

## ОТЗЫВ

официального оппонента, д.м.н., профессора кафедры гематологии, трансфузиологии и трансплантологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации Семеновой Е.В. на диссертацию С.В. Ивановой «Создание прогностической модели лимфомы Ходжкина у больных периода взросления (подростковый и юношеский возраст)», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям: 14.01.12 - онкология

### Актуальность проблемы

Лимфома Ходжкина (ЛХ) остается наиболее курабельным заболеванием у детей с показателем выживаемости, превышающим 90%. Результаты же лечения подростков и молодых взрослых значительно хуже, чем пациентов детского и пожилого возраста. И хотя общая выживаемость у пациентов с опухолями возросла в последние годы, у подростков этот показатель изменился не столь впечатляюще. В 70-х гг. прошлого столетия цифры общей выживаемости больных раком подростков были выше, чем у детей и пожилых пациентов, однако это преимущество снижалось в течение последующих двадцати лет и было утеряно в середине 90-х гг. Отмечено, что при более высоких темпах роста заболеваемости раком у подростков и молодых взрослых в возрасте от 15 до 45 лет, значительных успехов в улучшении выживаемости в этой возрастной категории не достигнуто. В частности, среднегодовое улучшение 5-летней выживаемости превысило 1,5% у детей младше 15 лет и взрослых старше 50 лет. Однако у лиц в возрасте 15-24 лет улучшение отмечено в среднем менее чем на 0,5%, а в возрасте 25-34 лет вообще не было никакого заметного прогресса.

Стандарты лечения для подростков и молодых взрослых не установлены до сих пор, поскольку они могут получать терапию как в педиатрических, так и во взрослых клиниках, практикующих разные технологии. Оба подхода считаются эффективными, так как обеспечивают длительные ремиссии и высокие показатели общей выживаемости. Современные режимы

химиолучевой терапии позволяют излечить приблизительно 80% больных юношеского возраста.

Литературные сведения не дают четких критериев для стратификации больных на группы, в которых напряженность лечебной программы зависела бы от неблагоприятных факторов прогноза, наблюдающихся у пациента до начала лечения. Не существует каких-либо рандомизированных исследований, касающихся подростков и молодых взрослых с ЛХ. Информация об индивидуализации лечения в зависимости от долечебных характеристик конкретного больного скудна. Вопросы же о прогностических факторах и моделях в отечественных и зарубежных источниках освещены разрозненно, при этом каждая исследовательская группа использует свой набор факторов, поэтому сравнение результатов лечения крайне затруднительно. Применяя однофакторные и многофакторные методы анализа, можно создавать прогностические модели и объективный прогностический индекс, основанный на силе взаимовлияния этих факторов.

Применение комбинированной интенсивной цитостатической и лучевой терапии показало значительную эффективность в достижении ремиссии и излечении больных. По мере наблюдения, за которыми стало ясно, что отдаленные осложнения от проведенной терапии не только значимо ухудшают качество жизни, но и приводят к инвалидизации и ранней смертности. Основным методом уменьшения отдаленной токсичности в настоящих исследованиях является снижение интенсивности терапии с учетом прогностических факторов, имеющих у пациента. Это основная идея заложенная в понятие «риск-адаптированная терапия».

Тема диссертации, в которой предпринята попытка разрешить часть этих вопросов и предложить более оптимальные критерии для рандомизации больных лимфомой Ходжкина у подростков и молодых взрослых, весьма актуальна.

Диссертация построена по традиционному плану, состоит из введения, 5 глав, заключения, выводов и практических рекомендаций. Диссертационная

работа изложена на 142 страницах, включает 69 таблицу, 56 рисунков. Список литературы включает 117 отечественных и зарубежных источников.

Во введении диссертации автор убедительно обосновывает актуальность исследования, формулирует цель и задачи, научную новизну и практическую значимость работы, а так же положения, выносимые на защиту.

Глава "Обзор литературы" написана хорошим литературным языком и читается с большим интересом. В нем дается полное представление об эволюции методов лечения лимфомы Ходжкина у подростков и молодых взрослых. В ней детализирована информация о подходах к терапии у молодых взрослых, используемых различными исследовательскими группами. Весьма убедительно поставлены вопросы, подлежащие разрешению.

В главе 2 "Общая характеристика материала" представлена подробная характеристика подростков и молодых взрослых с лимфомой Ходжкина, изложены методы обследования, оценки полученных результатов и статистические методы обработки материала.

