

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой гематологии и клеточной терапии Института усовершенствования врачей, заведующего отделением гематологии и химиотерапии с блоком трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медико-хирургический Центр имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации Мельниченко Владимира Ярославовича на диссертационную работу Парамоновой Евгении Викторовны «Оптимизация лечебных подходов при локальных стадиях классической лимфомы Ходжкина», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

Актуальность темы исследования

Новые представления о механизмах развития лимфомы Ходжкина, создание на их основе лекарственных препаратов, внедрение парадигма ПЭТ-адаптированной терапии, к началу XXI века, позволили значительно увеличить 10-летнюю безрецидивную выживаемость при ранних стадиях у 96% больных и у 70-80% пациентов с распространенными стадиями. На сегодняшний день речь уже может идти о потенциальном излечении заболеваний. Однако системы стратификации пациентов по группам (EORTC, GHSG, NCCN) имеют различия, что не позволяет определить единую стратегию лечения и однозначно рекомендовать применение тех или иных протоколов с максимальным эффектом и минимальной токсичностью. Используемые прогностические модели и протоколы терапии также могут существенно отличаться в разных странах.

Особенностью российских подходов, на что справедливо указывает исследователь, является более широкое использование понятия «распространенных» стадий, куда включены пациенты как с локальными I-II стадиями, так и с массивным медиастинальным поражением и/или

экстранодальным вовлечением, что закономерно приводит к более интенсивной терапии у значительной части российских пациентов по сравнению с зарубежными странами. Все это создает необходимость для пересмотра устоявшихся парадигм и внедрения адаптивных стратегий («эскалация»/«деэскалация») лечения.

В этом контексте исследование Е.В. Парамоновой, направленное на формирование четкого лечебного алгоритма на основе российского опыта и с учетом современных диагностических возможностей, является актуальным, своевременным и востребованным.

Научная новизна

Научная новизна диссертационной работы состоит в комплексном подходе к оценке прогностических групп у больных с локальными стадиями классической лимфомы Ходжкина (кЛХ), который позволит оптимизировать протоколы терапии для достижения максимального лечебного эффекта при минимальном токсическом. Впервые в российской практике на большом собственном клиническом материале проведено исследование, доказывающее целесообразность и эффективность стратификации пациентов, с локальными стадиями впервые диагностированной кЛХ на три прогностические группы: благоприятную, промежуточную и неблагоприятную.

Важным результатом исследования является внедрение в клиническую практику нового режима химиотерапии – ЕАСОРР-14, являющегося оригинальной модификацией схемы ВЕАСОРР-14, разработанной в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина.

Ключевым элементом новизны является исключение химиопрепарата блеомицина из протокола ВЕАСОРР-14 с целью снижения кумулятивной легочной токсичности, что особенно актуальной при сочетании с лучевой терапией на зону средостения. Соискателем достоверно показано, что исключение из схемы лечения блеомицина не оказало существенного влияния на эффективность терапии по сравнению со стандартными

протоколами химиотерапии ABVD и BEACOPP-esc у пациентов с неблагоприятным прогнозом.

Наряду с результатами химиотерапии соискателем представлен взвешенный анализ значения лучевой терапии (ЛТ) в комбинированном лечении кЛХ. В работе автор убедительно и аргументировано отвечает на вопрос о необходимости проведения лучевой терапии у больных с ПЭТ-негативным статусом, доказав что отказ от ЛТ у этой группы больных достоверно снижает ВВП. Это положение защищается автором как одно из ключевых.

Таким образом, научная новизна работы заключается не в одном, а в ряде взаимосвязанных положений, формирующих целостную и новую для отечественной практики систему взглядов на лечение локальных стадий кЛХ.

