злокачественности.

В четвертом разделе третьей главы представлены результаты однофакторного и многофакторного регрессионного анализа выживаемости по методике пропорциональных рисков Кокса. Количество больных в исследовании позволило автору включить в монофакторный анализ 21 параметр, характеризующий исходное состояние пациента, особенности заболевания, параметры проведенного лечения и его непосредственный эффект. Наиболее статистически значимые из них были подвергнуты многофакторному анализу, в результате которого были разработаны две прогностические модели: общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования, обладающие очень высокой степенью статистической достоверности.

В пятом разделе главы автор описывает алгоритм выбора программы лечения (химиотерапия или химиолучевое лечение) для каждого первичного больного нодальной неходжкинской лимфомой брюшной полости и таза. Выбор осуществляется на этапе завершения химиотерапии, выполняется

статистической программой (модуль «Выживаемость») на основе сопоставления величин общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования после самостоятельной химиотерапии и химиолучевой терапии. Предлагаемый алгоритм имеет большое практическое значение, так как повышает шансы больного на излечение путем удаления негативного влияния таких факторов, как субъективная приверженность врача к определенному методу лечения и недостаточный собственный опыт лечения злокачественных лимфом.

Завершает главу шестой раздел, в котором представлены побочные эффекты химиолучевого лечения в отношении суммации токсичности химиотерапии и лучевой терапии. При лучевой терапии острая гематологическая и гастроинтестинальная токсичность были умеренными и не превышали 1-2 степени по шкале RTOG-EORTC, что обусловлено соблюдением интервала между химиотерапией и лучевой терапией, достаточного для восстановления гемопоэза, оптимизацией планов лечения по критерию облучения минимального объема костного мозга и жизненно важных органов, а также умеренными суммарными очаговыми дозами облучения. В отдаленные сроки клинически значимых поздних лучевых повреждений жизненно важных органов брюшной полости и полости таза выявлено не было.

В разделе «Заключение» представлено краткое изложение диссертации, дающее полное представление об основных результатах исследования, их обоснованности, научной новизне и практической значимости.

Шесть выводов диссертации соответствуют поставленным задачам, вытекают из результатов исследований, сформулированы четко и конкретно. Внедрение результатов исследования в практику не требуют сколь либо значимых дополнительных финансовых затрат и вполне могут быть реализуемы в практическом здравоохранении.

Оценивая диссертацию в целом, следует сказать, что она изложена хорошим литературным стилем, читается легко, и качественно иллюстрирована.

По результатам диссертационного исследования опубликованы 3 статьи в научных изданиях, включенных в перечень рецензируемых периодических изданий, рекомендованных ВАК для публикации материалов докторских и кандидатских диссертаций. Автореферат диссертации в полной мере отражает содержание исследования, по объему и оформлению соответствует существующим требованиям.

Каких-либо принципиальных замечаний к диссертации нет.

Заключение

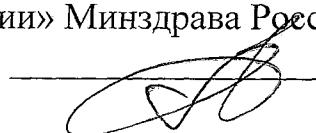
Диссертация Сидибе Нелли «Химиолучевое лечение нодальных неходжкинских лимфом абдоминальной и тазовой локализации», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.6. – «Онкология, лучевая терапия», является завершенной научно-квалификационной работой, в которой на основании проведенных исследований содержится решение актуальной научной задачи – улучшение результатов лечения нодальных неходжкинских лимфом абдоминальной и тазовой локализации путем научного обоснования большей эффективности персонализированного химиолучевого лечения этой группы неходжкинских лимфом. Основные результаты работы полностью отражены в печатных работах соискателя.

По своей актуальности, научной новизне и практическому значению диссертационная работа Сидибе Нелли на тему: «Химиолучевое лечение нодальных неходжкинских лимфом абдоминальной и тазовой локализации», полностью соответствует критериям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. №842 в редакции постановления правительства РФ от 21 апреля 2016 г. № 335, 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.

15.04.2023г.

Официальный оппонент
старший научный сотрудник
отделения лучевой и лекарственной терапии гемобластозов.
Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба –
филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России
доктор медицинских наук



Даниленко А.А.

