

## ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора Гусейнова Арифа Зиядовича на диссертационную работу Пензина Олега Владимировича на тему «Прогностическая модель для оценки риска развития миелотоксических осложнений химиотерапевтического лечения», представленную к защите в диссертационный совет Д 208.072.09 на базе ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 03.01.09 - математическая биология, биоинформатика

### Актуальность темы диссертационной работы

Поддержание интенсивности дозы противоопухолевых препаратов является важнейшим фактором эффективности химиотерапевтического лечения злокачественных новообразований. К сожалению, химиопрепараты не обладают строго избирательным действием на опухолевые клетки и проведение системной химиотерапии может быть сопряжено с токсическим действием противоопухолевых препаратов на здоровые ткани и органы, приводящим к осложнениям лечения.

Токсические эффекты, возникшие в процессе лечения у пациента, особенно тяжелые и выраженные, приводят к необходимости уменьшать курсовые дозы противоопухолевых препаратов или откладывать очередные курсы химиотерапии, что сказывается на суммарной эффективности проводимого лечения. Миелотоксичность или токсическое действие на кроветворение в красном костном мозге – это наиболее распространенный вид неблагоприятных побочных эффектов, возникающих в процессе химиотерапевтического лечения.

Основываясь на существующих критериях оценки тяжести токсических осложнений химиотерапии, разработанными в различных профессиональных сообществах врачей-онкологов и всемирной организации здравоохранения,

диссертационная работа была сфокусирована на четырех основных видах миелотоксичности, в зависимости от их проявления в периферической крови: анемии, тромбоцитопении, лейко- и нейтропении.

Все вышеизложенное и определило актуальность диссертационной работы Пензина О.В.

### **Научная новизна исследования**

Автором была разработана прогностическая модель для оценки риска развития тяжелых миелотоксических осложнений, возникающих при химиотерапевтическом лечении солидных злокачественных новообразований различных локализаций с использованием современных схем химиотерапии.

Разработанная модель состоит из четырех регрессионных функций по числу рассматриваемых видов миелотоксичности, но использует единый набор входных данных, состоящих из клинических и лабораторных показателей, доступных врачу-онкологу в рамках рутинной клинической практики в момент планирования очередного курса химиотерапевтического лечения.

Таким образом, разработанная модель прогноза миелотоксичности может быть встроена в автоматизированное рабочее место врача-онколога и позволяет повторять оценку риска миелотоксических осложнений перед проведением каждого курса во время длительного химиотерапевтического лечения пациента, которое может включать в себя несколько линий химиотерапии по различным схемам лечения, каждая из которых в свою очередь содержит несколько курсов введения химиопрепаратов.

### **Достоверность и обоснованность полученных результатов**

Автором было собран большой объем обезличенных данных о химиотерапевтическом лечении пациентов в Государственном бюджетном учреждении здравоохранения города Москвы "Московская городская онкологическая больница №62 Департамента здравоохранения города Москвы" с января 2011 года по май 2017 года: суммарно в трех выборках

исследования было описано 47552 курсов химиотерапии, проведенных 8119 пациентам.

Исследование было разделено на несколько этапов, на каждом из которых был использован достаточный объем данных. Так обучение модели было проведено на ретроспективной выборке исследования (2011-2014 гг., 14884 курса химиотерапии), после чего она была подвергнута тестированию на дополнительной контрольной выборке (2014-2015 гг., 9918 курсов химиотерапии) и передана в опытную эксплуатацию в мае 2015 года. Устойчивость полученной модели была подтверждена на проспективной выборке (2015-2017 гг., 22750 курсов химиотерапии).

Результаты исследования подтверждены в расчетах. Они отражены задачах, решенных в ходе исследования, в выводах и в положениях, вынесенных на защиту. Обоснованность полученных результатов подтверждается данными исследования и отражена как в публикациях, так и в научных выводах и рекомендациях.

### **Научно-практическая значимость работы**

Результаты работы обладают большой научно-практической значимостью. Разработанная прогностическая модель для оценки рисков развития четырех основных видов миелотоксичности была протестирована, реализована в виде программного алгоритма и внедрена в автоматизированное рабочее место врача-онколога.

Во время планирования очередного курса химиотерапевтического лечения модель самостоятельно подгружает необходимые клинические и лабораторные показатели пациента и осуществляет скрининг запланированных курсов доз для назначаемых противоопухолевых препаратов, и предоставляют врачу-онкологу предупреждение в случае ожидаемой тяжелой миелотоксичности.

Таким образом, врач-онколог без каких-либо дополнительных усилий может оценить риски миелотоксических осложнений в момент планирования

очередного курса химиотерапевтического лечения и, при необходимости, принять меры по их предупреждению.

В рамках работы даны практические рекомендации по использованию существующей реализации модели в клинической практике и внедрению ее в другие программные продукты.

### **Оценка содержания диссертации, ее оформление и завершенность**

Объем диссертации составляет 168 страниц машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов работы и их обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка использованных сокращений и библиографического указателя. Диссертация проиллюстрирована 12 рисунками и 43 таблицами.

