

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора
Ильина Николая Васильевича на диссертацию Звягинцевой Дарьи Андреевны
«Пути улучшения комбинированного лечения лимфомы Ходжкина у детей
и подростков», представленную на соискание ученой степени кандидата
медицинских наук по специальности: 14.01.12 - онкология

Актуальность темы

Прогресс в разработке методик комплексного лечения лимфомы Ходжкина (ЛХ), позволил добиваться стойкой ремиссии почти у 90% заболевших. В то же время накопленный клинический опыт показывает окончательную цену такого успеха: ставшие взрослыми пациенты страдают от ряда поздних эффектов противоопухолевой терапии, которые ухудшают качество жизни, требуют дополнительного лечения и даже являются фатальными. Анализ этих осложнений позволит дальше двигаться по пути совершенствования методик терапии, выдвинуть на первый план задачу обеспечения должного качества жизни за счет минимизации отдаленных последствий.

Проблема отдаленных последствий и качества жизни больных, излеченных в детском и подростковом возрасте от ЛХ, в последние годы привлекает внимание многих исследователей. Наибольшее число публикаций посвящено анализу частоты развития вторых локализаций злокачественных опухолей, повреждений щитовидной и половых желез, сердечно-сосудистой и дыхательных систем.

Основным методом к снижению отдаленной токсичности является оптимизация химиолучевой терапии и применение риск – адаптированных программ, которые могут минимизировать лечебную нагрузку без потери ее эффективности. Однако в педиатрической практике не существует

унифицированного прогностического индекса, а стратификация пациентов на группы риска варьирует в зависимости от клинических групп.

В связи с вышеуказанным тема диссертации, в которой предпринята попытка усовершенствования современных подходов в терапии ЛХ у детей и подростков, весьма актуальна.

Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций

Достижению цели исследования — улучшение результатов комбинированного лечения ЛХ у детей и подростков с помощью модификации современных программ терапии — подчинена вся структура диссертации. Обоснованность и достоверность результатов подтверждена значительным количеством больных (143 детей и подростков), современными методами исследования, корректным анализом результатов, большим личным опытом автора. Статистическая обработка материала произведена с помощью современных необходимых для такой работы, но общедоступных методов (общая и бессобытийная выживаемость, лог-ранк тест, ROC анализ (Receiver Operator Characteristic) и многофакторный анализ.

Научная новизна работы заключается в оценке эффективности, а также непосредственной и поздней токсичности, современных риск – адаптированных программ терапии ЛХ у детей и подростков. Выделенные терапевтические факторы, влияющие на возникновение дисфункций щитовидной железы и угнетение фертильности в отдаленном после лечения ЛХ периоде, позволят модифицировать современные подходы терапии в педиатрической практике. Выявленная герминальная мутация с.3397C>T (p.P1133S) в гене KDR у пациентов с семейной агрегацией злокачественных лимфом говорит о необходимости проведения молекулярно-генетического обследования родственников больного, особенно это касается сиблингов и родителей.

Теоретическая и практическая значимость рассматриваемого исследования состоит в целесообразности применения риск-адаптированных программ терапии в лечении ЛХ у детей и подростков, основным принципом которых является подбор лечебных нагрузок в зависимости от наличия или отсутствия прогностически неблагоприятных факторов. Разработанный алгоритм диспансерного наблюдения за пациентами, завершившими лечение от ЛХ, направлен на раннюю диагностику и коррекцию возникших нарушений.

Оценка содержания работы

Диссертация построена по традиционному плану, состоит из введения, 7 глав, заключения, выводов и практических рекомендаций. Диссертационная работа изложена на 152 страницах текста, работа иллюстрирована 32 таблицами, 55 рисунками. Библиографический указатель включает 162 публикации, в том числе 24 отечественных и 138 зарубежных.

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

Глава 1 "Обзор литературы" написана хорошим литературным языком и читается с большим интересом. В нем дается полное представление об эволюции методов лечения ЛХ у детей и подростков. В ней детализирована информация о подходах к терапии у детей, используемых различными исследовательскими группами. Весьма убедительно поставлены вопросы, подлежащие разрешению.

В главе 2 "Общая характеристика материала" представлена подробная характеристика детей и подростков с ЛХ, изложены методы обследования, оценки полученных результатов и статистические методы обработки материала.

Третья и последующие главы (четвертая, пятая и шестая) посвящены математико-статистической обработке сведений о пациентах и представляют собственные результаты: «Непосредственная токсичность программ терапии

лимфомы Ходжкина», «Сравнение эффективности терапии пациентов с лимфомой Ходжкина программ «DAL-HD» и «СПБЛХ», «Оценка отдаленных последствий лечения», «Семейная агрегация злокачественных лимфом. Клинические наблюдения».

При сравнении непосредственной токсичности режимов ПХТ (глава 3), применяемых в программах «DAL-HD» и «СПБЛХ», получены статистически достоверные различия. Благодаря снижению суммарных доз антрациклиновых антибиотиков и алкилирующих агентов терапия по протоколу «СПБЛХ» сопровождается менее выраженными побочными эффектами, что свидетельствуют о предпочтении применения протокола «СПБЛХ» для лечения детей и подростков с ЛХ. Наиболее выраженные осложнения полихимиотерапии были зарегистрированы у пациентов группы высокого риска, пролеченных по программам «DAL-HD» и «ранней интенсификации» (гематотоксичность 3-4 ст., диспептический синдром с развитием гипотрофии).

