

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, доцента Саржевского Владислава Олеговича

на диссертационную работу Федоровой Людмилы Валерьевны

«Эффективность модифицированных режимов иммунотерапии у пациентов с рефрактерной классической лимфомой Ходжкина с помощью PD-1 ингибитора ниволумаба», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям: 3.1.28 – гематология и переливание крови

Актуальность темы диссертации

Рефрактерность классической лимфомы Ходжкина (кЛХ) к проводимой противоопухолевой терапии и рецидивы после таковой по-прежнему представляют собой значимую проблему современной онкогематологии. Внедрение в клиническую практику брентуксимаб ведотина и PD-1 ингибиторов значительно улучшило прогноз пациентов с рефрактерностью или рецидивом кЛХ. Но появился и ряд новых вопросов, связанных в частности с иммунотерапией ингибиторами PD-1 (ниволумабом и пембролизумабом). Среди дискуссионных тем и вопросов: токсичность проводимой иммунотерапии, методы оценки эффективности лечения, оптимальная продолжительность иммунотерапии, возможность повторного назначения PD-1 ингибиторов, возможность и целесообразность комбинирования PD-1 ингибиторов с другими лекарственными противоопухолевыми препаратами и лучевой терапией, возможность и оптимальный период выполнения трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток после иммунотерапии, эффективность использования сниженных в сравнении с рекомендованными доз ниволумаба и пембролизумаба.

Четких ответов на многие из вышеперечисленные вопросы в настоящее время нет. Отсутствие информации связано, прежде всего, с отсутствием проспективных рандомизированных исследований по иммунотерапии с использованием PD-1 ингибиторов при рефрактерной/рецидивирующей кЛХ.

Но ниволумаб и пембролизумаб уже достаточно широко используются в клинической практике, в том числе и в России. И поиск ответов на вышеперечисленные вопросы является актуальным для современной онкогематологии.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, их достоверность и новизна

Диссертационная работа Федоровой Людмилы Валерьевны является оригинальным научным трудом, в котором последовательно решены поставленные научные задачи и полностью достигнута цель исследования - оценка эффективности и безопасности модифицированных режимов иммуно- и химиотерапии с включением PD-1 ингибитора ниволумаба, разработка алгоритма применения указанных режимов у пациентов с рефрактерной/рецидивирующей классической лимфомой Ходжкина.

Автором диссертации для выполнения поставленных задач были использованы современные методы оценки эффективности терапии злокачественных лимфом, включая ПЭТ-КТ всего тела с введением радиофармпрепарата 18F-фтордезоксиглюкозы. Использованы адекватные методы оценки безопасности иммунотерапии. Оценка соотношения (%) PD1+CD3+ клеток периферической крови к общему числу CD3+ клеток выполнялись на современном проточном цитометре.

Группы пациентов в исследовании были сопоставимы по количеству анализируемых случаев, возрасту больных, клиническим характеристикам, проводимому лечению и длительности наблюдения, что позволяет считать достоверными выявленные различия. Для статистической обработки данных была применена современные статистические программы, были правильно выбраны модули анализа данных.

Автором диссертации был проведен глубокий анализ полученных результатов исследований в контексте современных взглядов на подходы к иммунотерапии кЛХ. Научные положения и выводы об использовании

ниволумаба в дозе 40 мг, о корреляции длительности ремиссии после прекращения терапии ниволумабом в зависимости от глубины достигнутого ответа, об эффективности и безопасности повторной терапии ниволумабом, о комбинированной терапии с использованием ниволумаба, химио- и таргетных агентов логически вытекают из результатов работы. Рекомендации по практическому применению результатов исследования полностью базируются на сделанных автором выводах.

В диссертационном исследовании выявлены новые практические аспекты, связанные с эффективностью и безопасностью низких доз PD-1 ингибиторов у пациентов с рефрактерной/рецидивирующей кЛХ, с возможностью достижения длительной ремиссии лимфомы после прекращения терапии ниволумабом в полном ответе (продемонстрировано прогностическое значение клинических факторов на длительность ремиссии). Были также получены новые данные по эффективности и безопасности комбинированных режимов терапии с использованием ниволумаба, химио- и таргетных препаратов после неудачи монотерапии PD-1 ингибиторами.

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

Научная значимость исследования определяется спектром полученных данных, касающихся иммунотерапии PD-1 ингибиторами рефракторной/рецидивирующей кЛХ. Проанализированные в диссертационном исследовании новые данные позволяют более полно представить концептуальный подход к лечению рефракторной/рецидивирующей кЛХ.

С практической точки зрения диссертационная работа обогащает клиническую деятельность отделений гематологии и онкологических отделений лекарственной противоопухолевой терапии в вопросах длительности иммунотерапии PD-1 ингибиторами, возможности повторного назначения препаратов данного класса, комбинированной терапии PD-1 ингибиторами с химио- и таргетными препаратами в группе пациентов с р/р кЛХ после неудачи

монотерапии PD-1 ингибиторами.

