

## О Т З Ы В

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора Владимира Михайловича Сотникова на диссертационную работу *Заводновой Инги Зурабовны* на тему: «Индивидуализация программ терапии первичной медиастинальной (тимической) В-крупноклеточной лимфомы», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – *Онкология*.

### **Актуальность исследования.**

Первичная медиастинальная В-крупноклеточная лимфома (ПМВКЛ) относится к первичным экстранодальным опухолям и происходит из В-клеток мозгового слоя вилочковой железы. Болезнь обычно проявляется большой опухолевой массой в переднем верхнем средостении, болеют чаще молодые женщины. Молодой возраст, хорошие шансы на отдаленную выживаемость большинства больных делают необходимым и важным определение наиболее адекватной по объему и в то же времени минимальной по токсичности программы лечения.

Целесообразность облучения средостения является, пожалуй, наиболее обсуждаемым аспектом при ПМВКЛ. На одной чаше весов - увеличение риска вторых опухолей, в частности рака молочной железы, и кардиопульмональных осложнений у молодых больных. На другой, крайне неблагоприятный прогноз в случае развития рецидива или прогрессирования опухоли. По результатам ряда исследований доказано, что вероятность локального контроля лимфомы значительно возрастает после применения облучения. С другой стороны – в литературе немало данных о возможности для части больных избежать облучения.

Определение наиболее эффективного и наименее токсичного режима химиотерапии, использование ПЭТ/КТ для прогнозирования заболевания и попытки уменьшения объема облучения, оценка возможностей современной

3D радиотерапии в сравнении с предыдущими методами в плане уменьшения частоты осложнений и числа локальных рецидивов – эти и другие актуальные задачи поставлены в основу данной исследовательской работы.

**Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.**

Высокая степень обоснованности диссертационной работы подтверждается проанализированными автором клиническими и инструментальными исследованиями, а также результатами показателей выживаемости 131 больного ПМВКЛ в течение длительного периода наблюдения.

Автором доказано, что интенсивные режимы иммунохимиотерапии (MACOP-B<sub>+</sub>R, R-EPOCH) не различаются по эффективности и имеют статистически значимые преимущества перед стандартной схемой R-CHOP. Выполнен детальный анализ частоты и выраженности лучевых повреждений лёгочной ткани при проведении 2D конвенциональной и 3D конформной лучевой терапии. Выявлены закономерности между рентгенологическими, клиническими проявлениями радиационно-индуцированных повреждений лёгких и дозовыми нагрузками на лёгочную ткань, объёмом лучевого воздействия. В работе показано, что позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) является важным прогностическим инструментом при лечении больных ПМВКЛ.

Автор выделяет клиничко-лабораторные факторы (наличие экстранодальных поражений за пределами грудной клетки, генерализованные стадии, вовлечение легочной ткани, высокая группа риска в соответствии с международным прогностическим индексом, снижение уровня гемоглобина и лейкоцитоз ( $<15 \times 10^9/\text{л}$ )), ухудшающие показатели выживаемости без прогрессирования.

С учетом этих данных в диссертационной работе предложен алгоритм лечения больных ПМВКЛ, который может использоваться в рутинной практике.

Таким образом, высокая степень обоснованности, достоверность и новизна исследования следуют из характера поставленных и решенных задач и глубины их анализа.

### **Значимость для науки и практики результатов диссертации и конкретные пути их использования.**

Исследование, проведенное Заводновой Ингой Зурабовной, имеет несомненную научную и практическую значимость.

В диссертации разработаны клинические подходы к лечению больных ПМВКЛ, основанные на интенсивных режимах иммунохимиотерапии, оценке результатов по данным позитронно-эмиссионной томографии и дифференцированном применении по результатам ПЭТ современной 3D-конформной лучевой терапии. Использование представленного алгоритма способствует в целом повышению эффективности и снижению токсичности лечения больных первичной медиастинальной В-крупноклеточной лимфомой и может использоваться в клинической практике специализированных лечебных учреждений.

### **Структура и объем диссертации.**

Диссертация написана в традиционном стиле, изложена на 127 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания методов исследования, трех глав собственных результатов, заключения, выводов и списка литературы, включающего 13 отечественных и 108 иностранных источников. Работа иллюстрирована 23 таблицами, 55 рисунками.

