

## ВІДЗИВ

офіційного опонента д. мед. н., проф. С.В. Клименка, завідувача відділу медичної генетики ДУ «Національний науковий центр радіаційної медицини НАМН України» Клименка С.В. про дисертацію Амдієва А. А. «Оптимізація тактики лікування хворих на лімфому Ходжкіна проміжної групи ризику», подану на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.07 – онкологія

Злоякісні лімфопроліферативні захворювання – патологія, що має найбільшу питому вагу серед усіх онкогематологічних захворювань. Останніми роками у світі спостерігається незмінна тенденція до зростання захворюваності на лімфоми. В Україні за даними Національного канцер-реєстру у 2014 році діагностовано майже 1000 первинних хворих на лімфому Ходжкіна (ЛХ), захворюваність склала 2,6 на 100 тис. населення, смертність – 0,8 на 100 тис. населення.

Численні клінічні дослідження, які проводилися протягом останніх десятиліть, дозволили виявити певні фактори ризику несприятливого перебігу захворювання, що впливають на прогноз та повинні враховуватися при виборі програми лікування хворих на ЛХ. Це велика пухлинна маса, прискорена швидкість зсідання еритроцитів, кількість зон ураження, наявність В-симптомів, екстранодальні ураження, низькі рівні альбуміну та лімфоцитів, високий рівень лейкоцитів. Відпрацьовуються численні стратегії лікування, з'являються нові терапевтичні програми, які успішно застосовуються при ЛХ.

Лімфома Ходжкіна є висококурабельним захворюванням завдяки появі сучасних програм терапії, проте, ефективність лікування варіює від 95 до 75 % залежно від стадії захворювання, наявності несприятливих факторів ризику. Визначення прогнозу перебігу захворювання з урахуванням факторів ризику забезпечує можливість диференційованого підходу до лікування

хворих на ЛХ. Пошук нових прогностичних факторів ризику несприятливого перебігу ЛХ триває.

Невизначеними залишаються підходи до терапії хворих на ЛХ групи проміжного ризику, до якої відносять пацієнтів з I–II стадією за наявності несприятливих прогностичних факторів.

Застосування хіміотерапії (ХТ) для даної категорії хворих в стандартних дозах має низький профіль токсичності, але її ефективність недостатня. Інтенсифікація терапії у хворих дозволяє отримати високу частоту ремісії, проте може одночасно підвищувати ризик токсичності лікування і смертності унаслідок ускладнень.

Дотепер не розроблено критерії вибору оптимального курсу терапії індивідуально для кожного хворого з урахуванням біологічних характеристик пухлини. За даними літератури, майже у 95 % пацієнтів відмічено індивідуальні відмінності в ефективності і токсичності цитостатичних препаратів, які можуть бути генетично обумовленими. Тому набуває актуальності удосконалення прогнозування перебігу захворювання, оптимізація лікування та підвищення показників виживаності у хворих на ЛХ, особливо проміжної групи ризику. Доцільним є виділення серед великої кількості запропонованих прогностичних чинників комплексу найбільш значущих та опрацювання нових, які б допомагали оцінити стан хворого з метою призначення індивідуальної ефективної програми лікування. Крім того, важливим є вирішення питання про доцільність інтенсифікації лікування шляхом ескалації щільності доз цитостатичних препаратів, що призначаються хворим на ЛХ проміжної групи ризику.

Все вищенаведене зумовлює актуальність та своєчасність дисертаційної роботи А.А. Амдієва, яку присвячено розробці індивідуалізованого підходу до стратифікації терапії хворих на ЛХ проміжної групи ризику, з урахуванням стандартних клінічних, лабораторних та молекулярно-генетичних факторів прогнозу. Прагматичне

значення цієї роботи полягає в підвищенні ефективності терапії первинних хворих на ЛХ проміжної групи ризику.

Необхідно підкреслити, що кандидатська дисертація А. А. Амдієва логічно впливає зі науково-дослідної роботи відділу хіміотерапії гемобластозів Національного інституту раку за активною участю дисертанта.

Дисертацію викладено на 163 сторінках друкованого тексту, з яких 138 — основного тексту, що відповідає вимогам ДАК України, які надаються до обсягу кандидатських дисертацій.

Структура дисертації А.А. Амдієва відповідає вимогам ДАК України і містить такі розділи: вступ, аналітичний огляд літератури, матеріали і методи дослідження, 2 розділи власних досліджень, узагальнення результатів, висновки та практичні рекомендації, список літератури. Дисертацію написано грамотною державною мовою. Наприкінці кожного розділу є лаконічне резюме, що узагальнює основні результати та логічно пов'язує структурні елементи роботи до єдиного цілого. Дисертацію проілюстровано 13 рисунками та 25 таблицями, які суттєво спрощують сприйняття матеріалу. Список використаних джерел містить 172 бібліографічних посилання, більшість з яких — за останні 5 років. Зауважень до оформлення дисертації не має.

