


«УТВЕРЖДАЮ»
Генеральный директор
ФГБУ «РНИОИ» Минздрава России
доктор медицинских наук, профессор,
член-корреспондент РАН

О.И. Кит
«7» ноября 2017 года

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федерального государственного бюджетного учреждения «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической значимости диссертации Звягинцевой Дарьи Андреевны «Пути улучшения комбинированного лечения лимфомы Ходжкина у детей и подростков», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология

Актуальность темы выполненной работы

Актуальность исследования диссертационной работы Д.А. Звягинцевой не вызывает сомнений. Лимфома Ходжкина безусловно является одной из самых успешно излечиваемых опухолей, в среднем уровень 10-летней выживаемости составляет порядка 90%. Безусловно, успех был достигнут благодаря применению многокомпонентных схем полихимиотерапии в сочетании с лучевой терапией, однако с увеличением времени наблюдения за пациентами выяснилось, что лечение в большинстве случаев приводит к возникновению тяжелых побочных эффектов. Самыми распространенными из них являются фиброзные изменения легких, антрациклиновая кардиомиопатия, различные патологии щитовидной железы, снижение фертильности и развитие вторых опухолей. Поэтому основным направлением терапии является поиск режимов, обладающих минимальной как ранней, так и поздней токсичностью лечения. Кроме того, необходимо выработать алгоритм наблюдения за пациентами, уже завершившими лечение от лимфомы Ходжкина, что позволит не только своевременно диагностировать отклонения в состоянии здоровья, но и создаст полную картину частоты и выраженности поздних побочных эффектов лечения.

Диссертационная работа Д.А. Звягинцевой посвящена изучению эффективности лечения лимфомы Ходжкина, выраженности непосредственной и поздней токсичности лечения. Исследование соответствует современному состоянию науки.

Цель исследования сформулирована корректно и мотивированно вытекает из современного состояния проблемы, которое объективно отражено в представленном обзоре литературы. Все поставленные задачи четко подчинены решению основной цели, что формирует представление о работе, как о целостном, законченном исследовании.

Диссертация изложена на 152 страницах машинописного текста и состоит из введения, семи глав, выводов, списка используемой литературы. Работа иллюстрирована 55 рисунками и 132 таблицами. Библиографический указатель включает 162 источников, из них 24 отечественных, 132 иностранных авторов.

Степень обоснованности и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций

Диссертация является завершенным научным исследованием, которое было выполнено, за период с 2012 по 2015 гг, на базе Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт онкологии им. Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Научные положения диссертации соответствуют пунктам паспорта научной специальности 14.01.12 – онкология.

Достоверность полученных результатов и выводов не вызывает сомнения. Проанализированы данные, включающие сведения о 143 больных с лимфомой Ходжкина. Все пациенты, принимавшие участие в исследовании, подписывали информированное согласие на основе ознакомления. План и протокол исследования были рассмотрены и одобрены на заседании Этического комитета Министерства здравоохранения Российской Федерации. После установления диагноза 42 пациента получали лечение согласно риск-адаптированной программе «DAL-IID», 101 пациент согласно программе «СПБ-ЛХ». Всем пациентам проводилось химио-лучевое лечение, интенсивность которого зависела от выбранной стратификационной группы и программы лечения.

Результаты, полученные в ходе диссертационного исследования, соответствуют поставленной цели и задачам и представляют большой научный и клинический интерес. Положения диссертационной работы вытекают из результатов и являются обоснованными и взвешенными. Для статистической обработки полученных результатов применялись как методы непараметрической, так и параметрической статистики. Обработка данных осуществлялась при помощи современных статистических программ.

Результаты работы обсуждались на конгрессах и конференциях, в том числе на I и III-м Петербургском онкологическом форуме с международным участием «Белые Ночи» (Санкт-Петербург, 2015, 2017); XX Российском онкологическом конгрессе (Москва, 2016); VIII Совещании Национального общества детских онкологов и гематологов

«НОДГО» (Москва, 2017); конгрессе международного общества детских онкологов с международным участием «SIOP» (Москва, 2017); конкурсе молодых ученых ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава РФ (Санкт-Петербург, 2017). По теме диссертации опубликованы 17 печатных работах, из них 1 – глава в монографии, 6 – статей в журналах из перечня ВАК РФ, 1 – полнотекстовое пособие, 9 – тезисов, опубликованных в материалах конгрессов и конференций.

