

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

**доктора медицинских наук Виноградовой Юлии Николаевны
на диссертационную работу Курочкиной Дарьи Николаевны
«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 исследования

В современном мире лимфомы, при своевременном лечении, стали потенциально курабельным заболеванием. У детей и подростков общая 10-летняя выживаемость при лимфоме Ходжкина достигает 90%. В связи с этим, все большее внимание привлекают вопросы отдаленной токсичности проводимой терапии онкологических заболеваний у детей и подростков. Высокие цифры выживаемости делают лимфому Ходжкина отличной моделью для изучения этого вопроса. Среди всего возможного спектра отдаленной токсичности немаловажно выделить снижение гонадной функции, поскольку, вырастая, пациенты стремятся реализовать себя в различных сферах, в том числе и в репродуктивной. С целью снижения неблагоприятного воздействия химио- и лучевой терапии на организм ребенка во всем мире применяется риск-адаптированная терапия, позволяющая определять интенсивность терапии в зависимости от риска возникновения прогрессирования опухолевого процесса. К сожалению, в настоящее время в детской онкологии нет механизмов, дающих возможность практикующему врачу до начала лечения предсказывать возникновение отдаленной токсичности. Учитывая этот факт, поиск способов прогнозирования инфертильности еще до начала противоопухолевой терапии с целью принятия своевременных мер по сохранению фертильной функции, несомненно, актуален.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и рекомендаций

Для достижения поставленной цели – разработка способа прогнозирования инфертильности после риск-адаптированного лечения лимфомы Ходжкина у детей и подростков – автором были решены 4 задачи исследования.

Объем исследуемого материала (191 больной) достаточный для формулирования основных положений работы, выводов и практических рекомендаций, а использованные методы для решения поставленных задач современны и адекватны.

В диссертации приведены и критически осмыслены современные исследования по данной теме, о чем свидетельствует список использованной литературы, включающий 104 наименования. Статистические методы исследования, используемые автором, современны и адекватны, что позволило автору достоверно оценить полученные результаты.

Научная новизна результатов исследования и их практическая значимость

Научная новизна работы заключается в анализе прогностической значимости параметров риска снижения фертильности после риск-адаптированной терапии лимфомы Ходжкина у детей и создание унифицированного механизма оценки возможной гипофункции гонад в отдаленном после завершения лечения периоде. Впервые получены значимые предикторы риска инфертильности и создана шкала этого риска, позволяющая его прогнозировать.

Научно-практическое значение диссертационного исследования состоит в формировании четких практических рекомендаций, полезных для клинициста в ежедневной практике. Преимуществом использования прогностических шкал, помимо удобства для врача, является унификация принятия решения, возможность количественной оценки прогноза гипофункции гонад.

Оценка содержания диссертации

Диссертация построена по традиционной схеме, состоит из введения, шести глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка используемой литературы. Список литературы включает 104 источника как российских, так и иностранных авторов.

Введение посвящено обоснованию актуальности темы диссертации, цели и задач работы. Там же сформулированы научная новизна, практическая значимость результатов и положения, выносимые на защиту.

В главе *«Обзор литературы»*, который, несомненно, является одним из достоинств работы, автор описывает современные методы лечения лимфомы Ходжкина у детей и подростков, способы сохранения фертильности у мальчиков и у девочек, подробно останавливается на механизмах повреждающего действия лучевой и химиотерапии на репродуктивную систему как мальчиков, так и девочек.

Во второй главе *«Материалы и методы»* представлена характеристика 191 пациента, включенных в исследование, описаны методы обследования детей до начала лечебной программы, принципы стадирования заболевания, методы лечения с подробным дизайном протоколов DAL-HD и СПбЛХ, методы оценки фертильности, используемые в данной работе. Кроме того, подробно представлены статистические методы, которыми пользовался автор.

В третьей главе *«Отдалённые результаты лечения больных лимфомой Ходжкина»* подробно описаны и проанализированы собственные результаты. Следует отметить, что характеристика пациентов и параметры выживаемости рассчитаны для каждого из лечебных протоколов. Результаты выживаемости, полученные диссертантом, соответствуют данным мировой литературы.

