

## ОТЗЫВ

Официального оппонента, профессора, д.м.н., Деминой Е.А. на диссертационную работу Наумовой Александры Сергеевны на тему «ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ ЛИМФОМЫ ХОДЖКИНА У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ ПО ПРОТОКОЛУ GRON-HD-2003», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.08 Педиатрия и 14.01.12 Онкология

**Актуальность темы**, выбранной для диссертационного исследования, определяется несколькими факторами. Лимфома Ходжкина – это уникальное заболевание. В отличие от абсолютного большинства опухолей, лимфома Ходжкина – это заболевание молодых. Почти две трети заболевших моложе 40 лет, а пик заболеваемости приходится на возраст 20-35 лет. Дети болеют значительно реже, особенно в младшей возрастной группе, заболеваемость в которой составляет лишь 0,11 на 100 000 населения, а в возрастной группе 9-13 лет достигает 0,87. То есть в детском возрасте лимфома Ходжкина – это орфанное заболевание. Однако в возрастной группе старше 13 лет доля больных ЛХ увеличивается и становится весьма существенной, достигая 16% всех онкологических заболеваний у детей в этом возрасте. Практически каждый 6-й ребенок в детской онкологической практике – это больной лимфомой Ходжкина. Другой особенностью лимфомы Ходжкина, определяющей актуальность лечения этого заболевания, является его высочайшая излечимость. Непосредственная эффективность всех современных химио-лучевых программ превышает 90%, а 85% пациентов живут более 10 лет. Основной концепцией терапии этого заболевания в последние десятилетия стало достижение для пациентов ЛХ не только такой же длительности жизни, но и такого же качества жизни, как у их здоровых сверстников. Для реализации таких высоких требований к эффективности и качеству терапии необходимы не только новые программы терапии, но и новые диагностические методики. И здесь также проявилась уникальность

лимфомы Ходжкина. Сегодня лимфома Ходжкина – единственная опухоль, при которой доказано не только прогностическое значение позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ), но и возможность коррекции терапии по результатам ПЭТ после 2-х циклов химиотерапии.

Предметом исследования данной работы стала апробация одной из наиболее перспективных программ, представленной в протоколе GPOH-HD-2003 по лечению впервые выявленной лимфомы Ходжкина у детей, а также адаптация этой программы к условиям общей клинической практики России. Полученные результаты дали возможность детально оценить эффективность программы её токсичность, а также возможности ПЭТ в диагностике распространенности ЛХ и оценке полноты ремиссии в процессе лечения и после его окончания у детей и подростков.

Таким образом, актуальность диссертационной работы А.С. Наумовой, посвященной изучению терапевтических возможностей программы протокола GPOH-HD-2003 не вызывает сомнения.

#### **Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций.**

Заявленной целью исследования явилась оптимизация лечебно-диагностических мероприятий при впервые верифицированной классической лимфоме Ходжкина у детей и подростков на основании анализа результатов программной терапии в рамках протокола GPOH-HD-2003. Для достижения поставленной цели автором определены и решены 5 конкретных задач.

Материал, представленный в диссертации, соответствует цели и всем 5 задачам работы. Спектр и количество использованных автором источников достаточны для освещения проблемы и соответствующих методов ее решения, включает достаточное количество публикаций последних лет. Работа четко структурирована, целостна, подходы к решению задач системны. Дизайн работы составлен грамотно, что позволило использовать

