

ОТЗЫВ

официального оппонента – доктора медицинских наук, главного научного сотрудника Московского научно-исследовательского онкологического института имени П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России Семочкина Сергея Вячеславовича на диссертационную работу Капланова Камиля Данияловича «Сравнительный клинико-фармакологический анализ и оптимизация фармакотерапии агрессивных лимфом и лимфомы Ходжкина», представленной к защите на соискание учёной степени доктора медицинских наук по специальностям: 3.3.6 – Фармакология, клиническая фармакология, 3.1.28 – Гематология и переливание крови.

Актуальность темы диссертационного исследования

Неходжкинские лимфомы (НХЛ) – гетерогенная группа заболеваний, занимающая первое место по распространенности среди опухолей лимфоидной и кроветворной тканей у взрослых. Среди агрессивных НХЛ в России наиболее часто встречаются диффузная В-крупноклеточная лимфома (ДВКЛ), составляющая до 30-40% из впервые выявленных случаев (средняя ежегодная заболеваемость – 4-5 на 100 000 населения). Медиана возраста заболевших составляет около 60 лет с приблизительно равномерным риском заболевания мужчин и женщин. Вторым по частоте вариантом лимфом является классическая лимфома Ходжкина (ЛХ). Этим заболеванием страдают преимущественно молодые люди в возрасте 16-35 лет, чаще женщины. Ежегодная заболеваемость ЛХ в России составляет около 2,2 случая на 100 000 населения. Далее по распространенности среди агрессивных лимфом следуют лимфома из клеток мантии (ЛМЛ), первичная медиастинальная В-крупноклеточная (ПМВКЛ) и лимфома Беркитта, составляющие соответственно 0,64; 0,04 и 0,3 случая на 100 000 населения.

В качестве стандарта первой линии ДВКЛ рассматривается схема R-CHOP, удачно сочетающая хорошую эффективность и приемлемую

токсичность. Приблизительно 30% случаев ДВКЛ – это рефрактерное или рецидивирующее течение, характеризующееся ограниченной общей выживаемостью (ОВ). Возможность стойкой ремиссии у пациентов с рефрактерным течением заболевания возможна у ограниченного числа пациентов в результате применения высокодозной химиотерапии с поддержкой аутологичными гемопоэтическими стволовыми клетками (ауто-ТГСК), и лишь у пациентов с достижением ответа на 2-ю линию терапии.

В случае лимфомы Ходжкина вероятность полного излечения в случае реализации стандартных протоколов химиолучевой терапии доходит до 75-80%. При для оставшихся пациентов требуется проведение назначения более токсичной химиотерапии 2-й линии, с применением ингибиторов контрольных иммунных точек и конъюгированных антител. Одним из путей снижения риска рефрактерного/рецидивирующего течения лимфопролиферативных заболеваний является оптимизация фармакотерапии первой линии. В этом плане, наряду рандомизированными клиническими исследованиями, представляют практический интерес популяционные исследования, собирающие информацию о всех диагностированных пациентах. Это позволяет определить группы больных, нуждающихся в более интенсифицированных программах фармакотерапии.

Таким образом, тема представленной диссертации, посвященной оптимизации фармакотерапии агрессивных лимфом и лимфомы Ходжкина является актуальной клинической и медико-социальной проблемой.

Научная новизна основных положений, выводов и практических рекомендаций

В диссертационной работе впервые выполнен долгосрочный фармакоэпидемиологический анализ терапии первичных пациентов с агрессивными НХЛ и лимфомой Ходжкина, с определением частоты назначения, дозовой интенсивности и конечной эффективности нескольких линий лечения. Впервые предложена оригинальная модификация прогностической шкалы для распространенных стадий лимфомы Ходжкина, с

учетом внедрения в практику интенсифицированных вариантов фармакотерапии BEACO(D)PP. Для пациентов с лимфомой Ходжкина старше 60 лет и с сопутствующей сердечно-легочной патологией разработана программа комбинированной фармакотерапии – IVDG. Проведено оригинальное сравнительное рандомизированное исследование, в котором в экспериментальной группе пациенты получали IVDG, а в группе сравнения – ABVD. Разработанная схема показала эффективность, сравнимую со стандартной терапией, при практически полном отсутствии риска развития пульмонального фиброза, типичного для ABVD.

