

## ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора  
Ильина Николая Васильевича на диссертацию Ивановой Светланы  
Вячеславовны «Создание прогностической модели лимфомы Ходжкина  
у больных периода взросления (подростковый и юношеский возраст)»,  
представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук  
по специальности: 14.01.12 - онкология

### **Актуальность темы**

Проблема подросткового рака обсуждается в мировой литературе уже на протяжении многих лет, но возрастные границы этой группы четко не обозначены. Всемирной Организацией Здравоохранения подростковый возраст определяется как возрастной диапазон от 12 до 24 лет. Однако большинство авторов описывают возраст от 15 до 29 лет, иногда расширяя границы даже до 39 лет. Несоответствия в определении границ возраста у подростков и молодых взрослых объяснимы, учитывая разное по скорости созревание биологических и психологических процессов и, соответственно, переход от периода детства к «взрослости» в западных культурах.

В России подростки от 15 до 19 лет составляют 4,7% населения, а молодые 20-29-летние взрослые — 15%, при этом заболеваемость злокачественными опухолями у них превышает таковую у детей в 1,3 и 4,0 раза соответственно. Во многих экономически развитых странах около 2% опухолей приходится на возраст 15-30 лет. Злокачественные новообразования в этой группе являются второй по распространенности причиной смерти после травм.

Не вызывает сомнения тот факт, что результаты лечения больных раком молодых людей значительно хуже, чем пациентов детского и пожилого возраста. И хотя общая выживаемость у больных с опухолями возросла в последние годы, результаты у подростков не столь хороши. Показатель смертности в группе молодых взрослых снизился на 1/3 с 1993 года, у более старших — на четверть. Однако в течение последних пяти лет существенного

снижения смертности не произошло в отличие от пациентов детского возраста и более старших возрастных групп, где этот показатель за пять лет достигает 10%.

Пик заболеваемости лимфомой Ходжкина приходится на возраст 15-29 лет как у юношей, так и у девушек. Однако результаты лечения этого заболевания, отличающиеся наиболее высокими показателями пятилетней общей выживаемости, превышающими 90% у детей, у людей молодого возраста оказываются не столь оптимистичными. Летальность больных в возрасте 20-24 года резко возрастает по сравнению с пациентами младшего возраста, достигая 0,47 на 100 тыс. в год (у больных 15-19 лет эта цифра 0,13 на 100 тыс. в год). Уровень летальности 25-29-летних максимальный — 0,81 случай на 100 тыс. населения в год.

К настоящему времени еще не было проведено масштабных исследований, касающихся подходов к оптимизации лечения подростков и молодых взрослых с лимфомой Ходжкина. Находясь на границе детского и взрослого возрастов, молодые люди могут получать лечение как во взрослых, так и в педиатрических клиниках, практикующих различные методологии. Таким образом, стандарты терапии для данной возрастной группы не разработаны, при этом уже доказано, что выживаемость подростков выше, чем больных более старшего возраста. Вызывают несомненный интерес попытки многих исследователей провести стратификацию пациентов на группы риска в зависимости от выделения различных факторов прогноза. Данный подход позволяет минимизировать отдаленную токсичность у больных с низким риском рецидива за счет снижения химиотерапевтической и лучевой нагрузки и, напротив, интенсифицировать терапевтический план в случае неблагоприятного прогноза. Однако четкие критерии стратификации подростков и молодых взрослых не разработаны.

Применяя статистические методы анализа различных факторов прогноза, можно создавать прогностические модели и объективный прогностический индекс, основанный на силе взаимовлияния этих факторов.

Таким образом, предложенная соискателем попытка оптимизировать критерии для рандомизации больных лимфомой Ходжкина подростков и молодых взрослых, весьма актуальна.

### **Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций**

Достижению цели исследования — выявление независимых факторов прогноза и построение прогностической модели для оптимизации лечения пациентов в возрасте 10-29 лет с лимфомой Ходжкина — подчинена вся структура диссертации.

Математико-статистической обработке были подвергнуты 19 факторов. Лишь десять из них оказались значимо влияющими 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 регрессионной модели Кокса важными предикторами стали стадия заболевания и возраст больного. На основании этих данных можно индивидуализировать терапевтический план, усиливать или ослаблять лечебную нагрузку.