Третья и последующие главы посвящены математико-статистической обработке сведений о пациентах. Общая 5-летняя выживаемость больных составила 80,5%, безрецидивная – 78,8%, бессобытийная – 65,4%, 10-летняя выживаемость соответствовала 70,3%, 68,1% и 61,1% соответственно. Для предикторов с несколькими количественными значениями была определена оптимальная «точка отсечения», которая являлась критической. Десять факторных признаков показали свое достоверное влияние на отдаленные результаты лечения пациентов: возраст больных старше 16 лет, IV стадия заболевания, наличие общих симптомов и биологической активности, число зон поражения более 5, поражение легких, костного мозга и тимуса, плеврит, объем опухолевого поражения более  $103,1 \text{ см}^3/\text{м}^2$ . В третьей главе представлена регрессионная модель Кокса, в которой важным предиктором помимо стадии заболевания оказался и возраст больного. Используя эти сведения, можно дозировано подходить к составлению плана лечения, дезэскалируя или эскалируя терапевтическую программу.

Четвертая глава полностью посвящена подросткам, общая 5-летняя выживаемость которых составила 89,5%, безрецидивная – 86%, бессобытийная – 78,5%, 10-летняя выживаемость соответствовала 85,7%, 81% и 76,9% соответственно. Проведенные на этой когорте регрессионный и дисперсионный анализы не позволили применять построенные уравнения регрессии для построения точечного и интервального прогнозов, что объясняется уже подобранным объемом программы риск-адаптированного лечения этих больных.

В пятой главе представлен анализ когорты молодых взрослых. Средний срок наблюдения за ними составил 31 мес (от 3 до 156 мес). Общая актуальная 3-летняя выживаемость пациентов была 82,7%, безрецидивная выживаемость – 70,5% и выживаемость, свободная от неудач лечения, – 47,4%. Многокомпонентная корреляционная матрица, содержащая коэффициенты корреляции выживаемости и коэффициенты корреляции каждого из анализируемых факторов, а также коэффициенты, оценивающие степень тесноты связи между факторами, состояла лишь из 5 значимых детерминант: объема опухолевого поражения, стадии, E-поражения, уровней СОЭ и лейкоцитов. Часть коэффициентов в уравнении множественной регрессии оказалась статистически не значима. На признак-результат влиял только объем опухолевого поражения (коэффициент корреляции 0,2570,  $p=0,026$ ).

Научная новизна работы заключается в обобщении путей улучшения моделей лечения лимфомы Ходжкина у молодых взрослых на основании учета лишь одного фактора прогноза «объем опухолевого поражения». Использование усовершенствованных методов стратификации пациентов на группы риска позволяет на основе доказательной медицины научно аргументировать организационную и клиническую выгоду такого направления.

Разработанная на основе комплексного подхода автоматизированная программа регрессионная модель Кокса позволяет получить численные и графические представления о функции выживаемости и прогнозе у больных в

зависимости от заданных значений независимых переменных возраста и стадии заболевания.

Научно-практическое значение рассматриваемого исследования состоит в оптимизации прогностических критериев для определения тактики лечения пациентов с лимфомой Ходжкина. На основе доказательной медицины выделен минимальный набор факторов, влияющий на течение и исход опухолевого процесса и оптимизирующий лечение первичного заболевания у молодых взрослых. Продвижение современных технологий позволяет врачам уделить больше времени работе с пациентом, налаживанию конструктивных отношений с ним и его родственниками, сокращению времени и затрат на поиск и осмысление необходимых исходных данных, облегчая и рационализируя рабочий процесс.

Материалы диссертационной работы С.В. Ивановой внедрены в практическую деятельность отделения химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей у детей и используются в учебном процессе отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава Российской Федерации и кафедры онкологии, детской онкологии и лучевой терапии ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава Российской Федерации.

Таким образом, диссертационная работа С.В. Ивановой обладает несомненной научной новизной, практической и теоретической значимостью. Выводы по диссертации убедительно обоснованы полученными результатами. Автореферат и опубликованные по теме 27 работ (из них 7 – полнотекстовые статьи в журналах из «Перечня...» ВАК РФ, в которых рекомендуется публикация основных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, 16 – опубликованы в материалах конгрессов и конференций. Результаты исследований стали составной частью 4 брошюр и методических рекомендаций) полностью отражают ее содержание. Диссертация выполнена согласно плану научных исследований. По диссертации трудно сделать какие-

либо существенные замечания, некоторые повторы, незначительные стилистические погрешности не портят впечатление от работы.

### Заключение

Диссертация С.В. Ивановой «Создание прогностической модели лимфомы Ходжкина у больных периода взросления (подростковый и юношеский возраст)», является законченной научной работой, имеющей существенное значение для современной онкологии и успешно решающей актуальную научно-клиническую задачу лечения.

Диссертационная работа С.В. Ивановой по актуальности, научной и практической значимости полученных результатов отвечает всем требованиям п. 8 "Положения ВАК о порядке присуждения ученых степеней и присвоении ученых званий", предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присвоения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология.

доктор медицинских наук,  
профессор кафедры гематологии,  
трансфузиологии и трансплантологии  
Первого Санкт-Петербургского  
государственного медицинского университета  
им. акад. И.П. Павлова

Е.В. Семенова



Подпись руки заверяю: *Е.В. Семенова*  
Бед. документовед: *С.Н. Сиваткина*

*19» 09 2017г.*