

ВІДГУК

про дисертаційну роботу А.А. Амдієва

“Оптимізація тактики лікування хворих на лімфому Ходжкіна проміжної групи ризику”, представлену на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук

Лімфома Ходжкіна складає біля 30% всіх пухлин лімфоїдної тканини. Захворюванність на лімфому Ходжкіна практично не змінюється на протязі багатьох років, на відміну від неходжкінських лімфом, частота котрих постійно зростає.

Робота А.А. Амдієва присвячена актуальній проблемі онкології — оптимізації тактики та підвищенню ефективності терапії хворих на лімфому Ходжкіна проміжної групи ризику.

За останні десятиріччя досягнуто значних успіхів у лікуванні хворих на лімфому Ходжкіна. Сучасні стандарти лікування ранніх без факторів ризику та пізніх стадій лімфоми Ходжкіна загальноприйняті. Невизначеними залишаються підходи до терапії хворих на лімфому Ходжкіна проміжної групи ризику, до якої відносять пацієнти з I-II стадією за наявності несприятливих прогностичних факторів. Саме ці питання розглядаються в дисертації А.А. Амдієва.

Зміст дисертаційної роботи викладено українською мовою на 163 сторінках машинопису. Робота складається з вступу, огляду доступної літератури, розділу, присвяченому викладенню характеристики хворих і методів дослідження, трьох розділів власних досліджень, розділів з аналізу та узагальненню отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку цитованих літературних джерел. Представлені в дисертації матеріали ілюстровані 13 рисунками та 25 таблицями.

У Вступі (7-14с.) обґрунтована актуальність теми дослідження — розробити критерії вибору індивідуалізованого для кожного хворого оптимального курсу терапії з урахуванням біологічних особливостей

патологічного процесу, вивчити генетично обумовлені відмінності ефективності і токсичності цитостатичних препаратів. Підкреслюється, що оптимізація лікування хворих на лімфому Ходжкіна проміжної групи ризику повинна базуватись на врахуванні необхідних клініко-лабораторних і молекулярно-генетичних маркерів хіміочутливості і токсичності цитостатичних препаратів.

Автором чітко сформульовані основні завдання дослідження — вивчення безпосередніх і віддалених результатів терапії та її токсичності у первинних хворих на лімфому Ходжкіна стадій ІА та ІВ з наявністю факторів ризику. Метою дисертанта було також отримання нових даних про прогностичне значення проліморфізму генів *GSTP1* та *MTHFR* у прогнозуванні ефективності лікування за показниками безрецидивної та загальної виживаності хворих.

Розділ 1 — огляд літератури “Еволюція терапії лімфоми Ходжкіна як результат “розуміння” хвороби” (с.15-65) являє собою, в деякій мірі, нарис історії вивчення лімфоми Ходжкіна (попередні назви — лімфогранульоматоз, хвороба Паєта-Уфа-Штернберга, хвороба Ходжкіна), пов’язаний з іменами Томаса Ходжкіна, Дороті Рид, А. Березовського, С.Штернберга) та їх послідовників. Наведені дані про походження патогномонічних для лімфоми Ходжкіна клітин Рид-Штернберга-Березовського, про перші і сучасні патогістологічні класифікації захворювання, включаючи класифікацію ВООЗ 2008 року, яка, до речі, повністю зберіглась у новому перегляді класифікації лімфоїдних пухлин 2016р.

А.А. Амдієвим детально проаналізовані в історичному аспекті також питання терапії хворих на лімфому Ходжкіна, що починалися із застосування похідних “гірчичного газу”, і які в значній мірі визначались тільки клінічною стадією захворювання. Автором критично розглянуті і сучасні програми поліхіміотерапії (ABVD, EVA, COPP-EBV-CAD і ін.). Підкреслені значні успіхи в лікуванні хворих на лімфому Ходжкіна,

досягнуті в останні десятиріччя. Перераховані прогностичні фактори при різних програмах терапії, включаючи міжнародну прогностичну шкалу для I-II стадій захворювання, наведена методика підрахунку міжнародного прогностичного індексу (IPS), що широко застосовується в клініках багатьох країн. Наведені важливі дані про використання при лімфомі Ходжкіна нового неінвазивного високо специфічного і чутливого методу - протонно-емісійної томографії (ПЕТ).

Серед сучасних методів лікування згадуються і підходи до таргетної терапії лімфому Ходжкіна. В той же час огляд літератури, на нашу думку, перенасичений важливими відомостями, які не знайшли безпосереднього використання в виконаній дисертантом роботі — наприклад, про значення вірусу Епштейна у виникненні лімфому Ходжкіна, експресію на поверхневих мембранах клітин Ходжкіна та Березовського-Штернберга таких антигенів як CD15, CD30, CD117, деяких онкогенів і білків (p53, bcl-2, bcl-6, BCR і ін.).

В цілому, огляд, який включає джерела наведені в світовій літературі в останні роки, справляє позитивне враження, свідчить про глибокі знання проблеми, яка ним вивчалась. В той же час важко погодитись з назвою огляду, з тим, що еволюція результатів терапії є безпосереднім наслідком “розуміння” хвороби. На думку рецензента, ми ще дуже далекі від цього і маємо пройти важкий шлях. Наприклад, тільки в останній час з’ясувалось, що клітини Ходжкіна і Березовського-Штернберга походять з В-лімфоцитів, а на протязі більше 150 років в якості їх попередників називали багато клітин різного походження.