широкий спектр современных информативных методов, адекватных для решения поставленных задач. Диссертационное исследование Наумовой Александры Сергеевны выполнено на большом для орфанного заболевания у детей объеме клинического материала, необходимого для получения статистически значимых результатов: обследовано с привлечением современных методов диагностики и пролечено 62 ребенка со всеми стадиями классической лимфомы Ходжкина в возрасте от 4,7 до 17,6 лет. Длительное наблюдение после окончания терапии (медиана 48,12 мес – от 3 мес до 12 лет и 3 мес) позволило оценить не только непосредственные, но отдаленные результаты терапии. Автором проведен полноценный и всесторонний анализ использования дифференцированных и риск-адаптированных режимов химиотерапии во всех прогностических группах у первичных пациентов с классической лимфомой Ходжкина, оценена частота острой и отдаленной токсичности, а также возможность четкого соблюдения режима лечения. Эффективность и безопасность лечения по программе протокола GPOH-HD-2003 сопоставлена с данными применяемой для этих больных ранее, а во многих клиниках и в настоящее время, программы протокола предыдущего поколения DAL-HD-90.

Автором в диссертации подробно представлены выбранные для статистического анализа данных параметры и методики, которые достаточны для получения аргументированных положений и закономерностей. Статистическая обработка данных выполнена с использованием пакета современных статистических программ, что позволяет считать результаты и выводы диссертационного исследования обоснованными и подчеркивает достоверность полученных автором результатов, а также обоснованность положений, выносимых на защиту. Объем представленного материала и статистическая обработка полученных данных позволяют сделать вывод о том, что рецензируемая диссертационная работа соответствует поставленным задачам. Выводы диссертации закономерно вытекают из основных положений, защищаемых автором, и аргументируют практические

рекомендации. Полученные выводы являются достоверными, полностью обоснованными и соответствуют содержанию работы.

**Научная новизна.** Диссертационное исследование Наумовой Александры Сергеевны оригинально и значимо тем, что впервые в России на большом для орфанного заболевания клиническом материале представлены результаты лечения детей с классической лимфомой Ходжкина по терапевтической программе протокола последнего поколения GPOH-HD-2003. Дополнительное значение придает работе большая длительность наблюдения за излеченными пациентами, достигающая 12 лет при медиане наблюдения 4 года. Кроме того, впервые в российской педиатрической практике показана возможность воспроизведения в общей клинической практике одной из самых высокоэффективных и перспективных международных программ по лечению детей с лимфомой Ходжкина и показана реальная возможность её адаптации к условиям практического здравоохранения России.

**Оценка содержания диссертации.** Диссертация написана в традиционном стиле, изложена на 134 страницах машинописного текста.

Во введении отражены актуальность работы, обозначены цель исследования и соответственно задачи для ее решения. Проведено обоснование научной новизны, теоретической и практической значимости работы. Представлена методология исследования и статистической обработки результатов. Указаны положения, выносимые на защиту.

Обзор литературы занимает 31 страницу текста. В нем полно отражены сведения, касающиеся истории эволюции современных принципов терапии лимфомы Ходжкина у детей, даны современная клиническая и морфологическая классификации, а также освещено современное представление о патогенезе заболевания. Большой раздел посвящен клинической картине лимфомы Ходжкина и значению биопсии с

иммуногистохимическим исследованием для верификации лимфомы Ходжкина, приведен принятый в международной практике алгоритм обследования детей. Подробно разбирается значение современных методов лучевой диагностики у детей, в том числе и позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ). Освещены проблемы поздних осложнений лечения и необходимости длительного наблюдения за излеченными пациентами.

В главе, посвященной материалам и методам дана подробная характеристика всей группы больных, включая особенности клинических проявлений. Представляется очень важным раздел, в котором проведен подробный анализ причин поздней диагностики лимфомы Ходжкина у большей половины пациентов и описан алгоритм дифференциальной диагностики лимфомы Ходжкина с лимфаденопатиями у детей и подростков. В этой же главе описан риск-адаптированный и гендерно-ориентированный принцип разделения пациентов с ЛХ на прогностические группы и выбора терапии соответствующей группе риска. Даны обоснования для риск-адаптированного принципа, который заключается в минимизации химиотерапии при небольшом объеме опухоли и увеличении интенсивности химиотерапии при большом объеме поражения. Приводятся аргументы для модификации с целью сохранения фертильности схем химиотерапии по дозе этопозида и замене прокарбазина на дакарбазин у мальчиков в протоколе GPOH-HD-2003. Представлены также клиническая характеристика, алгоритм лечения для каждой прогностической группы и принципы оценки эффекта терапии.