В 4 главе проводится оценка эффективности двух риск – адаптированных программ терапии ЛХ у детей и подростков: программ «DAL-HD» и «СПБЛХ». В анализируемой группе больных (n=143) Общая выживаемость (ОВ) пациентов, пролеченных по программам «СПБЛХ» и «DAL-HD», составила $93,6 \pm 3,8\%$ и $88,4 \pm 5,5\%$ соответственно. В проведенном исследовании наиболее высокие показатели выживаемости были выявлены у пациентов благоприятного прогноза, ОВ которых составила 100%. Бессобытийная выживаемость (БСВ) пациентов программы «DAL-HD» была несколько ниже – $80 \pm 10,4\%$ по сравнению с программой «СПБЛХ» – $92,6 \pm 6,8\%$. Показатели 10-летней ОВ пациентов промежуточной группы риска программ «СПБЛХ» и «DAL-HD» составили: $96 \pm 3,7\%$ и $82,4 \pm 11,2\%$; 10 – летней БСВ данных пациентов составили $90,0 \pm 5,2\%$ и $74,0 \pm 12,9\%$. Анализ 10 – летней выживаемости пациентов группы неблагоприятного прогноза показал сопоставимую эффективность использования программ «DAL-HD», «СПБЛХ» и «ранней интенсификации»: ОВ составила $88,2 \pm 7,8\%$, $83 \pm 7,7\%$ и $90,0 \pm 9,4\%$; тогда как БСВ - $75,1 \pm 10,9\%$, $83 \pm 7,3\%$ и $90 \pm 9,4\%$ соответственно.

Пятая глава полностью посвящена оценке отдаленных последствий лечения. Автору удалось провести оценку функционального состояния щитовидной железы и гонадной функции у большинства пациентов, вошедших в исследование. На основе полученного материала удалось выявить основные факторы, ассоциированные с повышенным риском развития эндокринной патологии в будущем. Наиболее часто развитию патологии щитовидной железы были подвержены пациенты, пролеченные согласно программе «DAL-HD», факторами риска оказались также: возраст на момент лечения ЛХ младше 12 лет и длительность периода наблюдения более 12 лет также были независимыми факторами риска. Однако, при многофакторном анализе ведущим фактором риска был длительность периода наблюдения за пациентами, завершившими лечение. Доказан также более выраженный гонадотоксичный эффект программы «DAL-HD» и схемы химиотерапии ВЕАСОРР-базовый по сравнению с программой «СПБЛХ». При статистическом анализе на развитие фертильной дисфункции значимо влияло также облучение лимфатических узлов, расположенных ниже диафрагмы, возраст на момент лечения до 12 лет, кумулятивная доза циклофосфида, превышающая 3 900 мг/м², и прокарбазина – выше 3 000 мг/м².

Шестая глава посвящена разбору очень редко встречающейся в практике семейной агрегации злокачественных лимфом. С помощью молекулярно – генетического анализа у пациентов пары «родитель – ребенок» был найден редкий вариант мутации в гене KDR, с.3397C>T (p.P1133S), возможно, являющейся причиной возникновения ЛХ в одной семье.

В седьмой главе приводится обсуждение полученных результатов и их сравнительная оценка, которая убеждает в эффективности использованных автором подходов и на необходимость четкого планирования терапевтической тактики.

Выводы конкретны и соответствуют поставленным задачам и полученным результатам диссертационной работы. Практические рекомендации научно обоснованы. Работа написана грамотным языком, легко

читается и хорошо воспринимается. Количество опубликованных научных работ, в том числе 6 статей в рецензируемых ВАК журналах, вполне достаточно для отражения всех результатов исследования. Диссертация соответствует специальности «онкология». Автореферат отражает основные положения диссертации. Результаты исследования стали составной частью монографии и методических рекомендаций. Принципиальных замечаний по работе нет, но есть вопрос для дискуссии:

Могли ли быть различия в неблагоприятном влиянии лучевой терапии на репродуктивную систему при облучении лимфоузлов ниже диафрагмы у мальчиком и девочек?

Материалы диссертационной работы Д. А. Звягинцевой 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 «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава Российской Федерации.

Полученные данные могут быть использованы в детских онкологических клиниках страны, оказывающих помощь детям и подросткам.

Заключение

Диссертация Звягинцевой Дарьи Андреевны «Пути улучшения комбинированного лечения лимфомы Ходжкина у детей и подростков», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 — онкология является самостоятельной законченной квалификационной научно-исследовательской работой, имеющей существенное значение для современной онкологии и успешно решающей актуальную научно-клиническую задачу — повышение эффективности комбинированного лечения ЛХ у детей и подростков.

По своей актуальности, объему выполненного исследования, научной новизне, практической значимости и представленным результатам работа полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении

ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24.09.2013 года (с изменениями в редакции постановления Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 года, № 335, и от 2 августа 2016 года, №748), а ее автор Звягинцева Дарья Андреевна заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 — онкология.

Официальный оппонент,
руководитель отделения лучевой терапии
системных заболеваний и лучевой патологии
ФГБУ «Российский научный центр радиологии
и хирургических технологий
имени академика А.М. Гранова» Минздрава России
доктор медицинских наук, профессор

Ильин Николай Васильевич

ПОДПИСЬ РУКИ д.м.н., проф.
Ильина Н.В.

Канцелярия "Российского научного центра
радиологии и хирургических технологий"
имени академика А.М. Гранова"
Министерства здравоохранения
Российской Федерации УДОСТАВЕРЯЕТ

30.11.17

197758, Россия, Санкт-Петербург, ул. Ленинградская, д. 70
Тел.: +7 (812) 596-84-62; info@rrcrst.ru

