

## **ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА**

доктора медицинских наук, профессора, заведующей отделением противоопухолевой лекарственной терапии и гематологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России *Тумян Гаяне Сепуговны* 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», представленную к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.28. - гематология и переливание крови

### **Актуальность темы диссертационного исследования**

Диффузная В-крупноклеточная лимфома (ДВКЛ) – самый частый вариант неходжкинских лимфом (НХЛ) взрослых. Медиана возраста больных составляет 60 лет. Болезнь отличается гетерогенным, часто агрессивным течением, склонностью к рецидивированию заболевания и неблагоприятным прогнозом отдаленной выживаемости. Стандартная терапия первой линии по программе R-CHOP позволяет получить долгосрочные результаты только в 50-60% случаев, у остальных пациентов отмечается рефрактерное течение или развиваются рецидивы опухоли. Многочисленные попытки улучшения данных результатов не увенчались успехами, поскольку простая интенсификация химиотерапии ассоциируется с высокой токсичностью и с учетом пожилого контингента пациентов практически не реализуема. Одним из путей повышения эффективности представляется длительное фракционирование лекарственных препаратов, включенных в режим иммунохимиотерапии, с адаптацией дозы в зависимости от предшествующей гематологической токсичности.

Таким образом, разработка оптимального режима первой линии терапии пациентов с ДВКЛ остается крайне актуальной задачей современной гематологии, чему и собственно посвящено диссертационное исследование Мингалимова Марата Альбертовича.

### **Научная новизна и практическая значимость исследования**

В рамках исследования был проведен детальный анализ результатов первой линии терапии ДВКЛ в рутинной клинической практике. Далее на собственном материале впервые оценены непосредственная эффективность, выполняемость и токсичность новой интенсифицированной программы R-SD-EPOCH+HDMTX у пациентов с впервые

диагностированной ДВККЛ. Полученные результаты сопоставлены с данными противоопухолевой терапии больных ДВКЛ со схожей клинической характеристикой, которые получили в том же временном промежутке стандартный режим R-СНОР. Впервые именно при использовании нового интенсифицированного режима удалось нивелировать факторы неблагоприятного прогноза, составляющие основу шкалы высокого риска и улучшить непосредственные и отдаленные результаты лечения пациентов ДВКЛ.

Результаты данного исследования могут быть использованы для разработки и применения оптимальных клинических подходов в отношении крайне сложной категории пациентов с ДВКЛ. Выводы и рекомендации диссертационной работы Мингалимова Марата Альбертовича могут быть внедрены в практику работы гематологических и онкологических отделений различных учреждениях здравоохранения.

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

Научные положения, выводы и практические рекомендации диссертации обоснованы и достоверны благодаря использованию актуальных и объективных методов анализа большого объема исследовательского материала. Исследование включало 2 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-EPOCH±HDMTX (n=23) на этапе индукции ремиссии. Автором проводилось полное клиническое обследование пациентов, включенных в проспективный этап. Методы исследования актуальны и информативны. Достоверность научных положений подтверждается выборкой, дизайном исследования, комплексной репрезентативностью подходов к обследованию пациентов и их согласованностью с поставленными целями и задачами работы. Выводы и практические рекомендации основаны на полученных данных, что подтверждает их правильность и обоснованность.

### **Подтверждение опубликования основных результатов диссертации в научной печати**

По материалам диссертационного исследования были опубликованы 3 научные работы в журналах, индексируемых в базе данных Scopus и рекомендованные Высшей аттестационной комиссией Минобрнауки России. Опубликованные работы в полной мере

отражают основные положения диссертации и соответствуют требованиям, предъявляемым к диссертациям. Результаты исследования были также представлены и обсуждены на ключевых отечественных научно-практических конференциях.

### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

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

### **Оценка содержания диссертации, ее завершения в целом, замечания по оформлению**

Диссертационная работа Мингалимова М.А. написана в традиционном стиле и изложена 88 страницах машинописного текста. Текст диссертации содержит введение, обзор литературы, главу о материалах и методах исследования, главы собственных результатов, заключения, выводы. Работа иллюстрирована 6 рисунками и 9 таблицами. Список литературы включает 116 источников, из них 6 отечественных и 110 зарубежных.

Во введении диссертационного исследования исчерпывающе обоснована актуальность исследования, четко сформулированы цель и задачи, положения, выносимые на защиту, изложены научная новизна и практическая значимость исследования.

В литературном обзоре подробно изложены актуальные данные об особенностях течения и результатах терапии пациентов с ДВКЛ, освещены актуальные и нерешенные проблемы в этой области.

В главе «Материалы и методы» автор дает подробную характеристику пациентов с ДВКЛ, включенных в исследование. Первый этап включает ретроспективный анализ клинических данных 156 больных с впервые диагностированной ДВКЛ, которые проходили лечение в ГБУЗ «ГКБ №52 ДЗМ» в период с 2015 по 2022 годы. На втором, проспективном этапе изучается характеристика 42 пациентов с впервые установленным диагнозом ДВКЛ, получившие лечение в отделении гематологии и химиотерапии ГБУЗ «ГКБ №52 ДЗМ» с октября 2022 года по август 2023 года. Основную группу проспективного исследования составили 25 пациентов, которым была проведена модифицированная ИХТ по программе R-split-dose-EPOCH±HDMTX. В группу сравнения вошли 19 больных ДВКЛ, проходивших лечение по программе R-CHOP в тот же период. Во второй главе подробно изложены критерии включения и исключения пациентов из исследования, принципы стадирования ДВКЛ, параметры для оценки эффективности терапии и критерии токсичности на основе международных стандартов, а также протокол обследования пациентов перед началом противоопухолевого лечения, дизайн

исследования и программа R-split-dose-EPOCH±HDMTX. Обработка полученных результатов была выполнена с использованием стандартных методов статистического анализа.