*Во введении* кратко описана актуальность научного труда, изложены цель и задачи работы, обоснована научная новизна и практическая

значимость исследования, определены основные положения, выносимые на защиту.

**Первая глава.** Обзор литературы изложен на 35 страницах, написан последовательно со знанием мировой литературы по данной тематике. Автором представлены современные данные по этиологии, патогенезу первичной медиастинальной (тимической) В – крупноклеточной лимфомы. Подробно описана клиническая характеристика заболевания и принципы ее терапии.

Глава написана в классическом академическом стиле от истории появления этой нозологии до ее морфо-иммунологической характеристики и лечения. Глава прекрасно раскрывает эрудицию диссертанта, но при этом менее выражена полемическая акцентированность литературного обзора, желательная для обоснования темы исследования.

**Вторая глава** посвящена клинической характеристике больных и описанию методов исследования. В основу работы положен анализ клинических данных 131 пациента с диагнозом ПМВКЛ, находившихся под наблюдением ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России с 2000 по 2017 годы. Все пациенты распределены на группы в зависимости от метода лечения: иммунохимиолучевая терапия 89 (67,9%); иммунохимиотерапия - 30 (22,9%); химиотерапия с лучевой терапией - 10 (7,6%), химиотерапия – 2 (1,5%).

Лекарственное лечение больных проводилось по разным режимам химиотерапии: МАСОР-В<sub>±</sub>R – 55 (42%), R-СНОР – 40 (30,5%), R-ЕРОСН – 36 (27,5%). Лучевая терапия с консолидирующей или лечебной целью проведена 99 больным. Распределение в зависимости от метода лучевой терапии было следующим: конвенциональная 2D-ЛТ проведена 50 больным, 3D-конформная ЛТ – 49 больным. Замечаний по данной главе нет.

**В третьей главе** представлены непосредственные и отдаленные результаты лечения больных ПМВКЛ. Доказано, что интенсивные режимы



иммунохимиотерапии имеют статистически значимые преимущества перед стандартной программой R-CHOP и принципиально не различаются друг от друга по эффективности. Режим R-EPOCH имеет преимущества перед схемой MACOP-B-R, поскольку несмотря на большее число нейтропений III-IV степени, данная программа ассоциируется с меньшим числом инфекций и небольшим процентом негематологической и легочной токсичности.

Автором изучены различные клинические и лабораторные факторы, которые могут влиять на течение болезни. Показано, что применение разной методики (2D и 3D) лучевой терапии существенно не влияет на общую выживаемость пациентов. Оказалось, что наличие экстранодальных поражений за пределами грудной клетки, генерализованные стадии, вовлечение легочной ткани, высокая группа риска в соответствии с международным прогностическим индексом, снижение уровня гемоглобина и лейкоцитоз ( $<15 \times 10^9/\text{л}$ ) ассоциируются с худшим прогнозом. К достоинствам главы можно отнести тщательный анализ зависимости отдаленных результатов лечения от максимального набора клинических и лабораторных особенностей течения ПМВКЛ.

*Четвертая глава* посвящена изучению роли ПЭТ при первичной медиастинальной (тимической) В – крупноклеточной лимфоме. В работе позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) после химиолучевого лечения выполнена 99 больным (76%). ПЭТ-негативными (DC1,2,3) после иммунохимиотерапии были 83 (84%), а ПЭТ-позитивными – 16 (16%) больных. Оказалось, что 3-х летняя выживаемость без прогрессирования статистически значимо зависела от данных ПЭТ и 93% и 26% (медиана 8 месяцев). Достоверные различия получены также в сроках жизни больных: 3-х летняя общая выживаемость 93% и 53% соответственно.

Обобщая полученные результаты, сделан вывод, что ПЭТ является важным прогностическим инструментом при лечении больных ПМВКЛ. Сохранение интенсивного свечения после иммунохимиотерапии, соответствующее уровню накопления радиофармпрепарата в печени (DC4,5)

является мощным неблагоприятным фактором и предиктором плохого прогноза отдаленной выживаемости. Полный метаболический ответ после завершения этапа лекарственного лечения - благоприятный фактор прогноза при первичной медиастинальной (тимической) В-крупноклеточной лимфоме. Однако, такой результат не может служить в полной мере основанием для отказа от лучевой терапии: у 6 (7%) больных этой группы в ранние сроки развились рецидивы заболевания.

