ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА
о научно-практической значимости диссертационной работы Родионова Евгения Олеговича «Комбинированное лечение немелкоклеточного рака легкого III стадии с предоперационной химиотерапией и персонализированным назначением адъювантной химиотерапии», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология

Актуальность темы исследования

Диссертационная работа Родионова Евгения Олеговича посвящена актуальной проблеме современной онкологии – раку легкого. Высокие показатели смертности, трудности ранней диагностики и неудовлетворительные результаты лечения заставляют продолжать поиски решения указанных проблем. Лечение рака легкого является особо важной проблемой, не только в медицинском, но и в социальном плане.

При I-II стадиях опухолевого процесса основным методом лечения является хирургическое вмешательство, однако больные с III стадией немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) составляют особую категорию пациентов, для которых оптимальное сочетание локальных и системных методов лечения не определено, что во многом объясняется гетерогенностью этой группы пациентов.

Химиорезистентность опухоли – одна из главных причин получения неудовлетворительных результатов химиотерапевтического лечения пациентов с НМРЛ. Резистентность может развиваться при усилении, ослаблении экспрессии или мутации молекулярных мишеней химиопрепаратов или так называемых генов монорезистентности.

Изучение факторов химиорезистентности опухоли имеет основополагающее значение для прогнозирования эффективности химиотерапии и индивидуализации схем лечения с целью улучшения показателей выживаемости пациентов. Мировые данные свидетельствуют,

что выбор схем химиотерапии, основанных на определении уровней экспрессии генов монорезистентности, приводит к увеличению времени до прогрессирования и общей выживаемости. В тоже время необходимы исследования для разработки алгоритмов выбора индивидуальной эффективной схемы химиотерапии в рутинной практике.

Учитывая вышесказанное, актуальность и практическая значимость выполненного исследования, направленного на улучшение результатов лечения местнораспространенного НМРЛ за счет проведения персонализированного адъювантного лечения, не вызывает сомнений.

Научная новизна исследования и полученных результатов

Автором впервые в стране проведено проспективное исследование по назначению персонализированной адъювантной химиотерапии НМРЛ III стадии, основанной на определении уровней экспрессии генов монорезистентности.

В результате проведенного исследования автором показано статистически значимое улучшение показателей безрецидивной выживаемости с 51,6% до 80,7% по сравнению с контрольной группой.

В работе доказана прогностическая значимость экспрессии генов монорезистентности *TUBB3* и *RRM1* в опухоли легкого после неоадъювантной химиотерапии, положенная в основу алгоритма персонализированного назначения послеоперационной химиотерапии больным НМРЛ.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Диссертационная работа основана на результатах лечения 62 больных НМРЛ III стадии, находившихся на лечении в торакоабдоминальном отделении онкологической клиники Томского НИМЦ в период с 2010 по 2016 гг.

Исследование выполнено на достаточном материале с использованием широкого спектра клинических, инструментальных, морфологических, молекулярно-генетических методов. Анализируемые группы пациентов сопоставимы по основным клинико-морфологическим параметрам (пол, возраст, стадия заболевания, морфологические показатели). Статистическая обработка результатов проведена с использованием современных методов с помощью программы «IBM SPSS Statistics 22.0».

Основные положения диссертации широко представлены в печати, обсуждались конференциях различного уровня, в том числе международных. Результаты исследования опубликованы в 15 научных работах, из них 5 статей опубликованы в журналах, рекомендованных ВАК, также получен 1 патент РФ на изобретение и зарегистрирована 1 база данных.

Значимость для медицинской науки и практики полученных автором диссертации результатов

Автором диссертации разработан и внедрен в клиническую практику новый способ комбинированного лечения немелкоклеточного рака легкого III стадии, включающий проведение неоадъювантной химиотерапии с последующим радикальным хирургическим вмешательством и персонализированной адъювантной химиотерапией, выбор схемы которой зависит от уровня экспрессии генов монорезистентности в опухолевой ткани. Е.О. Родионов впервые провел сравнительный анализ общей и безрецидивной выживаемости больных НМРЛ при персонализированном назначении адъювантной химиотерапии.

Кроме того, диссертантом впервые изучена прогностическая значимость экспрессии генов монорезистентности в опухолевой ткани НМРЛ после проведения предоперационной химиотерапии и определены маркеры для назначения персонализированной адъювантной химиотерапии, позволяющие рекомендовать их применение в рутинной клинической практике.

Результаты диссертационного исследования внедрены в клиническую практику НИИ онкологии Томского НИМЦ, а также используются в процессе обучения студентов и клинических ординаторов на кафедре онкологии ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России.

Основное содержание работы

Диссертационная работа изложена на 115 страницах машинописного текста и состоит из введения, 3 глав (аналитического обзора литературы, описания материала и методов исследования, результатов собственных исследований и их обсуждения), заключения, выводов, практических рекомендаций, списка условных сокращений, и указателя литературы, включающего 186 источников, из них 13 отечественных и 173 иностранных. Работа содержит 11 таблиц и 11 рисунков.