Значимость для науки и практики результатов диссертации и конкретные пути их использования

Ценность для науки и практики выводов и рекомендаций диссертационного исследования заключается в разработке адаптированных к современной терапии шкал определения групп риска для пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями. На основании анализа популяционных регистров были выделены категории пациентов, нуждающихся в повышении дозовой интенсивности цитостатической терапии. По данным проведенных исследований критически пересмотрено влияние отдельных факторов риска, негативно влияющих на ОВ.

Очень важным с практических позиций представляется данные по организации проспективного регистра. Каплановым К.Д. убедительно показана практическая ценность регистрации всех пациентов с гематологическими опухолями с фиксацией результатов лабораторных, молекулярных и инструментальных показателей, характеризующих особенности болезни и эффективность лечения.

По итогам проведенных исследований для отдельных групп пациентов автором предложены новые подходы к лечению. В частности, продемонстрирована безопасность, эффективность и фармако-экономическая приемлемость замены прокарбазина на дакарбазин в интенсифицированной программе терапии BEACO(D)PP-14, что, в частности, позволяет снизить

риски поздних нарушений фертильности у молодых пациентов. В отношении пожилых пациентов с коморбидными состояниями важен разработанный автором персонифицированный подход, позволяющий применять схему комбинированной фармакотерапии IVDG с меньшей кардиологической и легочной токсичностью по сравнению со стандартным ABVD. Автором показано, что менее затратные режимы фармакотерапии распространенных стадий лимфомы Ходжкина связаны с большей частотой неудач лечения, большей потребностью последующего назначения дорогостоящих программ второй и третьей линии, что имеет важное практическое значение.

Полнота изложения основных результатов диссертационной работы в научной печати

Результаты диссертационной работы отражены в 32 печатных работах, включая 26 – в изданиях, рекомендованных перечнем ВАК РФ для публикаций основных научных результатов диссертационных работ.

Основные положения работы и результаты исследований были представлены в виде докладов и обсуждены на XI, XII, XIII, XIV, XV Российской конференции с Международным участием «Злокачественные лимфомы» (Москва, 2014 – 2018), III Всероссийском гематологическом конгрессе с Международным участием (Москва, 2016), Международной конференции по лечению злокачественных лимфом ICML (Швейцария, 2017), конференции «Актуальные вопросы гематологии и клинической лабораторной диагностики» – (Москва, 2015-2019). Материалы исследования включены в «Национальное руководство Гематология» под редакцией проф. О.А. Рукавицына, 2015; «Рациональная фармакотерапия в гематологии» под редакцией проф. О.А. Рукавицына, 2021; «Руководство по лечению лимфомы Ходжкина» под редакцией проф. Деминой Е.А., 2020; «Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний» под редакцией проф. И.В. Поддубной, проф. В.Г. Савченко, 2018; Российские клинические рекомендации «Лимфома Ходжкина», 2020.

Структура, содержание и оценка диссертационной работы в целом, замечания по оформлению

Диссертационная работа изложена на 235 страницах печатного текста и включает в себя введение, обзор литературы, описание материалов и методов исследования, 4-х глав собственных исследований, обсуждение, выводы, практические рекомендации. Работа содержит 38 таблиц и 53 иллюстрации.

Во введении подробно обоснована актуальность и рассмотрена степень разработанности темы диссертационной работы, сформулированы цели и задачи исследования, научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, изложены методология и методы исследования. Сформулированы основные положения, выносимые на защиту.

В обзоре литературы автором рассмотрены этиология и патогенез наиболее распространенных лимфопролиферативных заболеваний, особенности клинического течения агрессивных лимфом. Рассмотрены возможности фармакотерапии. Подчёркнута важность получения точного иммуноморфологического диагноза и определения распространенности опухоли. Выполнено сравнение различных режимов, используемых в терапии ЛХ и агрессивных В-клеточных НХЛ. Подчёркнуты вопросы неудовлетворительной эффективности и безопасности имеющихся опций терапии при лечении распространённых стадий, а также пожилых пациентов с коморбидностями. Список литературы включает анализ 279 источников.