В главах, посвященных результатам собственных исследований, автором подробно представлены результаты терапии пациентов с ДВКЛ, детально описаны осложнения лечения, а также проведен анализ факторов, влияющих на его результаты. В работе было наглядно показано, что использование нового интенсивного режима R-split-dose-EPOCH±HDMTX позволяет преодолеть и нивелировать клинические неблагоприятные факторы и ассоциируется с улучшением как непосредственных, так и отдаленных результатов. Автор обосновывает целесообразность такой интенсификации безопасностью проводимого режима, который можно воспроизвести в условиях любого специализированного учреждения. Представленный клинический материал имеет научный интерес и большую практическую значимость для здравоохранения.

Глава «Заключение» подводит итоги проделанной работы. Выводы адекватно обобщают проведенную автором работу, полностью освещая поставленную цель и решаемые задачи.

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

Принципиальных замечаний по диссертации нет. В тексте диссертации содержатся небольшие стилистические ошибки и опечатки. Выявленные недостатки не имеют существенного значения и не снижают общей положительной оценки работы. Можно высказать пожелание автору о продолжении набора в исследуемую группу и дальнейший анализ результатов лечения при более длительных сроках наблюдения и большем числе пациентов.

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Диссертационная работа 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», выполненная под научным руководством д.м.н. Барях Е. А., на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.28.–гематология и переливание крови, является законченным научно-квалификационным трудом, в котором решена актуальная научно-практическая задача по оценке эффективности и безопасности новых подходов к лечению пациентов с ДВКЛ.

Диссертация соответствует требованиям пункта 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ №842 от 24 сентября 2013 г. (в редакции постановлений Правительства РФ от 21.04.2016 №335, от 20.03.2021 №426, от 11.09.2021 №1539, от 26.10.2023 №1786), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор Мингалимов М.А. заслуживает присуждение искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.28 – гематология и переливание крови.

**Официальный оппонент:**

доктор медицинских наук, профессор  
заведующая отделением противоопухолевой лекарственной терапии  
и гематологии Федерального государственного бюджетного учреждения  
«Национальный медицинский исследовательский центр  
онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

Г.С. Тумян

*18 марта 2025 г.*

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России:  
115522, г. Москва, Каширское шоссе 23  
Телефон: + 7 499 444 24 24, e-mail: [info@ronc.ru](mailto:info@ronc.ru)

Подлинность подписи д.м.н. Тумян Гаяне Сепуговны «заверяю»

Ученый секретарь  
ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина»  
Минздрава России, к.м.н.



И.Ю. Кубасова

## СВЕДЕНИЯ

об официальном оппоненте Тумян Г.С. 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», представленной 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)
<b>Тумян Гаяне Сепуговна</b>	Заведующий отделением противоопухолевой лекарственной терапии и гематологии отдела гематологии и трансплантации костного мозга федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства	доктор медицинских наук  14.00.14. Онкология  профессор	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) Новые возможности лечения диффузной В-крупноклеточной лимфомы. /Тумян Г.С. // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. – 2022. – Т. 15. – №. 3. – С. 213-231.</li> <li>2) Лечение пациентов с рецидивами и рефрактерным течением первичной медиастинальной (тимической) В-крупноклеточной лимфомы: собственные данные и обзор литературы / А. В. Аракелян, Г. С. Тумян, А. А. Семенова [и др.] // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. – 2025. – Т. 18, № 1. – С. 38-50.</li> <li>3) Диффузная В-крупноклеточная лимфома с высоким риском поражения центральной нервной системы (обзор литературы, вопросы профилактики, лечение, прогноз)./ С.Ф. Рамазанова, А.В. Аракелян, А.А. Семенова, О.Ю. Баранова, Г.С. Тумян [и др.] // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. – 2025. – Т. 18, № 1. – С. 50-64.</li> <li>4) Эффективность и безопасность комбинации Pola-BR при</li> </ol>

	<p>здравоохранения Российской Федерации</p>		<p>рецидивах и резистентном течении агрессивных В-клеточных неходжкинских лимфом: российское многоцентровое исследование/ Смыкова О.Г., Семенова А.А., Черных Ю.Б., Митина Т.А., Кравченко С.К., Тумян Г.С. [и др.] // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. 2022. Т. 15. № 3, С. 232-240.</p> <p>5) Different types of antiviral therapy (AVT) in patients with viral hepatitis C-associated diffuse large B-cell lymphoma/ S. Lepkov, G. Tumian, O. Kolomeytshev [et al.] // Hematological Oncology. – 2023. – Vol. 41, No. S2. – P. 822. –</p>
--	---	--	---

Согласен на обработку персональных данных

Официальный оппонент:

доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением  
противоопухолевой лекарственной терапии и гематологии  
отдела гематологии и трансплантации костного мозга  
ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России



Г.С. Тумян

Подпись д.м.н. Тумян Гаяне Сепуговны заверяю:

*18 марта 2025г*

Ученый секретарь  
ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина»  
Минздрава России,  
К.М.Н.



И.Ю. Кубасова

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации  
115478, г. Москва, Каширское шоссе, д.24  
Тел.+7(499)324-24-24, www.ronc.ru