

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, заведующего гематологическим отделением №11 государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Московский многопрофильный научно-клинический центр имени С.П. Боткина» Департамента здравоохранения города Москвы Капланова Камиля Данияловича на диссертационную работу Мингалимова Марата Альбертовича «Оценка клинической эффективности и профиля токсичности при интенсификации первой линии иммунохимиотерапии по программе R-split-dose-EPOCH±HDMTX у пациентов с диффузной В-крупноклеточной лимфомой», на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.28. Гематология и переливание крови

Актуальность темы диссертации

Диффузная В-крупноклеточная лимфома (ДВКЛ) – крайне гетерогенное по молекулярно-генетическим и иммуноморфологическим характеристикам заболевание. Различные группы риска ДВКЛ демонстрируют значительную вариабельность в ответе на противоопухолевую терапию и отдаленных результатах терапии.

На сегодняшний день результаты противоопухолевой терапии по программе R-CHOP признаны неудовлетворительными для пациентов с факторами неблагоприятного прогноза, что выражается высокой частотой рецидивирующего и рефрактерного течения ДВКЛ. Согласно литературным данным, высокодозная иммунохимиотерапия потенциально является возможной опцией улучшения результатов терапии у таких больных. Однако данная стратегия индукционной терапии ассоциирована с высокой токсичностью. С учётом большей частоты встречаемости ДВКЛ у лиц старшей возрастной группы, имеющих сопутствующую патологию, выбор подобной тактики имеет ограничения. Единственным вариантом применения интенсификации терапии может быть фракционирование доз лекарственных препаратов.

Таким образом, актуальность представленной работы состоит в оценке фракционированного подхода для лечения больных с диффузной В-крупноклеточной лимфомой, в том числе в группе высокого риска прогрессирования.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Представленная диссертационная работа является законченным научным исследованием, в котором автором последовательно решены поставленные научные задачи и полностью достигнута цель исследования.

Научные положения, выводы и практические рекомендации диссертации обоснованы и достоверны благодаря использованию актуальных и объективных методов анализа большого объема исследовательского материала.

Мингалимовым М. А. проведен глубокий анализ полученных результатов исследований в контексте современных взглядов на подходы к терапии ДВКЛ. Исследование выполнено в два этапа. Первый этап заключался в ретроспективном исследовании исторических данных лечения пациентов с впервые диагностированной ДВКЛ (n = 156). Второй этап – одноцентровое клиническое исследование по типу «случай-контроль», где сравнивались схемы R-СНОР (n = 19) против R-split-dose-ЕРОСН±НДМТХ (n = 23) на этапе индукции ремиссии. Автором лично проводилось клиническое обследование и терапия пациентов, включенных в проспективную часть. Методы исследования актуальны и информативны. Достоверность научных положений и выводов диссертации подтверждается выборкой, дизайном исследования, репрезентативностью, комплексным подходом к обследованию пациентов; все это согласуется с поставленными целями и задачами работы. Выводы и практические рекомендации основаны на полученных данных, что подтверждает их правильность и обоснованность.

Научная новизна результатов исследования

Диссертационная работа выполнена на достаточном объеме материала. Разработаны методические подходы, выполнен статистический анализ базы данных, включавшей информацию о режимах и исходах терапии пациентов с ДВКЛ, а в экспериментальной части предложена эффективная и безопасная программа иммунохимиотерапии. Все перечисленное, несомненно, повышает научную ценность работы.

В диссертационной работе впервые выполнен эпидемиологический анализ терапии пациентов с ДВКЛ в условиях реальной клинической практики. Проведено оригинальное клиническое исследование по типу «случай-контроль», в котором в экспериментальной группе пациенты получали курс ХТ по схеме иммунохимиотерапии по программе R-split-dose-ЕРОСН±НДМТХ, а в группе сравнения – R-СНОР. Противоопухолева программа продемонстрировала улучшение непосредственных и однолетних результатов по сравнению со стандартной терапией по программе R-СНОР.

Таким образом, в диссертационной работе Мингалимова Марата Альбертовича во всей полноте осуществлены поставленные цели и задачи исследования, сформулированы выводы и практические рекомендации.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Научная значимость исследования определяется спектром полученных данных, касающихся лечения ДВКЛ. Проанализированные в диссертационном исследовании новые данные позволяют более полно представить подход к лечению ДВКЛ.

По результатам работы предложен новый подход к интенсификации терапии впервые диагностированной ДВКЛ.