Обоснованность и достоверность полученных результатов, обоснованность выводов и практических рекомендаций

Исследование выполнено на высоком научно-методическом уровне. Все 125 пациента были включены в протокол при четко сформулированных критериях отбора, наблюдении в рамках одного клинического центра и едином терапевтическом подходе. Такой стандартизированный терапевтический подход исключил влияние переменных лечебных и диагностических факторов на результаты исследования.

Достоверность полученных результатов и выводов диссертационной работы подтверждаются использованием в качестве теоретической и методологической базы трудов ведущих отечественных и зарубежных ученых по изучаемой проблеме, а также анализом значительного фактического собственного материала.

Проведена оценка эффективности различных по интенсивности режимов лекарственной терапии. Выполнен анализ, статистическая обработка данных, интерпретация полученных результатов.

Объем выборки обеспечивает достаточную статистическую мощность для проведения корректного анализа. Длительный период наблюдения, с

медианой 46 месяцев, позволяет оценить не только непосредственную эффективность, но и отдаленные результаты, включая рецидивы и вторые опухоли.

Использование современных, объективных методов оценки ответа (ПЭТ-КТ), корректное применение статистических методов обработки данных, представленный объем материала и его качество, являются достаточными для решения поставленных задач, обеспечивают достоверность результатов исследования и сформулированных выводов.

Репрезентативность и воспроизводимость выводов подтверждены внешней апробацией: результаты работы неоднократно представлялись на конгрессах и симпозиумах, получив положительные отклики профессионального сообщества.

Автором опубликовано 6 печатных работ, из которых 4 размещены в рецензируемых журналах, входящих в Перечень ВАК, что демонстрирует последовательность и открытость представления полученных данных.

Структура и содержание диссертации

Анализ представленной диссертации, на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, Парамоновой Евгенией Дмитриевной «Оптимизация лечебных подходов при локальных стадиях классической лимфомы Ходжкина» показывает, что исследование выполнено в полном соответствии с классическими требованиями, предъявляемыми к работам на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Текст диссертационной работы изложен на 109 страницах машинописного текста. Работа включает введение, 4 главы, выводы, практические рекомендации и список литературы. Список литературы включает 18 отечественных, и 124 зарубежных источника. Работа иллюстрирована 13 рисунками и 22 таблицами.

Введение. В главе автором четко и лаконично сформулированы актуальность, цели исследования, задачи, положения выносимые на защиту,

а также методы исследований. Научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы не вызывают сомнений.

Первая глава «Обзор литературы». Глава состоит из 7 подразделов, в которых, с современных позиций, рассматривает вопросы этиологии, патогенеза кЛХ, классификационные принципы ЛХ в соответствии с 5-ой версии классификации гематолимфоидных опухолей всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), 2022. Представленный анализ литературных данных раскрывает как клинические особенности ЛХ, так и технические аспекты применения позитронно-эмиссионной томографии для диагностики и мониторинга заболевания. Описаны алгоритмы различных авторитетных международных исследовательских групп по стратификации пациентов в прогностические группы, а также варианты «эскалации» или «деэскалации» противоопухолевого лечения при ПЭТ адаптированных подходах. Детально рассмотрены применяемые режимы противоопухолевой лекарственной терапии с представлением возможных ранних и поздних осложнений. Последние приведенные публикации относятся к 2022-2023 гг. В конце главы автор отмечает, что на сегодняшний день ПЭТ-КТ проведенное после 2-х курсов химиотерапии является основным инструментом для определения прогноза заболевания.

Однако до настоящего времени нет единого подхода по определению лечебных групп разными исследовательскими центрами при локальных I-II стадиях кЛХ, не определена приоритетность «эскалации» или «деэскалации» лечения, нет отработанных показаний к назначению лучевой терапии. Учитывая молодой возраст больных и хорошие перспективы долгосрочной выживаемости, оптимизация лечебных подходов с созданием алгоритма стратификации и лечения больных с локальными стадиями кЛХ представляется важной и интересной научной проблемой.