В главе «материалы и методы» подробно описан дизайн 4-х этапов исследования. Фармакоэпидемиологическое исследование было проведено на основе популяционного регистра гематологических пациентов Волгоградской области (2004-2017). Описаны дизайны трех блоков проспективного исследования: (1) сравнительной эффективности программ R-СНОР и R-СНОР в группе пациентов с ДВКЛ старше 65 лет; (2) сравнительной эффективности программы ВЕАСОРР-14 с прокарбазином и дакарбазином при распространенных и промежуточных стадиях лимфомы Ходжкина; (3) сравнительной эффективности программы с высокими дозами

цитарабина и гиперфракционированным циклофосфамидом (R-hyper-CVAD – R-HD-AraC) и с терапией R-CHOP при ЛКМ. В сравнительном исследовании IVDG против ABVD у пожилых пациентов с ЛХ описаны процедура рандомизации, перечислены критерии включения и невключения, процедуры лабораторно-инструментального контроля и критерии оценки результатов.

В третьей главе, посвященной фармакоэпидемиологическому анализу разработаны проблемы выбора дозоинтенсивных режимов фармакотерапии для пациентов с лимфомой Ходжкина с промежуточными и распространенными стадиями и сравнительной эффективности и токсичности программ BEACOPP и BEACODP. В главе подробно рассмотрено значение для улучшения показателей общей выживаемости увеличения дозоинтенсивности доксорубицина, циклофосфида и этопозида в усиленном BEACO(D)PP и в BEACO(D)PP-14.

В четвертой главе описаны результаты клинического сравнительного проспективного исследования замены прокарбазина на дакарбазин в BEACOPP-14. Доказана приемлемость такой замены без снижения эффективности терапии и увеличения токсических осложнений. При изучении интенсификации фармакотерапии в группе пациентов лимфомой из клеток мантии при сравнении со стандартной терапией R-CHOP для режимом R-hyperCVAD-R-HDAraC определена значимо более продолжительная выживаемость до начала терапии второй линии. При исследовании сравнительной эффективности менее кардиотоксичного режима R-CNOP и стандартного R-CHOP в группе пожилых больных анализ общей выживаемости показал отсутствие статистически значимых различий.

Пятая глава описывает результаты сравнительного контролируемого рандомизированного исследования эффективности комбинированной фармакотерапии IVDG у пациентов старше 60 лет с исходной кардиальной или легочной патологией. Рассмотрена гипотеза о сравнимой эффективности оригинального режима и стандартного ABVD, но с меньшим риском

нежелательных явлений (пульмонального блеомицетин-ассоциированного фиброза и антрациклиновой кардиопатии), для чего в предложенном режиме был исключен блеомицетин и включен менее кардиотоксичный в сравнении с доксорубицином и дарубицин. 5-летняя ОВ в группе IVDG составила 49%, против 22% в группе ABVD ($p=0,41$), при полном отсутствии случаев пульмонального фиброза в экспериментальной группе и развитии этого осложнения у 4 (24%) пациентов группы сравнения ($p=0,004$).

В шестой главе представлены результаты фармакоэкономического анализа. Основной вывод, сформулированный автором, заключается в том, что затраты на более интенсифицированную фармакотерапию при лимфоме Ходжкина, лимфоме из клеток мантии (ЛКМ) и первичной медиастинальной лимфоме экономически более выгодны, чем стандартные подходы к лечению. Это объясняется меньшим риском перехода в последующем на вторую и третью линии терапии по причине прогрессирования заболевания.

Все цифровые данные исследования обработаны с использованием методов современной статистики. Достоверность полученных результатов не вызывает сомнений. Выводы и практические рекомендации соответствуют поставленным целям и задачам исследования. Работа наглядно иллюстрирована таблицами и рисунками. Принципиальных замечаний к представленной работе нет.

Заключение

Вышеизложенное позволяет сделать вывод, что диссертационная работа Капанова Камиля Данияловича «Сравнительный клинико-фармакологический анализ и оптимизация фармакотерапии агрессивных лимфом и лимфомы Ходжкина» представленная к защите на соискание учёной степени доктора медицинских наук, является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований разработаны теоретические положения, совокупность которых можно квалифицировать как решение важной научно-практической задачи –

повышение эффективности персонализированного подхода к фармакотерапии пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями,

Диссертация полностью соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ №842 от 24 сентября 2013 года (с изменениями и дополнениями) в редакции от 11 сентября 2021 года, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а ее автор Капланов Камиль Даниялович заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальностям: 3.3.6 - Фармакология, клиническая фармакология, 3.1.28 - Гематология и переливание крови.

Главный научный сотрудник отделения высокодозной химиотерапии с блоком трансплантации костного мозга МНИОИ им.