Проведенный в данной главе анализ имеет несомненно важное значение для практических врачей онкологов и радиотерапевтов в связи с быстрым внедрением в практику этого нового для нашего здравоохранения метода медицинской визуализации.

В *пятой главе* представлены осложнения у больных первичной медиастинальной (тимической) В – крупноклеточной лимфомы после иммунохимиолучевой терапии. У 80% больных отмечены различные осложнения в процессе лекарственной терапии. Гематологическая токсичность, в основном нейтропении 3-4 степени, была у 79 (60%) больных и зависела от режима химиотерапии: МАСОР-В+R (47%), R-СНОР (45%), R-ЕРОСН (97%). Негематологическая, органная токсичность 3-4 степени отмечена у 28 (21%) больных и не коррелировала с режимом химиотерапии. Инфекционные осложнения различной степени тяжести диагностированы у 73 (56%) больных. Наиболее часто они развивались при лечении по схеме МАСОР-В+R (56%), значительно реже при использовании R-ЕРОСН (25%) и R-СНОР (19%).

Таким образом, доказано, что режим R-ЕРОСН имеет преимущества перед схемой МАСОР-В-R, поскольку несмотря на большее число нейтропений III-IV степени, данная программа дает меньше инфекционных осложнений и небольшой процент негематологической и легочной токсичности.

Показано, что при проведении современной 3D конформной лучевой терапии наблюдается меньшее число рентгенологически выявляемых

повреждений лёгочной ткани (32% и 18 % соответственно) и пульмонитов. Поздние лучевые повреждения в виде лёгочных фиброзов также достоверно чаще были отмечены у больных с проведенной 2D лучевой терапией (10% и 2% соответственно).

*В заключении* на фоне краткого изложения содержания, автор делает акцент на главные положения работы и предлагает свои выводы.

Сделанные замечания не носят принципиального характера и не снижают ценности работы.

### **Заключение.**

Обобщая вышеизложенное можно заключить, что диссертационная работа *Заводновой Инги Зурабовны* на тему: «Индивидуализация программ терапии первичной медиастинальной (тимической) В-крупноклеточной лимфомы» является законченной научно - квалификационной работой, в которой сформулированы и обоснованы положения, квалифицируемые, как важный вклад в разработку подходов к лечению больных первичной медиастинальной (тимической) В – крупноклеточной лимфомой.

Таким образом, по актуальности, объему исследований, методическому уровню, научной новизне и практической значимости полученных результатов диссертационная работа Заводновой Инги Зурабовны, выполненная под руководством д.м.н. Тумян Гаяне Сепуговны, д.м.н. Трофимовой Оксаны Петровны, содержащая новое решение актуальной научной задачи – разработку алгоритма лечения больных ПМВКЛ, полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ №842 от 24 сентября 2013 года, с изменениями Постановления Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 года №335 и №784 от 02 августа 2016 года «О внесении изменений в положение о присуждении ученых степеней», а сам автор, Заводнова Инга Зурабовна,

заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология.

Заведующий лабораторией лучевой терапии  
научно-исследовательского отдела  
инновационных технологий лучевой терапии  
и химиолучевого лечения злокачественных  
новообразований ФГБУ «РНЦРР»

Минздрава России,

доктор медицинских наук, профессор

Сотников В.М.

22.04.19

Подпись д.м.н., профессора В.М. Сотникова «ЗАВЕРЯЮ»:

Ученый секретарь ФГБУ «РНЦРР»

Минздрава России,

доктор медицинских наук, профессор



Цаллагова З.С.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научный центр рентгенорадиологии», Министерства здравоохранения Российской Федерации.

117997, г. Москва, ул. Профсоюзная, д. 86. Тел: +7 (499) 120-65-10; e-mail: mailbox@rncrr.rssi.ru; сайт: www.rncrr.ru