

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора
Афанасьева Бориса Владимировича 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 проблемы

Лимфома Ходжкина (ЛХ) — одна из наиболее часто встречающихся злокачественных опухолей лимфоидной ткани. Заболеваемость ЛХ в России составляет 2,1 случая на 100 тыс. населения в год. Оптимизация и стандартизация химиолучевого лечения, стратификация пациентов на группы риска, широкое использование в клинической практике современных методов диагностики (компьютерная томография, позитронно-эмиссионная томография) позволили повысить 10-летнюю выживаемость у пациентов до 80–90%. Современным подходом к лечению ЛХ у детей и подростков является риск – адаптированная терапия. Тем не менее, лечение продолжает оставаться токсичным и характеризуется развитием отсроченных побочных эффектов. К основным из них относится развитие вторых злокачественных новообразований (лейкозы, неходжкинские лимфомы, солидные опухоли), кардиотоксичность, легочная токсичность, дисфункции щитовидной железы, а также нарушение фертильной функции у мужчин и женщин.

Не вызывает сомнения тот факт, что спектр поздних побочных эффектов проведенного химиолучевого лечения у детей ожидаемо более выражен, чем у взрослых пациентов. Так как организм ребенка более подвержен токсическому воздействию цитостатической терапии и ионизирующего излучения. Кроме того, большинство побочных эффектов развиваются спустя десятки лет после проведенного лечения, а ожидаемый период жизни у педиатрических больных намного больше, нежели у взрослых пациентов. Спектр поздних побочных эффектов ставит перед врачами различных специальностей новую задачу —

своевременное выявление и лечение осложнений, развивающихся после окончания терапии ЛХ. Кроме того, анализ полученных данных даст возможность целенаправленно модифицировать современные программы лечения у детей и подростков.

Таким образом, предложенная диссертационная работа, посвященная улучшению комбинированного лечения лимфомы Ходжкина у детей и подростков путем уменьшения токсичности программ терапии, весьма актуальна.

План построения диссертационной работы традиционен: диссертация состоит из введения, 7 глав, заключения, выводов и практических рекомендаций. Диссертационная работа изложена на 152 страницах, хорошо иллюстрирована 32 таблицами, 55 рисунками. Библиографический указатель включает 162 публикации, в том числе 24 отечественных и 138 зарубежных.

Во введении автором обоснованы актуальность исследования, сформулированы цель и задачи, научная новизна, практическая значимость работы и положения, выносимые на защиту.

В главе «Обзор литературы» в интересной форме представлена эволюция методов лечения ЛХ у детей. Подробно описаны основные подходы в лечении ЛХ разными кооперативными группами, освещена проблема стратификации пациентов на группы риска в педиатрической практике. В главе уделено внимание поздним осложнениям лечения, представлена их подробная характеристика в зависимости от степени интенсивности лечебной программы. Отдельно представлена информация о подходах к терапии ЛХ у детей, подростков и молодых взрослых, используемых различными исследовательскими группами. Автор не обошла вниманием и такую редкую патологию, как семейные случаи злокачественных лимфом. Данная патология весьма редко встречается и является очень интересной темой для дальнейшего изучения.

В главе «Материалы и методы» автором дана подробная характеристика детей и подростков с ЛХ, включенных в исследование, описаны

диагностический алгоритм, методы лечения, оценка полученных результатов и статистические методы обработки материала.

В третьей главе дана подробная характеристика степени выраженности непосредственной токсичности лечения согласно двум риск-адаптированным программам терапии: «DAL-HD» и «СПБЛХ». При сравнении полученных данных, оказалось, что лечение согласно протоколу «DAL-HD» обладает более выраженными гематологическими осложнениями: анемия и тромбоцитопения 3-4 ст. была диагностирована у 9,5% и 11,9% пациентов группы «DAL-HD» соответственно, по сравнению с программой «СПБЛХ»: 5% и 1% ($p=0,0067$ и $p=0,0024$ соответственно).

В четвертой главе проведена оценка эффективности лечения лимфомы Ходжкина. Опубликованы результаты общей и бессобытийной 10 – летней выживаемости пациентов в зависимости от группы риска и программы терапии. Выживаемость у детей и подростков группы «DAL-HD» составила $88,4\pm 5,5\%$ и $77,2\pm 7,2\%$ соответственно, группы «СПБЛХ» – $93,6\pm 3,8\%$ и $87,6\pm 4,1\%$ соответственно. И несмотря на снижение суммарных доз антрациклиновых антибиотиков и алкилирующих агентов, а также применения индивидуального прогностического индекса терапия по протоколу «СПБЛХ» позволила добиться высокого уровня выживаемости.