Библиографический указатель включает ссылки на 138 источников: 61 работа принадлежит отечественным авторам, 77 – зарубежным.

Диссертационная работа Пензина О.В. написана понятным и грамотным языком, хорошо структурирована, обладает логической целостностью. Материал излагается последовательно, хорошо иллюстрирован.

Во введении к работе автор описывает цель и задачи исследования, актуальность решаемой научной проблемы, научную новизну и практическую значимость работы.

В первой главе представлен обзор литературы, в котором приведено описание основных принципов проведения химиотерапии онкологических заболеваний, развития токсичности и существующих международных критериев для оценки ее тяжести. Рассмотрен существующий отечественный и международный опыт по созданию прогностических моделей миелотоксичности. Описаны требования к прогностической модели миелотоксичности, пригодной для внедрения в автоматизированное рабочее место врача-онколога.

Во второй главе приведено подробное описание материалов и методов исследования. Указаны критерии включения и исключения, применявшиеся для обезличенной выгрузки данных о проведенных курсах химиотерапевтического лечения. Приведены различные характеристики по всем выборкам исследования: ретроспективной, дополнительной контрольной и проспективной. В последнем разделе главы представлено описание методов математической статистики, использованных для всестороннего анализа полученных массивов данных.

В третьей главе описаны этапы создания и валидации четырех регрессионных функций, составляющих прогностическую модель. Для прогнозирования анемии и тромбоцитопении было использовано по 10 предикторов и эти функции показали отличные дискриминационные способности с площадью под ROC-кривой 0,912 и 0,881 соответственно. В функции для прогноза лейкопении было задействовано 13 предикторов, дискриминационную способность можно оценить, как хорошую, площадь под ROC-кривой – 0,823. Для прогноза нейтропении использовалось наибольшее количество предикторов – 19, площадь под ROC-кривой составила 0,698, дискриминационная способность является удовлетворительной.

Так как многие предикторы использовались сразу в нескольких регрессионных функциях, общее количество предикторов в прогностической модели равнялось 30. Больше половины из них (16) было представлено курсовыми дозами химиотерапевтических препаратов, приведенными к площади поверхности тела пациента.

В заключении автор излагает и обсуждает основные положения, выносимые на защиту, приводит сведения о материалах и результатах, а также возможных ограничениях исследования.

Выводы и практические рекомендации в диссертационной работе обоснованы, аргументированы и вытекают из данных исследования, соответствуют целям и задачам.

### **Личный вклад соискателя**

В ходе многолетней комплексной работы, автор лично разработал дизайн исследования, сопровождал все его этапы, проводил выгрузки обезличенных данных о лечении пациентов, осуществлял математические вычисления, анализ и интерпретацию полученных результатов. Полученные в ходе работы результаты доложены автором на научно-практических конференциях.

По теме диссертации опубликовано 5 печатных работ: из них 3 статьи в периодических изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве образования и науки Российской Федерации.

Автореферат полностью отражает основные положения и содержание диссертации, выводы и практические рекомендации.

### **Замечания**

Принципиальных замечаний как по содержанию диссертации, выводам и практическим рекомендациям, так и оформлению работы нет. Отмечены единичные неточности, которые при анализе контекста следует отнести к «механическим» ошибкам и опечаткам.

### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Таким образом, диссертационная работа Пензина Олега Владимировича на тему «Прогностическая модель для оценки риска развития миелотоксических осложнений химиотерапевтического лечения» является законченной научно-квалифицированной работой, выполненной под руководством доктора медицинских наук, профессора Зарубиной Татьяны Васильевны и с научным консультированием кандидата медицинских наук Швырёва Сергея Леонидовича, содержащей решение актуальной задачи – прогнозирования с помощью методов математической статистики миелотоксических осложнений химиотерапевтического лечения злокачественных новообразований, имеющей существенное значение для определения тактики ведения пациентов, получающих лекарственное противоопухолевое лечение.

По актуальности, объему исследований, научной новизне и практической значимости рассматриваемая диссертация соответствует требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. №842 (в ред. постановления Правительства РФ от 01.10.2018 г. №1168), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор достоин присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 03.01.09 - математическая биология, биоинформатика.

Официальный оппонент:  
заведующий кафедрой хирургии и онкологии  
с курсом клинической маммологии  
Частного образовательного учреждения  
дополнительного профессионального  
образования «Академия медицинского  
образования им. Ф.И. Иноземцева»,  
д.м.н., профессор

А.З. Гусейнов

Адрес: 191186, Санкт-Петербург,  
ул. Миллионная, д.29, литер «А», пом. 14Н.  
Электронный адрес: gus\_ar@bk.ru,  
Телефон: +7 (921) 093-36-68  
Рабочий телефон: +7 (812) 244-65-24

Подпись д.м.н., профессора А.З. Гусейнова. заверяю:  
Начальник отдела кадров  
Частного образовательного учреждения  
дополнительного профессионального  
образования «Академия медицинского  
образования им. Ф.И. Иноземцева»



Н.А.Кошечева

«27» мая 2020 г.