Научная новизна диссертационного исследования

В результате исследования проведена сравнительная оценка ранней и поздней токсичности риск-адаптированных программ, используемых в терапии лимфомы Ходжкина у детей и подростков. Анализ непосредственной токсичности полихимиотерапии показал, что лечение согласно протоколу «DAL-HD» обладает более выраженными гематологическими осложнениями и эметогенным действием, по сравнению с оригинальным риск-адаптированным протоколом «СПБЛХ». Благодаря оценке функционального состояния эндокринной системы у лиц, пролеченных от ЛХ в детстве, удалось выявить факторы, влияющие на возникновение дисфункций щитовидной железы и угнетение фертильности в отдаленном после лечения лимфомы Ходжкина периоде. Впервые, на российской популяции детей и подростков с лимфомой Ходжкина установлена частота агрегации семейных лимфом, составившая 2,1%. Молекулярно – генетическое обследование семей с агрегацией злокачественных лимфом позволило выявить герминальную мутацию с.3397C>T (p.P1133S) в гене KDR, возможно явившуюся причиной возникновению данной патологии в этих семьях.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Полученные соискателем результаты, научные положения и практические рекомендации внедрены в практику ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава РФ. В результате проведенных исследований подтверждено, что для лечения детей и подростков, страдающих лимфомой Ходжкина целесообразно применять риск-адаптированные программы, основным принципом которых является подбор лечебных нагрузок в зависимости от наличия или отсутствия прогностически неблагоприятных факторов. Что, безусловно, позволит избежать возникновения поздних нежелательных явлений проведенного лечения. Алгоритм диспансерного наблюдения за данными пациентами необходим для своевременного выявления органной дисфункции. Кроме того, регистрация осложнений необходима и для формирования полной картины спектра поздней токсичности, что является основным ключом к модификации современных программ терапии. Пациенты, страдающие семейно агрегацией злокачественных лимфом, особенно эта касается сиблингов и родителей, подлежат тщательному молекулярно-

генетическому исследованию с целью поиска герминальной мутации в гене KDR, с.3397C>T (p.P1133S), ассоциированной с повышенным риском возникновения лимфомы Ходжкина.

Общая характеристика работы

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Диссертация написана грамотным литературным языком. Диссертация изложена на 152 страницах машинописного текста и состоит из введения, семи глав, выводов, списка используемой литературы. Работа иллюстрирована 55 рисунками и 132 таблицами. Библиографический указатель включает 162 источников, из них 24 отечественных, 132 иностранных авторов.

Во введении раскрыта актуальность выбранной темы и обоснована необходимость проведения данного исследования. Цель и задачи сформулированы четко. Научная новизна и практическая значимость не вызывают сомнений. Задачи и положения выносимые на защиту четко и конкретно сформулированы, что даст возможность судить о значимости работы.

В обзоре литературы (**глава №1**) обращено внимание на современные подходы в лечении лимфомы Ходжкина у детей и взрослых. Подробно освещена проблема ранней и поздней токсичности после проведенного химио-лучевого лечения в детском и подростковом возрастах. Автором дается развернутый анализ большого количества отечественных и иностранных источников. Аргументировано определяются проблемные вопросы и обосновывается необходимость поиска новых наименее токсичных режимов лечения для всех прогностических групп лимфомы Ходжкина. Анализ литературных данных фактически позволил автору сформулировать цели и задачи собственного исследования.

Глава №2 («Материалы и методы исследования») содержит дизайн исследования. В данной главе также представлена общая характеристика клинического материала, включающая данные о 143 больных с морфологически верифицированной лимфомой Ходжкина, получавших химио-лучевую терапию с 1993 по 2015 гг. Изложены методы обследования, оценки полученных результатов и статистические методы обработки материала.

В третьей главе произведена оценка непосредственной токсичности двух риск-адаптированных программ «DAL-HD» и «СПБЛХ». Наиболее выраженные осложнения полихимиотерапии были зарегистрированы у пациентов группы высокого риска, пролеченных по программе «DAL-HD» и «ранней интенсификации» (гематологическая токсичность 3-4 ст., диспептический синдром 2 – 3 ст.).

В четвертой главе проводится оценка эффективности двух риск – адаптированных программ терапии ЛХ. В анализируемых группах больных общая 10-летняя выживаемость (ОВ) пациентов, пролеченных по программе «СПБЛХ» (n=101) и «DAL-HD» (n=43), составила $93,6\pm 3,8\%$ и $88,4\pm 5,5\%$ соответственно. Так как, в настоящее время современным подходом в лечении ЛХ является риск-адаптированная терапия, проведена оценка эффективности лечения между пациентами всех прогностических групп. В проведенном исследовании наиболее высокие показатели выживаемости были достигнуты у пациентов первой группы риска (благоприятного прогноза), ОВ которых, составила 100%. Бессобытийная 10-летняя 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.