П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, доктор медицинских наук (шифр 3.1.28 – гематология и переливание крови), профессор кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии педиатрического факультета ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Пирогова» Минздрава России



Семочкин С.В.

26.01.2023

Подпись Семочкина Сергея Вячеславовича заверяю:

Ученый секретарь ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России



Жарова Е.П.

Московский научно-исследовательского онкологического институт имени П. А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России

125284, г. Москва, 2-й Боткинский пр., 3, тел./факс: +7 (495) 945-80-20,

Email: mnioi@mail.ru <https://www.mnioi.nmicr.ru>

В Диссертационный совет Д 208.008.02
при ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава
России


СОГЛАСИЕ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

Я, Семочкин Сергей Вячеславович, доктор медицинских наук по специальности 3.1.28. Гематология и переливание крови, главный научный сотрудник Московского научного исследовательского онкологического института имени П. А. Герцена – филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России согласен быть официальным оппонентом при защите диссертации Капланова Камиля Данияловича «Сравнительный клинико-фармакологический анализ и оптимизация фармакотерапии агрессивных лимфом и лимфомы Ходжкина», на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.3.6 Фармакология, клиническая фармакология и 3.1.28. Гематология и переливание крови в Диссертационном совете Д.208.008.02 при Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России.

О месте и дате защиты информирован.

Доктор медицинских наук, профессор

Семочкин С.В.


06.10.2022

Подпись Семочкина Сергея Вячеславовича заверяю:

Ученый секретарь ФГБУ «НМИЦ радиологии»

Минздрава России



 Жарова Е.П.

СВЕДЕНИЯ ОБ ОФИЦИАЛЬНОМ ОППОНЕНТЕ

по диссертации Капланова Камиля Данияловича «Сравнительный клинико-фармакологический анализ и оптимизация фармакотерапии агрессивных лимфом и лимфомы Ходжкина», на соискание ученой степени доктора наук по специальностям 3.3.6 - фармакология, клиническая фармакология и 3.1.28. – гематология и переливание крови

Фамилия, имя, отчество	Год рождения, гражданство	Место основной работы (с указанием организации, ее ведомственной принадлежности, города), должность	Ученая степень (с указанием шифра специальности, по которой защищена диссертация)	Ученое звание (по специальности, кафедре)	Шифр специальности и отрасли науки	Основные работы (за последние 5 лет)
Семочкин Сергей Вячеславович	1969 г., Россия	Московский научный исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследо-	Доктор медицинских наук по специальности 3.1.28. Гематология и переливание крови	нет	3.1.28. Гематология и переливание крови	<ol style="list-style-type: none"> 1. Новые ингибиторы протеасомы в терапии множественной миеломы / Семочкин С.В. // Онкогематология. – 2019. – Т14. №2. – С. 29 – 40. 2. Клиническое значение восстановления функций почек у больных впервые диагностированной множественной миеломой, осложненной тяжелой и диализ-зависимой почечной недостаточностью / Семочкин С.В., Желнова Е.И., Мисюра Е.Н., и соавт. // Гематология и трансфузиология – 2019. - Т64. №3. – С. 283 – 296. 3. Особенности терапии иммунной тромбоци-

		<p>вательский центр радиоло- гии» Минздра- ва России, главный науч- ный сотрудник</p>				<p>топении в условиях новой коронавирусной ин- фекции (COVID-19) / Семочкин С.В., Митина Т.А., Толстых Т.Н. // Гематология и трансфузио- логия. – 2021 – Т.66. №1. – С. 20 – 36.</p> <p>4. Отдаленный результаты терапии пациен- тов с рецидивирующим или рефрактерным хроническим лимфолейкозом по протоколу RSMU-CLL-2013/ Семочкин С.В., Аршанская Е.Г., Бидерман Б.В., и соавт. // Гематология и трансфузиология. – 2022 – Т.67. № S2. – С. 295 – 296.</p> <p>5. Механизмы действия противоопухолевых иммуномодуляторов – от тератогенности к тера- пии множественной миеломы / Семочкин С.В. // Гематология и трансфузиология. – 2022 – Т.67. №2. – С. 240 – 260.</p>
--	--	---	--	--	--	--

Главный научный сотрудник отделения высокодозной
химиотерапии с блоком трансплантации костного
мозга МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ
«НМИЦ радиологии» Минздрава России

Подпись Семочкина Сергея Вячеславовича заверше
Ученый секретарь ФГБУ «НМИЦ радиологии» Мин-
здрава России