Хотів би зауважити, що серед авторів, роботи яких цитуються в огляді, бажано було б побачити співробітників Національного інституту раку МОЗ України, піонерів в лікуванні хворих на лімфому Ходжкіна — Т.С. Янковську, Л.П. Кіндзельського та інших.

В розділі 2 “Матеріали і методи дослідження” представлені дані про 164 хворих на лімфому Ходжкіна проміжної групи ризику (стадії ІА та

ПВ) з несприятливими прогностичними факторами перебігу захворювання, які протягом 2008-2013 років перебували на лікуванні в Національному інституті раку та Кримському онкологічному клінічному диспансері.

Верифікація діагнозу була проведена на підставі результатів патогістологічного та сучасного імуногістохімічного дослідження біоптатів лімфатичних вузлів згідно з класифікацією ВООЗ 2008р.

Хворі на лімфому Ходжкіна шляхом рандомізації були розподілені на дві групи, які отримували лікування за різними схемами поліхіміотерапії з наступною променевою терапією на уражені ділянки в дозі 30-36 Гр.

Ефективність лікування оцінювали за критеріями Cheson, а токсичність за критеріями Національного інституту раку США. Проводили молекулярно-генетичні дослідження з визначення поліморфізму генів глутатіон-S-трансферази P1 (GSTP1) та метилентетрагідрофолатредуктази (MTHFR) методом ПЛР у режимі реального часу з використанням відповідних праймерів та флюоресцентних зондів.

Прогностичне значення тих чи інших показників (клінічних, імуногістохімічних і молекулярно-генетичних маркерів) визначали за допомогою методів непараметричної статистики.

В розділах 3,4,5 наведені результати лікування первинних хворих на лімфому Ходжкіна проміжної групи ризику. За даними патогістологічних досліджень в основній групі, як і в контрольній, переважав варіант нодулярного склерозу (56%). У пацієнтів 1-ої та 2-ої основних груп значно частіше, ніж в контрольній були виявлені такі стандартні фактори несприятливого прогнозу як велика пухлинна маса, прискорена швидкість зсідання еритроцитів (ШЗЕ), більше 3-х зон ураження, В-симптоми. Не спостерігалась різниця в значеннях таких лабораторних факторів, як анемія, лейкоцитоз, лімфоцитопенія.

В результаті виконаних досліджень актору вдалось встановити, що лікування хворих на лімфому Ходжкіна проміжної групи ризику за схемами 6 BEACOPP-esc і 2 BEACOPP-esc+4 ABVD є ефективним

підходом. Безпосередня загальна ефективність лікування в першому випадку склала 94,6%, а в другому — 96,4%. В той же час ефективність лікування за програмою ABVD була значно нижчою і дорівнювала 83,0%. Показники 2-річної безрецидивної виживаності в 1-й та 2-й основних групах також були зіставними (94,5 та 92,9% відповідно) і вище, ніж в контрольній групі (75,5%).

Особливо важливим є те, що вперше встановлено значення поліморфізму генів глутатіон-S-трансферази P1 і метилентетрагідрофолатредуктази в прогнозуванні загальної і безрецидивної ефективності терапії. Ці дані слід розглядати як елементи суттєвої наукової новизни.

Таким чином, в результаті виконаної роботи А.А. Амдієву вдалось запропонувати удосконалений алгоритм обстеження та ефективного лікування хворих на лімфому Ходжкіна проміжної групи ризику. Ці дані чітко відображені у 8 висновках. На високу оцінку заслуговують також практичні рекомендації дисертанта, згідно з якими при складанні плану обстеження та лікування даної категорії хворих слід враховувати стандартні фактори ризику несприятливого прогнозу, результати клініко-лабораторних і молекулярно-генетичних досліджень. Всі необхідні дослідження слід проводити в запланованому обсязі до початку, на проміжному етапі лікування та після закінчення терапії. Схеми поліхіміотерапії, за рекомендаціями дисертанта, необхідно визначати з урахуванням групи ризику.

Заключення


Дисертаційна робота А.А. Амдієва присвячена актуальній проблемі онкології — питанням оптимізації тактики лікування хворих на лімфому Ходжкіна проміжної групи ризику. На підставі виявлення клініко-лабораторних даних і результатів вперше проведених молекулярно-генетичних досліджень розроблені нові підходи, що забезпечують повноту обстеження хворих і значно підвищують адекватність лікування даної

категорії хворих.

Висновки автора мають практичне значення і можуть бути застосовані в повсякденній практичній роботі онкологів.

Вважаємо, що виконане дослідження відповідає вимогам, що висуваються до дисертацій на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук згідно з пунктом 11 «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України від 24 липня 2013р. № 567 (зі змінами, внесеними згідно з Постановами Кабінету Міністрів № 656 від 19 серпня 2015р. і № 1159 від 30 грудня 2015р.), а автор дисертації А.А. Амдієв заслуговує присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.07 – онкологія.

Офіційний опонент
завідувач відділу імунітохімії та онкогематології
Інституту експериментальної патології, онкології
і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України
доктор медичних наук професор

 Д.Ф.Глузман