Мета дослідження сформульована адекватно та відповідає основному змісту проведених досліджень. Завдання дисертації, яких шість, поставлені коректно та відповідають меті роботи.

В аналітичному огляді літератури критично, але обґрунтовано наведено весь існуючий спектр поглядів щодо патогістологічних варіантів та класифікації ЛХ, прогностичних факторів та прогнозу їх перебігу, терапії первинних хворих з урахуванням стадії та факторів ризику. Автор повно характеризує проведені дотепер дослідження щодо маркерів прогнозу, ефективності, ранньої та віддаленої токсичності протоколів лікування ЛХ.

У розділі «Матеріали і методи дослідження» емко викладено обґрунтування та детальна характеристика використаних методологічних

підходів дисертаційної роботи. Об'єкт і предмет дослідження означені вірно. Контингенти обстежених осіб відібрані і включені до груп дослідження вдало і адекватно до мети та завдань дисертації з розумінням того, що визначення оптимального комплексу прогностичних факторів та розробка алгоритму обстеження та лікування первинних хворих на лімфому Ходжкіна проміжної групи ризику потребує проведення досліджень на значному клінічному матеріалі. Залучення дисертантом до дослідження 164 хворих на ЛХ проміжної групи ризику є достатнім для отримання обґрунтованих висновків.

Слід підкреслити, що більшість досліджень, які є сучасними, високо інформативними, але й трудомісткими, виконано автором особисто. Дисертаційна робота – це завжди результат багаторічної і важкої праці, особливо, якщо наукові дослідження сполучаються з клінічною практикою. Якщо ж фахівець, яким є лікар-онколог А.А. Амдієв, ще й володіє знаннями та навичками в суміжних дисциплінах, таких як молекулярна біологія, статистичний аналіз, це викликає глибоку повагу.

У розділах власних досліджень з вичерпною повнотою викладені основні результати дисертації, їх всебічний аналіз та систематизація, авторська інтерпретація та обговорення у контексті сучасної онкологічної, молекулярно-біологічної та патологоанатомічної літератури.

В першому розділі власних досліджень (розділ 3) проаналізовано безпосередню ефективність лікування ретроспективної групи хворих на ЛХ проміжної групи ризику. Виявлено, що ефективність лікування за стандартною схемою ABVD є низькою, а терапія хворих на ЛХ проміжної групи ризику за схемами 6BEACOPP-esc і 2BEACOPP-esc + 4ABVD є ефективним підходом. Безпосередня загальна ефективність лікування пацієнтів ЛХ в групах лікування за програмами 2BEACOPP-esc + 4ABVD та 6BEACOPP-esc має високі показники. Показник безрецидивної виживаності в контрольній групі виявився достовірно значно нижчим, ніж в основних групах дослідження.



Рівень токсичності терапії у пацієнтів з лімфомою Ходжкіна проміжної групи ризику при лікуванні за програмою 2xBEACOPP-esc + 4xABVD був значно нижчим, ніж при лікуванні за програмою 6xBEACOPP1-esc.

Доведено залежність безпосередньої відповіді на лікування від великого об'єму пухлинної маси, підвищення рівня ШЗЕ, кількості зон ураження більше 3-х, рівня гемоглобіну, лейкоцитів та лімфоцитів, на підставі чого встановлено прогностичне значення, в доповнення до стандартних клініко-лабораторних факторів, додаткових: зниження рівня гемоглобіну, лімфоцитів та лейкоцитоз.

В розділі 4 проаналізовано розподіл частот поліморфних варіантів генів GSTP1, MTHFR у групі хворих на ЛХ проміжної групи ризику та його зв'язок з результатами лікування пацієнтів. Встановлено роль поліморфізму гена GSTP1 в прогнозуванні загальної ефективності терапії, безрецидивної та загальної виживаності хворих. Визначена роль поліморфізму гена MTHFR у прогнозуванні токсичності терапії, безпосередньої ефективності лікування та безрецидивної виживаності хворих.

П'ятий розділ роботи автор присвятив обговоренню отриманих результатів і обґрунтуванню алгоритму обстеження та лікування первинних хворих на ЛХ з пізніми стадіями, що пропонується.