Таким образом, результаты, полученные автором, являются новыми научными знаниями в области онкогематологии и могут быть внедрены в практику медицинских учреждений и использоваться в научно-исследовательской работе.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационная работа Мингалимова М.А. соответствует шифру специальности: 3.1.28. Гематология и переливание крови

Полнота освещения результатов диссертации в печати

По теме диссертации опубликовано 3 научные работы в журналах, включенных в перечень изданий, рекомендованных ВАК РФ для публикаций основных результатов диссертационных исследований. Полученные результаты представлены в виде устных докладов на российских конференциях.

Структура и содержание работы

Диссертация изложена в традиционном стиле на 88 страницах, иллюстрирована 6 рисунками и 9 таблицами. Список литературы включает 116 источников, из них 6 отечественных и 110 зарубежных.

Во введении автор исследования убедительно демонстрирует важность и современность рассматриваемой проблемы, обсуждается степень глубины проработки темы, выделен личный вклад автора. Четко сформулированы цели и задачи исследования, а также обозначены аспекты научной новизны, теоретического и практического значений работы.

В первой главе представлен обзор литературы, в котором проведен подробный анализ современных представлений о ДВКЛ: патогенез заболевания, клинические, иммунофенотипические и цитогенетические особенности, их влияние на прогноз течения ДВКЛ. Приводятся актуальные данные об эффективности различных подходов в терапии ДВКЛ в зависимости от стадии заболевания и возраста пациентов. Также отражена эффективность противоопухолевой терапии ДВКЛ в реальной клинической практике, профилактика поражения ЦНС. Обзор написан хорошим литературным языком, легко читается и демонстрирует глубокое понимание

автором исследуемого вопроса, определяет цель и задачи диссертационной работы, а также пути их решения.

Во второй главе автором приводится характеристика пациентов с ДВКЛ, включенных в исследование. На первом этапе работы проведен ретроспективный анализ 156 больных с впервые диагностированной ДВКЛ, получивших лечение в ГБУЗ «ГКБ №52 ДЗМ» в период с 2015 по 2022 гг. На втором этапе работе проведен анализ 42 пациентов с впервые диагностированной ДВКЛ, получивших лечение на базе отделения гематологии и химиотерапии в ГБУЗ «ГКБ №52 ДЗМ» с октября 2022 г. по август 2023 г. Основную группу составили 25 больных, которым была проведена модифицированная ИХТ по программе R-split-dose-EPOCH±HDMTX. Группу сравнения составили 19 больных ДВКЛ, получивших лечение по программе R-СНОР в тот же период, что и основная группа. Во второй главе детально описаны критерии включения и невключения пациентов в исследование, а также критерии исключения, принципы стадирования ДВКЛ, параметры оценки эффективности проводимой терапии, критерии токсичности на основании международных стандартов, протокол обследования больных до инициации противоопухолевого лечения, дизайн проведенного исследования и программа R-split-dose-EPOCH±HDMTX. Обработка полученных результатов исследования выполнена с использованием стандартных методов статистического анализа. Глава отражает в целом высокий методологический и технический уровень выполненной работы.

В третьей главе диссертационной работы автор излагает результаты собственного исследования. Работа носит комбинированный ретро- и проспективный характер. Проведена оценка непосредственной эффективности программ R-split-dose-EPOCH±HDMTX и R-СНОР, анализ гематологической и негематологической токсичности данных режимов ИХТ. Проведено сравнение результатов 1-летней общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования по программам R-split-dose-EPOCH±HDMTX и R-СНОР. Продемонстрировано, что непосредственная эффективность протокола R-split-dose-EPOCH±HDMTX была статистически значимо выше по сравнению с R-СНОР по уровню общего ответа и полному метаболическому ответу. Важно отметить, что 1-летняя выживаемость без прогрессирования у пациентов, получивших программу R-split-dose-EPOCH±HDMTX, была статистически значимо выше, в сравнении с показателем в группе пациентов, получивших режим R-СНОР. При оценке общей 1-летней выживаемости статистически значимых различий между группами не отмечено. Автор приводит обсуждение полученных результатов с данными литературы.

В четвертой главе представлено обобщение полученных результатов.

Глава «**Заключение**» подводит итоги проделанной работы. Все выводы, сделанные в диссертации, обоснованы и соответствуют задачам и результатам

исследования.

Автореферат Мингалимова М.А. полностью соответствует установленным требованиям и в полной мере отражает содержание работы.

