

«Утверждаю»

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


_____ О.И. Кит

« 27 » _____ марта 2020 г.

ОТЗЫВ

ведущей организации – федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической значимости диссертационной работы Курочкиной Дарьи Николаевны на тему: «Прогнозирование инфертильности после риск-адаптированного лечения лимфомы Ходжкина у детей и подростков», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям: 14.01.12 – онкология

Актуальность темы выполненной работы

Лимфома Ходжкина у детей является одной из самых успешно излечиваемых опухолей, в среднем уровень 10-летней выживаемости после комбинированного лечения детей и подростков составляет более 90%. Благодаря эффективной терапии данные пациенты проживают жизнь, по продолжительности сравнимую со сверстниками. Однако, несмотря на достижения современной лекарственной терапии, основными режимами для лечения лимфомы Ходжкина у детей и подростков являются режимы, содержащие цитостатики, имеющие тяжелые побочные эффекты, в том числе отдаленные. К самым распространенным из них относятся фиброзные изменения легких, антрациклиновая кардиомиопатия, снижение гонадной функции и развитие вторых опухолей. Поэтому одним из направлений

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.

По теме диссертации опубликовано 12 научных трудов, в том числе 6 статей напечатаны в определенных ВАК РФ ведущих рецензируемых научных изданиях, 6 – опубликованы в материалах конгрессов и конференций. Получен патент на изобретение № 2688313 «Способ прогнозирования infertility после риск-адаптированного лечения лимфомы Ходжкина у детей и подростков».

Научная новизна диссертационного исследования

Впервые на когорте детей и подростков с лимфомой Ходжкина проведен анализ прогностической значимости параметров риска снижения фертильности после риск-адаптированной терапии.

Автором на основании весовых индексов и прогностических коэффициентов рисков детерминант созданы методологические подходы к индивидуальному прогнозированию гипофункции гонад у больных лимфомой Ходжкина.

Разработанная Д.Н. Курочкиной с использованием балльной системы коэффициентов параметров шкала риска снижения фертильности после терапии лимфомы Ходжкина позволяет прогнозировать развитие данного состояния.

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. Для прогнозирования возможной гонадотоксичности автором предлагается применять созданную им шкалу риска инфертильности, что позволит своевременно принимать меры, позволяющие в дальнейшем данной когорте пациентов реализовать свою фертильную функцию.

Общая характеристика работы

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Диссертация изложена на 127 страницах машинописного текста и состоит из введения, шести глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка используемой литературы. Работа иллюстрирована 32 рисунками и 44 таблицами. Библиографический указатель включает 104 источника российских и 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, конкретно сформулированы.

В обзоре литературы (**глава 1**) обращено внимание на современные подходы в лечении лимфомы Ходжкина у детей и взрослых. Подробно освещена проблема гонадной токсичности после проведенного химио-

лучевого лечения в детском и подростковом возрасте. Автором дается развернутый анализ большого количества как российских, так и иностранных источников. Оценка литературных данных фактически позволила 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 191 больном с морфологически верифицированной лимфомой Ходжкина, получавших химио-лучевую терапию с 1989 по 2015 годы. Изложены методы обследования, оценки полученных результатов и статистические методы обработки материала. В третьей главе проведен анализ эффективности двух риск-адаптированных программ «DAL-HD» и «СПБЛХ». Показатели общей, безрецидивной и бессобытийной выживаемости у больных, лечившихся по протоколу «DAL-HD», составили $93,3 \pm 2,9\%$, $90,9 \pm 3,3\%$ и $79,9 \pm 4,5\%$ соответственно; при использовании протокола «СПБЛХ» – $95,8 \pm 2,1\%$, $92,5 \pm 2,7\%$ и $89,6 \pm 3,1\%$ соответственно; различия между показателями были недостоверны ($p > 0,05$).

В четвертой главе подробно представлены отдаленные результаты химио-лучевого лечения с использованием двух программ. У 52 пациентов, в детстве переболевших лимфомой Ходжкина, удалось оценить фертильность. Угнетение фертильной функции отмечено у 6 (42,9%) обследованных, получивших лечение по протоколу «DAL-HD», у 8 (57,1%) уровень половых гормонов был в пределах нормы. Гипофункция гонад была больше характерна для мужчин (5 человек или 35,7%), снижение овариального резерва зарегистрировано у одной пациентки (7,1%). Большинство обследованных состоят в браке, в 6 семьях есть дети, в 2 семьях по 2 детей.

Из 38 обследованных, леченных по оригинальному протоколу «СПБЛХ» снижение фертильной функции было выявлено у 5 (13,2%) пациентов: у 3 (7,9%) молодых мужчин и 2 (5,3%) женщин (при нормальном

менструальном цикле). У остальных 33 (86,8%) пациентов нарушений фертильной функции выявлено не было. В 9 (23,7%) семьях есть дети.

В пятой главе автор описывает применение статистических методов для выявления признаков, влияющих на формирование гипогонадизма. В результате проведенного ROC-анализа было выделено 6 прекоцептивных факторов заболевания и лечения лимфомы Ходжкина, играющих роль в развитии гипогонадизма: возраст 12 лет и старше, использование программы «DAL-HD», 3-я группа риска при стратификации, кумулятивная доза циклофосфида 2 г/м^2 и выше, прокарбазина - 3 г/м^2 и выше, облучение лимфоколлекторов ниже диафрагмы.

В шестой главе подробно описана методика формирования шкалы риска инфертильности после риск-адаптированного лечения лимфомы Ходжкина, а также алгоритм работы с данной шкалой. Нужно отметить, что в российской и зарубежной литературе отсутствуют данные о существовании подобных шкал. Автором был получен патент на это изобретение.

В **заключении** автором приведено критическое сопоставление собственных и литературных данных. Представлены четкие практические рекомендации. Автореферат отражает основные положения диссертации. Список литературы полностью соответствует тексту. В целом работа заслуживает положительной оценки.

Принципиальных замечаний по содержанию и оформлению диссертации нет.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

Результаты диссертационной работы могут быть использованы в практической деятельности онкогематологических стационаров при лечении детей, больных лимфомой Ходжкина.

Заключение

Диссертационная работа Курочкиной Дарьи Николаевны

«Прогнозирование инфертильности после риск-адаптированного 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, выполненной под руководством доктора медицинских наук Кулевой Светланы Александровны, решающей актуальную научную задачу – прогнозирование снижения гонадной функции после 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 диссертацию Курочкиной Дарьи Николаевны обсужден и одобрен на заседании отделения онкогематологии, протокол № 2 от 26.03.2020г.

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

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

Лысенко И.Б.

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

Дженкова Е.А.

Контактная информация:

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России); 344037, Российская Федерация, Ростовская область, г. Ростов-на-Дону, 14-я линия, 63
Тел. 8 (863) 200-10-00, 8 (863) 300-02-00; e-mail: onko-secretar@mail.ru, сайт: www.rmioi.ru