Результати, що отримані у кандидатській дисертації А. А. Амдієва, є науково обґрунтованими та доказовими. Наукові положення дисертаційної роботи аргументовані та базуються на значному клінічному матеріалі, використанні методів дослідження, які адекватні поставленим завданням, а також сучасного статистичного аналізу отриманих результатів. Їх наукова новизна та практична значущість не викликають сумнівів, причому отримані результати є у переважній більшості новаторськими. Так, вперше вивчено прогностичне значення поліморфізму генів GSTP1 та MTHFR в периферичній крові первинних хворих на ЛХ проміжної групи ризику, визначено прогностичний комплекс факторів прогнозу. Розроблено прогностичну модель розвитку рецидивів у хворих на ЛХ з пізніми стадіями.

Розроблено алгоритм обстеження та лікування первинних хворих з цією патологією.

Заслуговує на позитивну оцінку власне викладення здобувачем наукової новизни та практичної значущості одержаних даних, які окреслено лаконічно і без повторень переліку результатів і висновків роботи.

Висновки дисертаційної роботи цілком обґрунтовані, відповідають меті і завданням роботи та впливають з результатів дослідження, що проведено. Перший абзац висновків є “квінтесенцією” усієї дисертації. В ньому охарактеризовано наукову проблему, як вона вирішена і для чого в кінцевому розумінні робота призначена. Кожен висновок сформульовано чітко і однозначно. Їх формулювання віддзеркалює суть і новизну зробленого. Хоча можна було б спробувати уникнути повторень у висновках коефіцієнтів статистичної значущості та похибок значень, які вже були наведені у главах, присвячених власним дослідженням.

Результати та висновки дисертація слід використовувати в клінічній діяльності онкологів і гематологів, включити у навчальні цикли по цим спеціальностям як для студентів, так і для лікарів-інтернів, курсантів, клінічних ординаторів та аспірантів.

Автореферат написаний у повній відповідності зі змістом дисертації, відповідає вимогам ДАК України.

Про повноту висвітлення результатів роботи свідчить солідний список публікацій автора, який включає 9 наукову працю, з них 6 статей у профільних фахових наукових виданнях, 3 – тези вітчизняних та міжнародних конгресів, з'їздів та конференцій. З них відповідають вимогам ДАК України 6 публікацій, що більше ніж достатньо для кандидатської дисертації. Результати дисертації А. А. Амдієва представлені на міжнародних та національних наукових конференціях з гематології та онкології.

Наприкінці рецензії хочу поставити автору декілька запитань, на які, сподіваюсь, він дасть відповідь під час дискусії:

1. Алгоритм, що розроблено, визначає лікувальну тактику залежно від носійства комбінації поліморфізмів двох генів, тоді як визначалося прогностичне значення поліморфізму кожного гену окремо. Чи не доцільно було опрацювати прогностичну значущість саме комбінації поліморфізмів генів GSTP1 і MTHFR.

2. Чи підпорядковується розподіл генотипів GSTP1 і MTHFR в досліджуваних групах рівновазі Харді-Вайнберга?

3. Для стратифікації лікувальної тактики рекомендовано використовувати додаткові фактори прогнозу перебігу захворювання, такі як зниження рівня гемоглобіну  $< 105$  г/л, зниження рівня лімфоцитів  $< 8\%$ , лейкоцитоз  $> 15$  тис/мл та поліморфізм гена GSTP1. Але не зрозуміло, як враховується наявність цих факторів під час прийнятті рішень. Чи приймається до уваги скільки із факторів прогнозу наявні?

4. Який прогноз відносно покращення результатів лікування ЛХ проміжної групи ризику в Україні можна зробити, якщо результати Вашої розробки будуть впроваджені в діяльність онкологічних та гематологічних установ?

Висловлені зауваження, окремі стилістичні та малозначні друкарські помилки в тексті дисертації ніяким чином не впливають на вельми позитивну оцінку роботи.

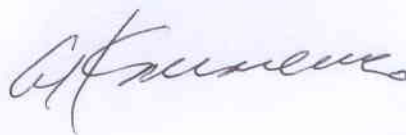
## ВИСНОВОК

Таким чином, робота є самостійно виконаним, завершеним науковим дослідженням, а його результати відповідають необхідним вимогам до науково обґрунтованих нових фактів у медичних науках, які у сукупності вирішують важливу наукову проблему в онкології. Дисертація заслуговує на позитивну оцінку. Вважаю, що дисертаційна робота «Оптимізація тактики лікування хворих на лімфому Ходжкіна проміжної групи ризику» відповідає вимогам п.13 «Порядку присудження наукових ступенів і присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника», затвердженого



постановою Кабінету Міністрів України від 07.03.2007 № 423, а її автор Амдієв А.А. заслуговує присудження йому наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.07 – онкологія.

Завідувач відділу медичної генетики  
ДУ «Національний науковий центр  
радіаційної медицини НАМН України»,  
д.мед.н., проф.



С.В. Клименко

