

## ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертацию Д.Н. Курочкиной  
«Прогнозирование инфертильности после риск-адаптированного лечения лимфомы  
Ходжкина у детей и подростков», представленную на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 - онкология

### Актуальность проблемы

Выживаемость после перенесенной в детском и подростковом возрасте лимфомы Ходжкина превышает 90%. Поэтому множество современных исследований основаны на вопросах снижения отдаленных последствий лечения. В настоящее время основным методом снижения отдаленной токсичности при сохранении эффективности лечения является применение риск-адаптированных программ терапии. Во взрослой онкологической практике существуют прогностические индексы, позволяющие подбирать эффективную схему лечения конкретному пациенту. К сожалению, в детской онкологии подобной практики нет. Для педиатрической когорты больных, учитывая ожидаемо высокую продолжительность жизни, особенно важно еще до начала терапии подбирать лечение, обладающее минимальной отдаленной токсичностью, в том числе, гонадной токсичностью. Таким образом, тема диссертации, в которой предпринята попытка прогнозирования инфертильности после риск-адаптированной терапии лимфомы Ходжкина у детей и подростков весьма актуальна.

Научная новизна работы заключается в формировании подходов для педиатрической когорты больных к индивидуальному прогнозированию гипофункции гонад после перенесенной терапии лимфомы Ходжкина, а так же в разработке шкалы риска инфертильности.

Научно-практическое значение рассматриваемого исследования состоит в стратификации пациентов на группы риска возникновения инфертильности до начала противоопухолевого лечения, что дает возможность практикующему врачу принимать своевременные меры по сохранению репродуктивной функции.

Диссертация построена по традиционному плану, изложена на 127 страницах машинописного текста, состоит из введения, 6 глав, заключения, выводов и практических рекомендаций, списка используемой литературы. Работа

иллюстрирована 32 рисунками и 44 таблицами. Библиографический указатель включает 104 источника российских и иностранных авторов.

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

В главе "Обзор литературы" дается полное представление о современных методах лечения лимфомы Ходжкина у детей и подростков, а так же дано подробное описание влияния химио- и лучевой терапии на половую систему девочек и мальчиков. В результате, убедительно поставлены вопросы, подлежащие разрешению.

В главе 2 "Материалы и методы исследования" представлена подробная характеристика детей и подростков с лимфомой Ходжкина, включенных в исследование, изложены методы обследования пациентов, методы оценки фертильности и статистические методы обработки материала.

В третьей главе изложены отдаленные результаты лечения больных лимфомой Ходжкина. Средний период наблюдения за больными составил 6 лет. Показатели общей, безрецидивной и безсобытийной выживаемости у пациентов, лечившихся по протоколу DAL-HD, составили  $93,3 \pm 2,9\%$ ,  $90,9 \pm 3,3\%$  и  $79,9 \pm 4,5\%$  соответственно, у больных, получивших терапию по протоколу СПБЛХ, были несколько выше: общая, безрецидивная и бессобытийная выживаемость составили  $95,8 \pm 2,1\%$ ,  $92,5 \pm 2,7\%$  и  $89,6 \pm 3,1\%$  соответственно.

В четвертой главе дана характеристика пациентов, подвергшихся оценке фертильности после лечения в детстве лимфомы Ходжкина. У 52 пациентов удалось оценить фертильность (23 мужчины и 29 женщин). В главе подробно описаны уровни гормонов для каждого из протоколов терапии, кумулятивные дозы цитостатиков, в зависимости от группы риска.

В пятой главе подробно описывается проведение ROC-анализа, при помощи которого выделены 6 факторов, влияющих на развитие гипогонадизма (возраст 12 лет и старше, использование программы DAL-HD, 3-я группа риска при стратификации, кумулятивная доза ЦФ  $2 \text{ г/м}^2$  и выше, прокарбазина -  $3 \text{ г/м}^2$  и выше, облучение лимфоколлекторов ниже диафрагмы).

В шестой главе при помощи статистических методов описывается формирование шкалы риска infertility, а так же ее информативность. Чувствительность использования этой шкалы составила 81,8%, специфичность – 85,4%, диагностическая точность - 84,6%, предсказательная ценность положительного результата – 60%, предсказательная ценность отрицательного результата – 94,6%.

Материалы диссертационной работы Д.Н. Курочкиной 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.

Таким образом, диссертационная работа Д.Н. Курочкиной обладает несомненной научной новизной, практической и теоретической значимостью. Выводы по диссертации убедительно обоснованы полученными результатами. Автореферат и опубликованные по теме работы, из которых – 6 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. Результаты исследований стали составной частью монографии и методических рекомендаций. Диссертация выполнена согласно плану научных исследований. По диссертации трудно сделать какие-либо существенные замечания, некоторые повторы, незначительные стилистические погрешности не портят впечатление от работы.

### Заключение

Диссертация Д.Н. Курочкиной «Прогнозирование infertility после риск-адаптированного лечения лимфомы Ходжкина у детей и подростков», является законченной научной работой, имеющей важное значение для современной онкологии и успешно решающей актуальную научно-клиническую задачу лечения.

По своей актуальности, новизне, научной значимости представленное исследование соответствует всем требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» №842 от 24 сентября 2013 г. (в редакции