По результатам работы был предложен алгоритм применения PD-1 ингибиторов у пациентов с рефрактерной/рецидивирующей кЛХ, имеющий важное практическое значение.

В целом, результаты, полученные автором, являются новыми научными знаниями в области гематологии и онкологии с перспективой их использования в научно-исследовательской работе, практическом здравоохранении и в медицинской образовательной сфере.

Оценка содержания диссертации, ее завершенности в целом, замечания по оформлению

Диссертационная работа Федоровой Людмилы Валерьевны является завершенным научным трудом, выполнена в классическом стиле и изложена на 122 страницах машинописного текста. Текст диссертации состоит из введения, обзора литературы, главы, посвященной материалам и методам исследования, трёх глав, посвященных результатам исследования, заключения, выводов, практических рекомендаций, разделу о перспективах разработки темы, списка сокращений и библиографии. Работа иллюстрирована 12 таблицами и 19 рисунками. Библиография включает 207 источников.

Во введении представлена актуальность проблемы и степень разработанности темы исследования, чётко сформулированы цель и задачи исследования, основные положения, выносимые на защиту, научная новизна, теоретическая и практическая значимость, соответствие исследования паспорту научных специальностей.

В обзоре литературы автором подробно освещены подходы к терапии кЛХ, в том числе иммунотерапия рефрактерной и рецидивирующей кЛХ. Сделаны акценты на новые методы иммунотерапии. Отражены нерешенные проблемы иммунотерапии кЛХ.

Во второй главе «Материал и методы исследования» автором подробно охарактеризованы группы исследованных пациентов, описаны методы,

использованные для достижения поставленной научной цели. Отражены также методы статистической обработки полученных результатов.

В главах, посвященных результатам собственных исследований, автором подробно и наглядно описаны данные, полученные в ходе выполнения работы. В третьей главе проведена оценка эффективности и безопасности терапии ниволумабом в дозе 40 мг, выполнено сравнение эффективности терапии ниволумабом в дозе 40 мг и 3 мг/к. В четвертой главе проведен анализ данных, касающихся длительности ремиссии после прекращения терапии ниволумабом, оценены прогностические факторы продолжительности ремиссии после прекращения терапии ниволумабом в полном ответе, также оценена эффективность и безопасность повторной терапии PD-1 ингибиторами. В пятой главе автор провёл оценку эффективности и безопасности комбинированной терапии ниволумбом с химио- или таргетными препаратами.

В главе «Заключение» соискатель обобщает и анализирует полученные результаты, сопоставляя их с данными литературы.

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

По материалам диссертации опубликовано 7 печатных работ, входящих в перечень рецензируемых научных журналов и изданий, определенных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки РФ для публикации материалов диссертаций, которые в полной мере отражают основные положения диссертации и соответствуют требованиям, предъявляемым к диссертации.

**Соответствие содержания автореферата основным идеям и выводам
диссертации**

Основные положения диссертационного исследования изложены в автореферате на 23 страницах машинописного текста, дополненного иллюстрациями в виде таблиц и рисунков. В автореферате в сжатой форме

отражены основные результаты исследования, обоснованы ключевые положения и выводы работы. Содержание автореферата соответствует сути диссертационного исследования.

Вопросы:

1. Может ли быть другая причина (причины) назначения низких доз ниволумаба, кроме экономической?
2. Имеет ли смысл увеличивать дозу ниволумаба до 3 мг/кг или 240 мг 1 раз в 2 недели при прогрессировании на дозе 40 мг?

Заданные вопросы позволяют более широко раскрыть тему исследования и не сказываются на его общей положительной оценке.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертация Федоровой Людмилы Валерьевны на тему: «Эффективность модифицированных режимов иммунотерапии у пациентов с рефрактерной классической лимфомой Ходжкина с помощью PD-1 ингибитора ниволумаба, представленная 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 поставленная задача по оценке эффективности и безопасности модифицированных режимов иммуно- и химиотерапии с включением PD-1 ингибитора ниволумаба у пациентов с рефрактерной/рецидивирующей классической лимфомой Ходжкина, что имеет существенное значение для клинической онкогематологии.

По актуальности темы, методическому уровню проведенных исследований, научной новизне и практической значимости полученных результатов диссертационная работа Федоровой Людмилы Валерьевны полностью соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук согласно п.9 «Положения о порядке

присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ №842 от 24 сентября 2013г. (в редакции Постановлений Правительства Российской Федерации №335 от 21 апреля 2016г., №1168 от 01 октября 2018г.), а ее автор Федорова Людмила Валерьевна достойна присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности: 3.1.28 – гематология и переливание крови.

Профессор кафедры гематологии и
клеточной терапии института усовершенствования врачей
ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России
д.м.н., доцент

Б.О. Саржевский

Подпись Саржевского Б.О. заверяю:

Ученый секретарь Ректората института усовершенствования врачей
ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России
д.м.н., профессор

С.А. Матвеев

24 марта 2023 г.



Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медико-хирургический Центр имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

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

+7 (495) 603-72-18

iuv-uoo@yandex.ru