В пятой главе подробно представлены отдаленные результаты химио-лучевого лечения ЛХ двух программ терапии. У 78 пациентов удалось оценить функциональное состояние щитовидной железы (ЩЖ). Автору удалось провести оценку функционального состояния щитовидной железы у пациентов, излеченных от ЛХ в детском и подростковом возрасте. В группе пациентов программы «DAL-HD», дисфункция ЩЖ была выявлена у 58,8% пациентов. Самой частой тиреоидной патологией оказался вторичный гипотиреоз (41,2%), реже (11,8%) был выявлен аутоиммунный тиреоидит, и у одного пациента (5,9%) диагностирован фолликулярный рак щитовидной железы. В группе пациентов, пролеченных согласно программе «СПБЛХ», патология ЩЖ была выявлена у 20% пациентов. Ведущей патологией был так же гипотиреоз, диагностированный у 18% пациентов. У одного (1,6%) больного выявлен аутоиммунный тиреоидит. Благодаря анализу полученных данных, удалось выявить основные факторы, ассоциированные с повышенным риском дисфункции ЩЖ: программа «DAL-HD», возраст на момент лечения лимфомы Ходжкина менее 12 лет и длительность периода наблюдения более 12 лет. Однако при многофакторном анализе ведущим фактором был выделен - длительность периода наблюдения за пациентами.

Сведения о состоянии репродуктивной функции удалось получить у 52 пациентов. Среди пациентов программы «DAL-HD» угнетение фертильной функции отмечено у 42,9% обследованных, что было более характерно для мужчин (35,7%). Из 38

обследованных пациентов программы «СПБЛХ» снижение фертильной функции было выявлено у 13,2% пациентов, так же чаще у мужчин (7,9%), и у 5,2% женщин. Однако, следует отметить тот факт, что все пациенты получали терапию по схеме BEACOPP-базовый. У пациентов, пролеченных по программе «СПБЛХ», нарушений фертильной функции выявлено не было. В результате анализа полученных результатов был доказан выраженный гонадотоксичный эффект программы «DAL-HD» и схемы ПХТ BEACOPP-базовый; наиболее неблагоприятными терапевтическими факторами оказались - облучение лимфатических узлов, расположенных ниже диафрагмы; возраст на момент лечения ЛХ менее 12 лет и кумулятивные дозы циклофосфида и прокарбазина, превышающие 3 900 мг/м² и 3 000 мг/м² соответственно.

Таким образом, автором было показано, что программы лечения лимфомы Ходжкина «DAL-HD» и BEACOPP-базовый сопровождалась более выраженными побочными осложнениями со стороны фертильной функции по сравнению с программой «СПБЛХ».

В шестой главе подробно освещены клинические случаи семейной агрегации злокачественных лимфом. Частота агрегации данной патологии в среднем не превышает 2-3%. Нужно отметить также, что в отечественной и зарубежной литературе достаточно мало публикаций, посвященных данной патологии. Кроме того, всем пациентам с семейной агрегацией лимфом был проведен анализ последовательности ДНК киназного домена гена KDR (или VEGFR2) и всей кодирующей последовательности ДНК гена KLHDC8B. При молекулярном исследовании мутаций в гене KLHDC8B у этих пациентов не обнаружено. Однако, у пациентов пары «родитель – ребенок» был найден редкий вариант в гене KDR, с.3397C>T. Безусловно, значимость данной мутации еще предстоит изучить. Но полученные данные весьма интересны.

В седьмой главе автором подробно обсуждены полученные им результаты, приведено критическое сопоставление собственных и литературных данных.

В заключении даны четкие практические рекомендации по использованию риск-адаптированных программ лечения детей и подростков с лимфомой Ходжкина и предложен алгоритм диспансерного наблюдения за пациентами, уже прошедшими лечение.

Автореферат отражает основные положения диссертации. Список литературы полностью соответствует тексту. В тексте диссертации и автореферата встречаются опечатки. В целом работа заслуживает положительной оценки. Принципиальных замечаний по содержанию и оформлению диссертации нет.

Заключение

Диссертационная работа Звягинцевой Дарьи Андреевны «Пути улучшения комбинированного лечения лимфомы Ходжкина у детей и подростков», представленная к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология, является законченной научно-квалификационной работой, решающей актуальную научную задачу – повышение эффективности комбинированного лечения лимфомы Ходжкина у детей и подростков.

По своей актуальности, научной новизне, объему выполненных исследований и практической значимости полученных результатов представленная работа соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ №842 от 24 сентября 2013 г., предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения ему искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология.

Отзыв на кандидатскую диссертацию Звягинцевой Дарьи Андреевны обсужден и утвержден на заседании отделения онкогематологии федерального государственного бюджетного учреждения «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения Российской Федерации, протокол № 5 от « 2 » ноября 2017г.

Заведующая отделением онкогематологии
ФГБУ «РНИОИ» Минздрава России
доктор медицинских наук, профессор



Подпись доктора медицинских наук, профессора Лысенко Ирины Борисовны «заверяю»



Лысенко И.Б.

Ученый секретарь
ФГБУ «РНИОИ» Минздрава России,
доктор биологических наук, доцент



Никипелова Е.А.

Контактная информация:
Федеральное государственное бюджетное учреждение «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «РНИОИ» Минздрава России)
г. Ростов-на-Дону, 344037, 14-линия, 63
тел. 8 (863) 300-30-05, e-mail: onko-sekretar@mail.ru, сайт: www.rnioi.ru