Вторая глава «Материалы и методы». Включает 7 подглав в которых представлена методологическая основа научной работы. Автор подробно и систематично описывает все этапы исследования.

В основу исследования положены клинические данные 125 пациентов с локальными (I-II) стадиями впервые диагностированной кЛХ в возрасте от 18 до 67 лет (медиана - 29 лет), 75% которых составили женщины. Все пациенты получали лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России с 2000 по 2022 гг.

Диагноз устанавливался на основании стандартного гистологического и иммуногистохимического исследования опухолевой ткани, а стадирование по результатам рентгенологических методов (КТ, ПЭТКТ).

Лечение состояло из 2-х этапов: лекарственного и лучевой терапии. Лекарственный этап включал использование протоколов ABVD, либо EACOPP-14 от 2-х до 6 циклов. Схема EACOPP-14 применялась в рамках оригинального Протокола «ЛХ-Москва 1-3», разработанного в отделении противоопухолевой лекарственной терапии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России в 2009 году. Основу протокола составляет модифицированная схема BEACOPP-14. С целью уменьшения легочной токсичности из схемы был исключен блеомицин. Программы EACOPP14, предусматривающая не более 6 циклов, позволила оптимизировать суммарные курсовые дозы дакарбазина, циклофосфана, преднизолона.

Эффективность лечения оценивалась в соответствии с рекомендациями Международной рабочей группы по критериям ответа (The International Working group response criteria – IWG, 2014 г.) у больных, которым выполнялась ПЭТ-КТ. В тех случаях, когда ПЭТ-КТ не выполнялась, использовались другие методы визуализации (КТ, МРТ). У пациентов без ПЭТ-КТ для оценки результатов использовались в соответствии с критериями Cotswold, 1989 г.

Также автором проведена оценка безопасности и переносимости лечения путем регистрации побочных явлений, тяжесть и тип которых определяли в соответствии с общими критериями нежелательных явлений Национального института рака США (NCI CTCAE), версия 5.

Оценка общей (ОВ), безрецидивной (ВБП), бессобытийной (БСВ) выживаемости проводилась по общепринятым методикам. Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием программы SPSS на основе собственной базы данных. Оценка включала корреляционный анализ, сравнение средних, анализ по таблицам сопряженности признаков с применением критерия χ^2 . Построение кривых выживаемости осуществлялось по методике Kaplan-Meier. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Третья глава «Результаты собственных исследований».

В главе проанализированы данные полученные в результате исследований, которые показали, что отдаленные результаты лечения соответствовали данным других исследовательских центров. При медиане наблюдения 46 месяцев 5-летняя выживаемость без прогрессирования (ВБП) составила 93%, а пятилетняя общая выживаемость 99%.

Для оценки прогностических факторов, влияющих на исход заболевания, автором проанализированы гендерновозрастные показатели и показатели, связанные с заболеванием. Оказалось, что 5-летняя ВБП и ОВ больных не зависела от пола, возраста, гистологического варианта заболевания, наличия или отсутствия симптомов интоксикации. Массивное поражение внутригрудных и/или конгломераты периферических лимфатических узлов более 10 см не оказывали влияния на показатели ВБП, что не совсем укладывается в общепринятые прогностические модели. Автор объясняет данный феномен назначением интенсивных режимов химиотерапии в этой группе и делает вывод, что интенсивные режимы химиотерапии нивелируют неблагоприятное прогностическое значение такого весомого фактора риска, как массивное опухолевое поражение лимфатических узлов более 10 см. То же самое относится и таким факторам как большое число зон поражения, наличие изолированного экстранодального вовлечения.