Во введении автором показана актуальность темы исследования, степень ее разработанности, четко определены цель и задачи исследования, обоснованы научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, степень достоверности результатов исследования, сформулированы положения, выносимые на защиту, указаны этапы апробации исследования.

Цель исследования актуальна, задачи сформулированы корректно и соответствуют поставленной цели.

Обзор литературы дает представления об эпидемиологии рака легкого и современных аспектах лечения НМРЛ. В нем приведены сведения о механизмах химиорезистентности к проводимому лечению, а также достаточно широко изложена информация об основных химиопрепаратах, применяющихся в лечении рака легкого, и предикторах для их назначения.

В главе «Материалы и методы» дана общая характеристика клинического материала и представлены используемые клинические, инструментальные, морфологические, молекулярно-генетические методы исследования и методы статистической обработки данных.

В главе собственных исследований автор провел оценку эффективности и токсичности предоперационной химиотерапии и послеоперационных осложнений. В результате проведенного исследования было выявлено, что экспрессия исследуемых генов слабо коррелирует с клинико-морфологическими параметрами, эффективностью неоадъювантной химиотерапии и лечебным патоморфозом в опухоли.

При оценке результатов лечения НМРЛ по методу, предложенному автором, показано, что результаты 3-летней безрецидивной выживаемости больных с применением персонализированной химиотерапии статистически значимо выше, нежели при комбинированном лечении рака легкого в контрольной группе. При сравнении выживаемости больных НМРЛ в исследуемых группах в зависимости от экспрессии генов монорезистентности и назначенной схемы химиотерапии было показано статистически значимое улучшение показателей выживаемости при назначении гемцитабина при уровне гена *RRM1* < 0,5 и при назначении винорелбина при уровне *TUBB3* 0,6-2,8.

Таким образом, в результате проведенного исследования были измерены пороговые значения экспрессии генов *RRM1 и TUBB3* для персонализированного назначения гемцитабина и винорелбина соответственно.

Заключение написано хорошим литературным языком, в нем приведены общие положения исследования по изученным вопросам, что позволило автору сформулировать выводы и практические рекомендации.

Выводы диссертационной работы чётко сформулированы, отражают содержание исследования, его цель и задачи. На их основании сформулированы научно обоснованные практические рекомендации по комбинированному лечению НМРЛ III стадии.

В работе имеется ряд опечаток и стилистических погрешностей, отсутствует графическое изображение разработанного автором алгоритма. Принципиальных замечаний по оформлению диссертации нет.

В плане обсуждения результатов исследования хотелось бы задать соискателю три вопроса:

1. Вы продемонстрировали, что экспрессия исследуемых генов монорезистентности слабо коррелирует с клинико-морфологическими параметрами, эффективностью неоадъювантной химиотерапии и лечебным патоморфозом в опухоли. Каким образом можно объяснить различие полученных Вами результатов с данными мировой литературы по уровню экспрессии генов монорезистентности до начала лечения?

2. Каким образом опухолевая гетерогенность могла повлиять на полученные Вами результаты экспрессии генов монорезистентности и эффективность лечения?

3. GAPDH является ферментом гликолиза. Уровень экспрессии его гена в опухолевой ткани зависит от множества неконтролируемых факторов – близости к кровеносному руслу, глубине залегания опухолевой ткани, зрелости и дифференцировки опухолевых клеток, количества митохондрий и т.д. Чем обусловлен выбор данного гена в качестве гена-рефери?

Заключение

Диссертационная работа Родионова Евгения Олеговича «Комбинированное лечение немелкоклеточного рака легкого III стадии с предоперационной химиотерапией и персонализированным назначением адъювантной химиотерапии», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология, является самостоятельной законченной научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная задача по улучшению результатов комбинированного лечения немелкоклеточного рака легкого III стадии.

По актуальности, объему и методологическому уровню выполненных исследований, научной новизне, практической значимости полученных результатов, количеству публикаций работа полностью соответствует

требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» (утв. Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842, в ред. Постановления Правительства РФ от 21.04.16 г. №335 и от 02.08.2016 г. №748), предъявляемым к кандидатским диссертациям на соискание ученой кандидата наук, а соискатель заслуживает искомой степени по специальности 14.01.12 - онкология.

Официальный оппонент:

Заведующий кафедрой онкологии и лучевой терапии
с курсом последипломного образования
ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого»
Минздрава России, доктор мед. наук
(специальность 14.01.12 – онкология),
доцент Зуков Руслан Александрович

УДОСТОВЕРЯЮ:
управления кадров:
(должность) (подпись) (расшифровка подписи)
«06» июня 2018 г.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего п образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации
660022 Россия, Красноярский край, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1 Тел.: +7 (391) 220-13-95.
Факс: +7 (391) 2201395; E-mail: rector@krasgmu.ru