Диссертация оформлена по всем правилам, в ней лаконично и четко изложены результаты диссертационной работы, которые в полной мере раскрывают цель и задачи исследования.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Диссертационная работа написана хорошим литературным языком, тщательно отредактирована. Текст выверен в грамматическом аспекте, хорошо иллюстрирован. Импонирует четкость, последовательность и синхронность, соблюдаемые автором в распределении материала при описании обнаруживаемых изменений. Поставленные задачи характеризуются конкретностью, на каждую из них приводится хорошо аргументированный ответ.

Работа выполнена на высоком методическом и профессиональном уровне. Существенных замечаний по смыслу выполненного исследования и содержанию, выбору методических подходов, обоснованности положений и выводов, практической и теоретической значимости нет.

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Мингалимова Марата Альбертовича «Оценка клинической эффективности и профиля токсичности при интенсификации первой линии иммунохимиотерапии по программе R-split-dose-EPOCH±HDMTX у пациентов с диффузной В-крупноклеточной лимфомой», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.28. – Гематология и переливание крови (научный руководитель: д.м.н. Барях Елена Александровна), является законченным научно-квалификационным исследованием.

По своей актуальности, объему и уровню исследования, научной новизне и практической значимости диссертация соответствует требованиям п. 9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013г. № 842 (в действующей редакции), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор Мингалимов М. А. заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.28 – Гематология и переливание крови.

Официальный оппонент: доктор медицинских наук, заведующий гематологическим отделением №11 государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Московский

многопрофильный научно-клинический центр имени С.П. Боткина»
Департамента здравоохранения города Москвы



Капланов Камиль Даниялович

« 17 » марта 2025 года

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

Заместитель главного врача по кадрам



Брызгалова Н. А.

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

Телефон: +7 (499) 490-03-03

Сайт: www.botkinmoscow.ru

СВЕДЕНИЯ

об официальном оппоненте по диссертации
Мингалимова Марата Альбертовича

На тему «Оценка клинической эффективности и профиля токсичности при интенсификации первой линии иммунохимиотерапии по программе R-split-dose-EPOCH±HDMTX у пациентов с диффузной В-крупноклеточной лимфомой»

На соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.28 Гематология и переливание крови

Фамилия, имя, отчество	Место основной работы (организация, должность)	Ученая степень (шифр специальности, по которой защищена диссертация) и ученое звание	Основные работы по профилю оппонируемой диссертации в рецензируемых журналах (за последние 5 лет)
Капанов Камиль Даниялович	Заведующий гематологическим отделением №11 государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Московский многопрофильный научно-клинический центр имени С.П. Боткина»	доктор медицинских наук 3.1.28. Гематология и переливание крови, 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология	<ol style="list-style-type: none"> 1) Капанов К.Д. Диффузная В-крупноклеточная лимфома и лимфома серой зоны. / Рациональная фармакотерапия в гематологии. Под редакцией профессора О.А. Рукавицына, изд. «Литтерра», 2021. – с.300. 2) Капанов К.Д. Результаты анализа регионального регистра пациентов с диффузной В-крупноклеточной лимфомой: факторы риска и проблемы иммунохимиотерапии. / Капанов К.Д., Волков Н.П., Клиточенко Т.Ю., и др.// Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. – 2019. – Т 12, N 2 – С.154-164. 3) Капанов К.Д. Промежуточные результаты многоцентрового, рандомизированного, контролируемого (сравнительного) открытого, проспективного исследования по оценке

			<p>эффективности программ R-DA-EPOCH, R-MNHL-VFM-90 и трансплантации аутологичных стволовых кроветворных клеток у нелеченных больных диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомой с признаками неблагоприятного прогноза – протокол ДВККЛ-2015. Магомедова А.У., Сычевская К.Н., Моисеева Т.Н., и др. // Гематология и трансфузиология. – 2020. – Т65, N1. – с.35</p>
--	--	--	---

Согласен на обработку персональных данных

Официальный оппонент:

Доктор медицинских наук,

заведующий гематологическим отделением №11

государственного бюджетного учреждения здравоохранения

«Московский многопрофильный научно-клинический центр имени С.П. Боткина»

Департамента здравоохранения города Москвы

К.Д. Капланов

Подпись д.м.н. Капланова К.Д. заверяю:

17 марта 2025г

Заместитель главного врача по кадрам

государственного бюджетного учреждения здравоохранения

«Московский многопрофильный научно-клинический центр имени С.П. Боткина»

Департамента здравоохранения города Москвы



Н.А. Брызгалова

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Московский многопрофильный научно-клинический центр имени С.П. Боткина» департамента здравоохранения города Москвы

Адрес: 125284, Москва, 2-й Боткинский пр-д, 5