При оценке ВВП в выделенных группах автором были получены новые, ранее неизвестные данные о том, что 5- летнее ВВП значимо ниже у больных с благоприятным прогнозом в сравнении с группами промежуточного и неблагоприятного прогноза (69%, 97%, 94%, соответственно, $p=0,04$). Полученные результаты автор связывает с группой пациентов, которым не проводились ПЭТ-КТ исследования из-за исторически раннего периода, следовательно невозможно было оценить резидуальную опухолевую массу и делает вывод о необходимости выполнения ПЭТ при локальных стадиях классической ЛХ с целью раннего выявления пациентов с возможным более агрессивным течением кЛХ. С учетом этого автор рекомендует рассмотреть вопрос о ранней «эскалации» терапии с переходом на интенсифицированные режимы химиотерапии при неполном метаболическом ответе после 2-х циклов ABVD, что несомненно является новым и перспективным подходом в данной ситуации.

Использование ПЭТ-КТ изменило подходы и к лучевой терапии. У части больных при строгом мониторинге с помощью промежуточной ПЭТ, вполне доступно более персонализированный подход к лучевой терапии в каждом конкретном наблюдении. В своем исследовании диссертант показал, что в общей группе пациентов кЛХ показатели ВВП значимо различались у больных с лучевой терапией и без таковой, 5-летняя ВВП достоверно была выше в группе с лучевой терапией 92% и 72%, соответственно. Также автор оправдано обращает внимание, что у больных с ПЭТ2-негативным статусом отказ от облучения также следует признать неоправданным: 5-летняя ВВП составила 80% и 100%, соответственно, $p=0,008$.

Аналогичные данные были получены и у пациентов, которые имели ПЭТ-негативный статус после завершения лекарственного лечения.

В диссертации подробно рассмотрены варианты острой токсичности и отдаленные нежелательные явления. Эскалация лечения, лучевая терапия, препараты с избирательной токсичностью (блеомицин) усиливают частоту нежелательных явлений. Автором убедительно показано, что большинство

осложнений 74%, возникло в группе больных получавших лечение по протоколу ABVD и было расценено как блеомицин индуцированная легочная токсичность. Исследователь справедливо делает вывод о нецелесообразности использования блеомицина при более интенсивных программах, отличных от ABVD и предлагает ему замену на протокол EASOPP.

Детально выполнено сравнение эффективности лечения, ранних и поздних осложнений в трех группах больных. Показана высокая эффективность и выполнимость интенсивного режима EASOPP-14 в группах промежуточного и неблагоприятного прогноза, а также достоверно меньшая частота постлучевых осложнений при проведении химиолучевого лечения.

Проанализировано значение различных факторов, таких как наличие симптомов интоксикации массивное поражение, экстранодальное вовлечение на показатели выживаемости без прогрессирования. Все результаты отображены в таблицах и графиках.

Глава 4. Обсуждение и заключение.

Обсуждение полученных результатов проведено логично, сделаны интересные выводы полезные для реальной клинической практики. Еще раз убедительно показано, что лечение лимфомы Ходжкина должно носить персонафицированный и риск-адаптивный характер, основанный на методах визуализации с помощью ПЭТ-КТ, особенно при лечении ранних стадий (I-II) КЛХ, где выбор терапии зависит от результатов стратификации пациентов на группы риска.

Автором предложен новый алгоритм лечения при достижении раннего метаболического ответа (после 2-3 циклов) в виде снижения интенсивности лечения ("деэскалация"), а при сохранении ПЭТ-позитивного статуса – наоборот, усиливать ("эскалация"). Убедительно показано, что выбор первой линии терапии является определяющим для пациентов с факторами риска. Показано, что начало лечения с интенсивного режима EASOPP-14 позволяет преодолеть неблагоприятное прогностическое значение сохранения ПЭТ2-

позитивного статуса после двух циклов химиотерапии. Это важный практический вывод, меняющий подход к ведению таких пациентов.

Показано, что лучевая терапия имеет важное значение при локальных I-II стадиях впервые диагностированной классической лимфомы Ходжкина. И даже у пациентов с ПЭТ2-негативным статусом отказ от лучевой терапии следует признать неоправданным. Пятилетняя ВВП после химиолучевой составила 100%, при отказе от лучевой терапии этот показатель достигает лишь 80%.