Третья и четвертая главы посвящены собственно результатам исследования и их анализу, а также анализу токсичности терапии. Анализ результатов лечения подтвердил преимущество риск-адаптированного принципа при лечении первичных пациентов с ЛХ и показал очень высокую клиническую эффективность программы GPOH-HD-2003: суммарно общая полная ремиссия и неподтвержденная полная ремиссии достигнуты у всех

пациентов первой терапевтической группы, у 73% второй и 70% третьей, а при контрольном обследовании после консолидирующей лучевой терапии полная ремиссия констатирована уже у всех 62 пациентов. При медиане наблюдения 4 года и максимальной длительности наблюдения до 12 лет живы все пациенты, не выявлено ни одного рецидива и ни одного случая второй опухоли. Эти результаты программы превзошли эффективность предшествующего протокола DAL-HD-90 по лечению кЛХ у детей. Проведенный анализ показал, что модификация терапии в протоколе GPOH-HD-2003 по дозе этопозида и замена прокарбазина на дакарбазин у мальчиков, а также выбор объема лечения соответственно терапевтической группе нивелировали влияние возраста, пола, гистологического варианта ЛХ и распространенности процесса на результаты лечения. Последующий анализ показал более высокую эффективность сочетания схем ОЕ\*РА (винкристин, преднизолон, этопозид, доксорубин) и COPDAC (циклофосфамид, винкристин, преднизолон, дакарбазин), которое использовалось у мальчиков, по сравнению с сочетанием схем ОРРА (винкристин, преднизолон, прокарбазин, доксорубин) и COPP (циклофосфамид, винкристин, преднизолон, прокарбазин). Дополнительный анализ выявил связь более высокой эффективности первого сочетания с его меньшей миелотоксичностью и потому более четкого соблюдения тайминга при проведении лечения. При оценке диагностических процедур показано также важное значение ПЭТ-КТ в диагностике, контроле терапии и оценке эффективности лечения у детей с кЛХ.

**Значимость для науки и практики результатов диссертации и конкретные пути использования.** Теоретическая и практическая значимость полученных автором результатов вытекает из практической и медико-социальной значимости рассматриваемой проблемы, и особую ценность представляет тот факт, что исследование выполнено на базе детской городской клинической больницы (Государственном бюджетном

учреждении здравоохранения «Морозовская детская городская клиническая больница» Департамента здравоохранения г. Москвы). В проведенном исследовании автором показана очень высокая эффективность и хорошая переносимость детьми и подростками риск-адаптированной программы протокола GPOH-HD-2003, что позволяет рекомендовать её в качестве одного из стандартных режимов лечения этой популяции больных в общей клинической педиатрической практике в России. Внедренный в практическую работу предлагаемый автором комплексный алгоритм диагностики лимфомы Ходжкина и оценки эффективности терапии у детей и подростков включает, помимо стандартных лучевых методик (УЗИ, КТ, другие рентгенологические исследования), позитронно-эмиссионную томографию (ПЭТ) с радиоизотопной глюкозой всего тела для более точного стадирования, а также и оценки степени метаболической ремиссии. Проведенное исследование показывает целесообразность с целью сохранения репродуктивной функции отдавать предпочтение сочетанию схем OE\*PA (винкристин, преднизолон, этопозид, доксорубицин) и COPDAC (циклофосфамид, винкристин, преднизолон, дакарбазин), не только у мальчиков, но и у девочек. Предложенный в диссертации алгоритм наблюдения за пациентами, закончившими лечение, имеет большое значение, однако ряд его положений требует дальнейшего уточнения по мере накопления клинического материала.