В четвертой главе *«Характеристика пациентов, подвергшихся оценке фертильности после лечения в детстве лимфомы Ходжкина»* автору удалось оценить фертильность у 52 пациентов. Согласно программе DAL-HD было пролечено 14 (26,9%) человек, согласно СПб ЛХ – 38 (73,1%). Группы больных не отличались существенно по полу, возрасту, стадии заболевания. Рассчитаны

кумулятивные дозы гонадотоксичных цитостатиков для каждой из групп риска, в которую ранжирован пациент. Кроме того, представлены значения уровней гормонов, определенные в отдаленном периоде после завершения лечения.

В пятой главе «*ROC анализ для выявления порогового значения категориальных переменных*» автором выделено 9 факторов, потенциально влияющих на развитие инфертильности после лечения лимфомы Ходжкина. Однако, в ходе проведения ROC анализа было выделено только 6 прекоцептивных факторов заболевания и лечения лимфомы Ходжкина, играющих роль в развитии гипогонадизма, а именно: 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. Было показано, что период наблюдения за пациентами, стадия заболевания, а также пол значимого влияния на снижение фертильности не оказывали.

В шестой главе «*Определение системы факторов, являющихся прогностическими для фертильности пациентов с лимфомой Ходжкина*» автор проводит корреляционно-регрессионный анализ, в ходе которого доказывает, что влияние выделенных в ходе ROC анализа факторов на развитие гипогонадизма достаточно сильное. Было построено уравнение множественной регрессии и рассчитан коэффициент правдоподобия и прогностический коэффициент для каждого из выявленных факторов. Благодаря этому стало возможным создать шкалу риска снижения фертильности. В заключении данной главы приводятся данные о информативности шкалы: чувствительность ее достигает 81,8%, специфичность – 85,4%, диагностическая точность – 84,6%, предсказательная ценность положительного результата – 60%, предсказательная ценность отрицательного результата – 94,6%. Площадь под ROC кривой составила 0,836, что соответствует отличному качеству модели.

В заключении сформулированы основные результаты диссертационного исследования.

Выводы диссертации свидетельствуют о полноте проведенной работы и решении поставленных задач.

Стоит отметить наличие *практических рекомендаций*, способных помочь клиницисту на этапе планирования лечения принимать своевременные меры по профилактике infertility. Применение прогностической карты и созданной шкалы риска снижения фертильности успешно может использоваться в онкологических и гематологических учреждениях, занимающихся лечением лимфомы Ходжкина у детей и подростков.

Работа выполнена на высоком методическом уровне. Основные положения опубликованы в 11 печатных работах, из них 5 статей в определенных ВАК РФ ведущих рецензируемых научных изданиях. Получен патент на изобретение «Способ прогнозирования infertility после риск-адаптированного лечения лимфомы Ходжкина у детей и подростков». Положения, выносимые на защиту, обоснованы и подтверждены результатами исследования.

Автореферат полностью отражает содержание диссертационного исследования.

Считаю необходимым в качестве дискуссии задать следующие вопросы:

1. Оценивали ли Вы количество детей, родившихся с применением вспомогательных репродуктивных технологий у пациентов, излеченных в детстве?
2. Существуют ли шкалы риска снижения infertility для взрослых пациентов с лимфомой Ходжкина?

Заключение

Диссертация Курочкиной Дарьи Николаевны «Прогнозирование infertility после риск-адаптированного лечения лимфомы Ходжкина у детей и подростков», выполненная под руководством д.м.н. С.А. Кулевой и представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология, является самостоятельной,

квалификационной, научно-исследовательской работой, в которой содержится решение актуальной научной задачи – разработки способа прогнозирования инфертильности после риск-адаптированного лечения лимфомы Ходжкина у детей и подростков.

Диссертационная работа Курочкиной Дарьи Николаевны по актуальности, научной и практической значимости полученных результатов отвечает всем требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. № 842 (с изменениями в редакции постановления Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 года, № 335, и от 2 августа 2016 года, №748), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а его автор, Курочкина Дарья Николаевна, достойна присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология.

Руководитель отдела лучевых
и комбинированных методов лечения,
главный научный сотрудник
Федерального государственного
бюджетного учреждения
«Российский научный центр
радиологии и хирургических технологий
имени академика А.М. Гранова»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации
доктор медицинских наук

Виноградова Юлия Николаевна

Подпись д.м.н. Виноградовой Ю.Н. заверяю
Директор Центра
доктор медицинских наук

Майстренко Дмитрий Николаевич

197758, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Челюшинская, д. 70
Тел.: +7 (812) 596-84-62; E-mail: info@center.ru



10.04.2020