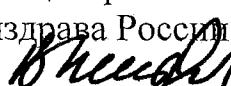
Подпись Даниленко А.А. удостоверяю:

Секретарь Ученого совета

Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба

филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России

доктор медицинских наук, профессор



249036, Калужская обл., г. Обнинск, ул. Королева, д. 4
Тел. +7(495)945-80-20, e-mail: mail@nmicr.ru

В диссертационный совет 21.1.056.01
на базе ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

СВЕДЕНИЯ ОБ ОФИЦИАЛЬНОМ ОППОНЕНТЕ

по диссертационной работе

ФИО Сидибе Нелли

на тему: «Химиолучевое лечение нодальных неходжкинских лимфом абдоминальной и тазовой локализации» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.6. – Онкология, лучевая терапия

Фамилия, имя, отчество	Даниленко Анатолий Александрович
Дата рождения, гражданство	02.01.1953г. Российская Федерация
Место основной работы (полное наименование организаций, её ведомственной принадлежности, почтового адреса - индекс, город, улица, № дома, адрес электронной почты, телефон)	Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф.Цыба – филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России) 249036. Калужская область, г.Обнинск, ул.Королева, д.4, тел. +7(495)945-80-20, факс +7(495)945-80-20, E-mail: mail@nmicr.ru Старший научный сотрудник Отделения лучевой и лекарственной терапии гемобластозов
Должность	доктор медицинских наук
Ученая степень (с указанием шифра специальности, по которой защищена диссертация), отрасль науки	14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия Медицинские науки
Ученое звание	
Список основных публикаций по теме диссертации в рецензируемых научных изданиях за последние 5 лет (не более 15 публикаций)	<ol style="list-style-type: none">Шахтарина С.В., Даниленко А.А., Афанасова Н.В., Фалалеева Н.А., Иванов С.А., Каприн А.Д.ЛЕГОЧНАЯ ТОКСИЧНОСТЬ, ИНДУЦИРОВАННАЯ БЛЕОМИЦИНОМ, У БОЛЬНЫХ ЛИМФОМОЙ ХОДЖКИНА. Пульмонология, 2020. Т. 30. № 4. С. 413-420.Даниленко А.А., Шахтарина С.В., Фалалеева Н.А. COVID-19 У ПАЦИЕНТОВ С ОНКОГЕМАТОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ. Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. 2021. Т. 14. № 2. С. 220-224.Шахтарина С.В., Даниленко А.А., Фалалеева Н.А. СЕМЕЙНАЯ АГРЕГАЦИЯ ЛИМФОМЫ ХОДЖКИНА. Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. 2021. Т. 14. № 2. С. 193-197.Даниленко А.А., Шахтарина С.В., Фалалеева Н.А. ЛИМФОМЫ С ПЕРВИЧНЫМ ПОРАЖЕНИЕМ ЖЕЛУДКА. Клиническая

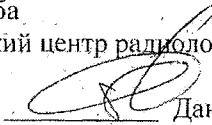
	ская онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. 2020. Т. 13. № 1. С. 95-103.
	5. Даниленко А.А., Шахтарина С.В., Фалалеева Н.А. СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ЛИМФОЦИТАРНОГО ЛЕЙКОЗА. Сибирский онкологический журнал. 2020. Т. 19. № 6. С. 106-118.
	6. Шахтарина С., Даниленко А., Фалалеева Н., Иванов С., Ка- прин А. ПЕРВИЧНО-МНОЖЕСТВЕННЫЕ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ У БОЛЬНЫХ ЛИМФОМАЙ ХОДЖКИНА. Врач. 2019. Т. 30. № 11. С. 3-8.
	7. Даниленко А.А., Шахтарина С.В., Фалалеева Н.А. ОСТРЫЕ МИЕЛОИДНЫЕ ЛЕЙКОЗЫ ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ КЛАССИЧЕСКОЙ ЛИМФОМЫ ХОДЖКИНА: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ. Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. 2022. Т. 15. № 4. С. 414-423.

Согласен на сбор, обработку, хранение и передачу моих персональных данных в диссертационный совет 21.1.056.01 на базе

ФГБУ "Российский научный центр рентгенорадиологии" Минздрава России, а также
принять участие в работе по защите диссертации

Старший научный сотрудник

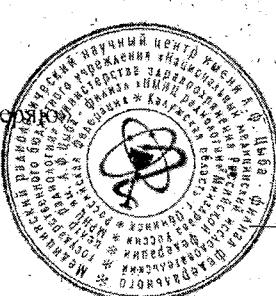
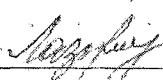
Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф.Цыба
- филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
доктор медицинских наук



Daniilchenko A. A.

Подпись д.м.н. А.А. Даниленко «заворот»

И.о. ученого секретаря

Lazorkina Yu. N.