Обоснованность и достоверность результатов подтверждена значительным количеством больных (203 пациента, из них 106 подростков 10-17 лет и 97 молодых взрослых 18-29 лет с лимфомой Ходжкина), современными методами исследования, корректным анализом результатов, большим личным опытом автора. Следует подчеркнуть, что представленный в работе математико-статистический анализ является весьма глубоким, но, к сожалению, редким в работах клиницистов, а ведь именно только он может выявить значимость многочисленных прогностических факторов и их взаимодействий в широком спектре клинических проявлений заболевания.

**Научная новизна** данного исследования очевидна.

В диссертационной работе впервые аргументированы направления улучшения моделей лечения лимфомы Ходжкина у пациентов молодого

возраста на основе определения единственного фактора прогноза «объем опухолевого поражения». Организационная и клиническая выгода использования усовершенствованных методов стратификации больных на группы риска обоснована методами доказательной медицины.

Разработанная автоматизированная программа позволяет получить объективное представление о прогнозе у больных в зависимости от заданных значений независимых переменных возраста и стадии заболевания. Модернизация рабочего места с использованием программного обеспечения будет способствовать обработке информации о пациенте и определению плана необходимого лечения.

### **Теоретическая и практическая значимость**

Полученная соискателем информация дает предпосылки к широкому использованию прогностических критериев для определения тактики лечения пациентов с лимфомой Ходжкина. На основе методов доказательной медицины выделен минимальный набор факторов прогноза лимфомы Ходжкина у молодых взрослых, позволяющий оптимизировать терапевтическую тактику в этой группе. Внедрение программного обеспечения по стратификации пациентов способствует повышению эффективности труда, сокращению времени и затрат на поиск и осмысление необходимых исходных данных, облегчая и рационализируя рабочий процесс. Полученные данные могут быть широко использованы в клиниках страны, оказывающих помощь онкологическим больным.

### **Оценка содержания работы**

Диссертационная работа оформлена в традиционном стиле, в полном объеме передает цель, задачи и основную суть исследования. По качеству научного материала принципиальных замечаний нет.

План построения диссертационной работы традиционен: диссертация состоит из введения, 5 глав, заключения, выводов и практических рекомендаций. Диссертационная работа изложена на 141 странице, хорошо иллюстрирована 56 рисунками, содержит 69 таблиц. Список литературы

состоит из 116 источников, из которых только 16 отечественных, остальные — зарубежные.

**Во введении** автором четко изложены положения, характеризующие актуальность проблемы, научную новизну; цель и задачи сформулированы логично и четко, а также положения, выносимые на защиту.

**В первой главе** (обзор литературы) подробно и последовательно представлены сведения об эпидемиологии опухолей у подростков и молодых взрослых, подходы к лечению и их результаты, и отдаленные последствия. Подчеркивается, что за последние годы не было достигнуто существенного прогресса в лечении лимфомы Ходжкина у больных в возрасте 15-29 лет, о наличии путаницы и неопределенности в выборе схем лечения (детских или взрослых), отсутствии современных эффективных протоколов, основанных на значимых прогностических факторах.

**В второй главе** представлены клинический материал, методы исследования и лечения. Особое место уделено статистике: параметрическим и непараметрическим методам, ROC-кривым (Receiver Operating Characteristic), корреляционному, регрессионному и многофакторному анализу, анализу выживаемости. Работа с этими методами — важная и результативная часть исследования.

Собственным результатам исследования посвящены 3, 4 и 5 главы: подробные анализы выживаемости больных по группам и определение важнейших прогностических факторов.

**В третьей главе** выполнена статистическая обработка сведений об общей группе пациентов. Общая 5-летняя выживаемость в исследуемой группе составила 80,5%, безрецидивная — 78,8%, бессобытийная — 65,4%. Выявлены существенные различия в показателях выживаемости для двух возрастных групп: у подростков общая выживаемость составила 89,5%, у молодых взрослых — 58,2%, безрецидивная выживаемость — 86% и 52,4% соответственно.