В работе автор четко и емко представил результаты выполненного исследования, расставляя правильные и нужные акценты. Важным и правильным решением было исключение пациентов со IIВ стадией из анализа, так как в соответствии с российской классификацией они относятся к распространенным стадиям, что повышает чистоту исследуемой выборки и сопоставимость данных.

В работе достоверно показано необходимость выполнения ПЭТ как в дебюте заболевания, так и после 2-х циклов терапии с целью решения вопроса о возможности своевременной эскалацией или деэскалацией противоопухолевого лечения.

Выводы, практические рекомендации соответствуют поставленным задачам и отражают результаты проведенных исследований.

Диссертация отличается цельностью, методической строгостью и высоким уровнем научной проработки. Полученные результаты научно обоснованы и имеют большое практическое значение для дальнейшего улучшения лечения больных лимфомой Ходжкина.

Автореферат в сжатой и доступной форме полностью отражает результаты проведенного исследования.

Замечания и вопросы по диссертационной работе

Принципиальных замечаний по содержанию и оформлению диссертационной работы Евгении Викторовны Парамоновой нет.

Имеющиеся вопросы, сформулированные ниже, носят дискуссионный характер.

Вопросы:

1. В работе с высоким уровнем достоверности показаны результаты терапии по протоколам ABVD и EACOPP-14. Хотелось бы уточнить, были ли случаи первичной рефрактерности к проводимой терапии, и какое лечение получали пациенты в указанной группе ?

2. ПЭТ-КТ является общепризнанным стандартом оценки распространенности процесса и ответа на терапию, тем не менее, в определенных обстоятельствах рентгеновские методы или противопоказаны или невыполнимы. Считает ли диссертант, как альтернативу, возможное использование МРТ в режиме взвешенных изображений ?

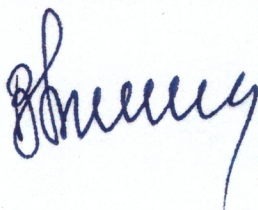
Заключение

Диссертационная работа Парамоновой Евгении Викторовны «Оптимизация лечебных подходов при локальных стадиях классической лимфомы Ходжкина» представляет собой законченное, самостоятельное научно-квалификационное исследование, выполненное на высоком профессиональном уровне, в котором решена важная для онкологии и онкогематологии задача - определение оптимального объема противоопухолевого лечения пациентов с локальными стадиями КЛХ. Автор продемонстрировал глубокое знание проблемы, владение современными методами клинической онкогематологии, лучевой терапии и радионуклидной диагностики, а также умение проводить сложный статистический анализ. Поставленные цель и задачи исследования достигнуты в полном объеме. По актуальности, научной новизне и научно-практической значимости диссертационная работа соответствует всем 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 наук, а ее автор, Парамонова Евгения Викторовна, заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия

Официальный оппонент

Доктор медицинских наук (14.01.21 – Гематология и переливание крови),
Профессор, заведующий кафедрой гематологии и клеточной терапии
Института усовершенствования врачей, заведующий отделением
гематологии и химиотерапии с блоком трансплантации костного мозга и
гемопозитических стволовых клеток ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова»
Минздрава России



В.Я. Мельниченко

« 13 » 11 2025 г.

Подпись д.м.н. Мельниченко Владимира Ярославовича заверяю:

Заместитель генерального директора по научной и образовательной
деятельности ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России,
Кандидат медицинских наук



А.А. Пулин

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный
медико-хирургический Центр имени Н.И. Пирогова» Министерства
здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМХЦ им. Н.И.
Пирогова» Минздрава России)

Адрес: 105203, г. Москва, ул. Нижняя Первомайская, д.70.

Тел. +7 (499)464-49-54, +7 (495) 465-33-55, e-mail: info@pirogov-center.ru,

сайт: <https://www.pirogov-center.ru>