Пятая глава посвящена оценке поздних побочных эффектов лечения лимфомы Ходжкина в отдаленном периоде наблюдения. Спектр поздних побочных эффектов риск-адаптированных программ лечения детей и подростков был представлен вторичными опухолями (10,2% случаев), гонадной недостаточностью (у 21% больных), различными заболеваниями щитовидной железы (в 28% наблюдений), кардиотоксичностью (в 12,5%) и легочными осложнениями (в 25,6% случаев). Выявлены статистически значимые признаки, оказывающими влияние на частоту возникновения патологии щитовидной железы (возраст на момент лечения лимфомы Ходжкина младше 12 лет, программа терапии «DAL-HD» и длительность периода наблюдения более 12 лет). Основными причинами фертильной дисфункции оказались: облучение

лимфатических узлов, расположенных ниже диафрагмы, использование программ «DAL-HD» и «ранней интенсификации», возраст на момент лечения менее 12 лет, кумулятивная доза циклофосфида и прокарбазина превышающая 3 900 мг/м² и 3 000 мг/м² соответственно.

В пятой главе анализировалась семейная агрегация злокачественных лимфом, представленная в 3-х клинических наблюдениях. Необходимо отметить, что данная патология является очень редкой, поэтому, материал представленный в данной главе представляет большой клинический и научный интерес. Среди 143 детей и подростков с ЛХ вошедших в исследование, было выявлено 3 случая семейной агрегации злокачественных лимфом. В 2-х семьях диагностирована лимфома Ходжкина в парах «родитель – ребенок», в третьей семье в паре родных сестер диагностирована ЛХ и В-крупноклеточная медиастинальная НХЛ. Всем пациентам с семейной агрегацией лимфом был проведен анализ последовательности ДНК киназного домена гена KDR (или VGFR2) и всей кодирующей последовательности ДНК гена KLNDC8B. При молекулярном исследовании мутаций в гене KLNDC8B не обнаружено. В одном случае, у пациентов пары «родитель – ребенок» был найден редкий вариант в гене KDR, с.3397C>T (p.P1133S). При анализе данных зарубежной литературы и при учете результатов данных биоинформатических «предсказательных» программ (SIFT, PolyPhen2) можно сказать, что данная мутация представляет большой интерес и требует дальнейшего изучения.

Научная новизна

В диссертационной работе проведена сравнительная оценка ранней и поздней токсичности риск-адаптированных программ, использующихся в терапии лимфомы Ходжкина у детей и подростков. Выполнен анализ факторов, влияющих на возникновение дисфункций щитовидной железы и угнетение фертильности в отдаленном после лечения лимфомы Ходжкина периоде. На российской популяции детей и подростков с лимфомой Ходжкина установлена частота агрегации семейных лимфом, составившая 2,1%. Кроме того, у

пациентов с семейной агрегацией лимфомы Ходжкина выявлена герминальная мутация с.3397C>T (p.P1133S) в гене KDR

Теоретическая и практическая значимость

Полученная информация доказывает целесообразность применения риск-адаптированной программы «СПБЛХ» для лечения ЛХ у детей и подростков, по сравнению с протоколом «DAL-HD-90», что позволит уменьшить число непосредственных и отдаленных осложнений лечения, без снижения его эффективности.

На основе методов доказательной медицины выделен ряд терапевтических факторов, ассоциированных с развитием поздней токсичности, что позволит модифицировать современные программы лечения, снижая кумулятивные дозы цитостатиков (антрациклиновых антибиотиков, алкилирующих агентов) и дозы лучевой терапии.

Полученные данные о семейной агрегации лимфом свидетельствуют о необходимости молекулярно-генетического обследования на носительство мутации с.3397C>T (p.P1133S) в гене KDR, в особенности это касается сиблингов и родителей пациента.

Результаты исследования внедрены в работу научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации, практическую деятельность отделения химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей у детей и используются в учебном процессе учебно-методического отдела ФГБУ «МНИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава Российской Федерации.

Принципиальных замечаний нет.

В целом, диссертационная работа Д.А. Звягинцевой обладает несомненной научной новизной, практической и теоретической значимостью. Выводы по диссертации убедительно обоснованы полученными результатами. Автореферат и опубликованные по теме 17 работ (из них 1 – глава в монографии, 6 – статьи в журналах из перечня ВАК РФ, в которых рекомендуются публикации основных результатов диссертаций на соискание

ученой степени кандидата наук, 1 – полнотекстовое пособие, 9 – тезисы, опубликованные в материалах конгрессов и конференций) полностью отражают ее содержание. Диссертация выполнена согласно плану научных исследований.

Заключение

Диссертационная работа Д.А. Звягинцевой «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, имеющим важное значение для современной онкологии и успешно решающей актуальную научно-клиническую задачу.

По своей актуальности, научной новизне и практической значимости, достоверности полученных результатов и обоснованности выводов, диссертационная работа Звягинцевой Д.А. соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013г. № 842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени по специальности 14.01.12 – онкология.

Официальный оппонент:

Директор НИИ детской онкологии,
гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой,
зав.каф.гематологии, трансфузиологии и трансплантологии ФПО
ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский
государственный медицинский университет
имени академика И.П. Павлова» Минздрава России

д.м.н., профессор

197022, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого 16-8
тел. (812) 338-62-65
email: bmt-director@spb-gmu.ru



Б.В.Афанасьев

Подпись руки заверяю: Афанасьев Б.В.
Вед. документовед: Зоренкова С.В.