**В четвертой главе** выполнен математико-статистический анализ группы подростков. Проведена оценка шести факторов, оказывавших влияние на

прогноз заболевания. Построенные уравнения регрессии не прошли оценку качества моделей, что не позволяет применять их для построения точечного и интервального прогнозов. Данный факт объясним тем, что в подростковой группе проводились риск-адаптированные программы терапии, что нивелировало влияние выявленных факторов на прогноз заболевания.

**В пятой главе** анализировалась группа пациентов молодого возраста. Средний срок наблюдения составил 31 мес. Общая актуальная 3-летняя выживаемость больных была 82,7%, безрецидивная выживаемость – 70,5% и выживаемость, свободная от неудач лечения – 47,4%. У 15 пациентов (17,2%) отмечено прогрессирование заболевания на фоне лечения, у 19 больных (21,8%) развились рецидивы заболевания в различные сроки наблюдения.

Расчет показателей корреляции показал, что существенное влияние на показатели общей и бессобытийной выживаемости оказывали IV стадия заболевания, экстранодальное поражение, вовлечение перикарда, значение СОЭ более 35 мм/ч, уровень лейкоцитов более  $11,5 \times 10^9/\text{л}$ , уровень лимфоцитов менее 9%, значение фибриногена более 7,5 г/л, эффективность терапии и объем опухолевого поражения более  $210 \text{ см}^3/\text{м}^2$ . Данные предикторы были подвергнуты многофакторному анализу, однако часть из них были интеркоррелированы и исключены из окончательного анализа. Таким образом, только пять значимых детерминант составили многокомпонентную корреляционную матрицу, содержащую коэффициенты корреляции выживаемости и каждого из анализируемых признаков, а также коэффициенты, оценивающие степень тесноты связи между факторами. И лишь объем опухолевого поражения оказался значимо влияющим на результаты лечения молодых взрослых ( $p=0,026$ ).

**В главе «заключение»** практически проведено обсуждение и сравнительная оценка полученных результатов, которые убеждают в эффективности использованных автором подходов и на необходимость четкого планирования терапевтической тактики у изученных групп больных, которая повышает клиническую и социальную эффективность лечения при

одновременном снижении риска отдаленных последствий. Больным с 17 лет и старше необходимо интенсифицировать лечение с учетом как стадии заболевания, так и объема опухолевого поражения.

**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 7 статей в рецензируемых ВАК журналах, вполне достаточно для отражения всех результатов исследования. Диссертация соответствует специальности «онкология». Автореферат отражает основные положения диссертации. Принципиальных замечаний по работе нет, но есть вопрос для дискуссии:

1. Каким образом определялся индивидуальный прогноз для пациента?
2. Применялись ли риск-адаптированные методики в группе молодых взрослых?

Результаты диссертационной работы Ивановой Светланы Вячеславовны 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.

Замечания по диссертации незначительны, связаны с небольшим количеством стилистических погрешностей и не портят общего впечатления от работы.

В целом, диссертационная работа Ивановой Светланы Вячеславовны 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) полностью отражают ее содержание. Диссертация выполнена согласно плану научных исследований.

### Заключение

Диссертационная работа Ивановой Светланы Вячеславовны «Создание прогностической модели лимфомы Ходжкина у больных периода взросления (подростковый и юношеский возраст)», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология является самостоятельной законченной квалификационной научно-исследовательской работой, в которой содержится решение актуальной научно-клинической задачи — выявление независимых факторов прогноза и построение прогностической модели для оптимизации лечения пациентов в возрасте 10-29 лет с лимфомой Ходжкина. По своей актуальности, объему выполненного исследования, научной новизне, практической значимости и представленным результатам работа полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения ВАК о порядке присуждения ученых степеней», утвержденным Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013. №842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, по специальности 14.01.12 – онкология, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук.

Официальный оппонент,  
руководитель отделения лучевой терапии  
системных заболеваний и лучевой патологии  
ФГБУ «Российский научный центр радиологии  
и хирургических технологий»МЗ РФ  
доктор медицинских наук, профессор

Ильин Николай Васильевич

ПОДПИСЬ РУКИ

Ильина Н. В.  
Канцелярия "Российского научного центра радиологии и хирургических технологий" Министерства здравоохранения Российской Федерации УДОСТОВЕРЯЕТ