Большое практическое значение для общей педиатрической практики имеют предложенные автором алгоритмы дифференциальной диагностики лимфаденопатий с опухолевой патологией лимфатических узлов, который способствует более раннему выявлению опухолевого поражения лимфатической системы.

## **Степень завершенности диссертации и качество выполнения работы.**

Диссертация написана в традиционном стиле, изложена на 134 страницах машинописного текста. Работа состоит из введения и 4 глав: обзора литературы, описания методов исследования, представления результатов собственных исследований и заключения. Представлены выводы и практические рекомендации. Список литературы включает 14 отечественных авторов и 129 зарубежных. Работа иллюстрирована 32 таблицами и 19 рисунками. Выводы логически вытекают из анализа проведенного исследования и являются завершением работы, соответствуют основному содержанию диссертации, подтверждаются фактическим данными и результатами статистической обработки. Сформулированные в работе Наумовой А.С. научные положения, выводы и рекомендации обоснованы теоретически и экспериментально, логично вытекают из основных положений диссертации, имеют статистическое подтверждение и полностью соответствуют положениям специальностей 14.01.08 Педиатрия и 14.01.12 Онкология

**Подтверждение опубликованных основных результатов диссертации в научных изданиях.** Полученные в диссертации данные отражены в 5 оригинальных статьях в журналах, рекомендованных в перечне ВАК Министерства образования и науки РФ для публикаций материалов диссертаций. Основные положения были представлены и обсуждены на российских форумах.

**Соответствие содержания автореферата основным идеям и выводам диссертации.** Изложенный на 23 странице автореферат полностью отражает содержание диссертации и наряду с опубликованными работами достаточно полно раскрывает суть работы и результаты исследования. Выводы соответствуют поставленным задачам и отражают цель исследования. Автореферат написан хорошим языком и убедительно

формулирует необходимость продолжения и дальнейшее направление исследования.

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Диссертационная работа Наумовой Александры Сергеевны тему «Эффективность лечения лимфомы Ходжкина у детей и подростков по протоколу GPOH-HD-2003», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, представляет собой законченную научно-квалификационную работу, выполненную на достаточно высоком уровне под руководством д.м.н., профессора Ильенко Л.И. и кандидата медицинских наук, доцента Тигановой О.А.

Впервые применена в общей клинической практике в России модифицированная программа протокола последнего поколения GPOH-HD-2003 для лечения детей и подростков с классической лимфомой Ходжкина, проанализирована её эффективность и безопасность. Основные положения работы обоснованы, обладают новизной и имеют научную и практическую значимость. В работе содержится решение важной научной задачи, имеющей существенное значение для онкологии и педиатрии – повышения эффективности и снижения токсичности терапии классической лимфомы Ходжкина у детей и подростков и повышения качества их жизни.

По своей актуальности, научной новизне, теоретической значимости, достоверности полученных результатов, полноте изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем, работа полностью соответствует критериям пункта 9 “Положения о присуждении ученых степеней” №842 от 24 сентября 2013г (в редакции постановления Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 года № 335 и от 28 августа 2017 года № 1024), а ее автор Наумова Александра Сергеевна заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.08 Педиатрия, 14.01.12- онкология.

Профессор, д.м.н.,

Профессор кафедры гематологии и клеточной терапии ИУВ

ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России,

Демина Е.А.

Подпись Деминой Елены Андреевны заверяю

Ученый секретарь

ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России,

профессор, д.м.н.,

Анатолевич



Матвеев Сергей

**Полное наименование организации:** Институт усовершенствования врачей Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медико-хирургический Центр имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Сокращенное наименование организации:** ИУВ ФГБУ «НМХЦ им.Н.И.Пирогова» Минздрава России.

105293, г. Москва, ул. Нижняя Первомайская, д. 65.

+7 (495) 603-72-18

**E-mail:** iuv-uoo@yandex.ru