

## ОТЗЫВ

на автореферат диссертации 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

Распространенность процесса при III стадии немелкоклеточного рака легкого является причиной частого сочетания хирургического лечения с предоперационной и/или адъювантной системной химиотерапией. Несмотря на применение современных схем химиотерапии, терапевтические результаты остаются неудовлетворительными, так как назначение большинства противоопухолевых препаратов основывается не на индивидуализированном подходе, а на статистической вероятности получения положительного эффекта. Недостатками эмпирического подхода для выбора терапии являются отсутствие достаточного резерва времени для оптимизации лечения, выраженные побочные эффекты химиотерапии и высокая стоимость большинства цитостатиков.

В настоящее время большое количество научных исследований посвящено изучению молекулярно-биологических характеристик опухолевой ткани НМРЛ, однако из-за множества потенциально значимых факторов и больших различий в данных об их прогностической значимости, представленных в литературе, выбор определенного типа терапии остается затруднительным. В связи с этим представляется перспективным и своевременным исследование Родионова Е.О. по определению генов монорезистентности в опухоли НМРЛ с целью персонализации конвенциональной химиотерапии.

Автором разработан и клинически апробирован новый способ комбинированного лечения немелкоклеточного рака легкого III стадии, включающий проведение неоадъювантной химиотерапии по схеме

винорелбин/карбоплатин с последующим радикальным хирургическим вмешательством и персонализированную адъювантную химиотерапию. Разработанный способ позволяет статистически значимо увеличить трехлетнюю безрецидивную выживаемость больных НМРЛ.

По результатам работы выявлено, что в качестве маркеров для назначения персонализированной адъювантной химиотерапии должны использоваться гены монорезистентности *RRM1* и *TUBB3*.

Методологической основой диссертационной работы Родионова Е.О. явилось последовательное применение методов научного познания. Результаты исследования обрабатывались методами параметрической и непараметрической статистики с применением стандартных пакетов статистической обработки.

По результатам диссертационного исследования опубликовано 15 научных работ, в том числе 5 в периодических изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки России для публикаций основных результатов диссертационных работ. Автором получен 1 патент РФ на изобретение и зарегистрирована 1 база данных. Результаты доложены на научных конференциях различного уровня.

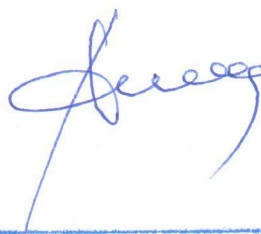
В работе даны практические рекомендации по выбору схемы персонализированной адъювантной химиотерапии больным НМРЛ III стадии на основании определения уровней экспрессии генов монорезистентности *RRM1* и *TUBB3* в опухолевой ткани после НАХТ методом ПЦР в режиме реального времени.

Автореферат диссертации выполнен согласно ВАК РФ по типовой схеме, изложен на 23 страницах формата А5 и состоит из общей характеристики работы, содержания диссертации, выводов, практических рекомендаций и списка опубликованных работ.

На основании анализа автореферата следует сделать вывод, что диссертация Родионова Е.О. представленная к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 - онкология

является самостоятельной законченной научной квалификационной работой. По своей актуальности, научной новизне, объему выполненного исследования и практической значимости полученных результатов, представленная работа полностью отвечает требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» утвержденному постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013г. №842 (в редакции Постановления Правительства РФ от 21.04.2016 г. №335), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присвоения искомой степени.

Заместитель директора по научной работе  
ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России,  
профессор кафедры госпитальной хирургии  
ФГБОУ ВО СПбГУ,  
секретарь Президиума профильной  
комиссии Минздрава России по  
специальности «торакальная хирургия»  
доктор медицинских наук, профессор



Е.Г. Соколов



Федеральное государственное бюджетное учреждение «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д.2-4

Тел. 8 (812) 579-25-54. E-mail: eg.sokolovich@spbniif.ru

## ОТЗЫВ

на автореферат диссертационной работы Родионова Евгения Олеговича «Комбинированное лечение немелкоклеточного рака легкого III стадии с предоперационной химиотерапией и персонализированным назначением адьювантной химиотерапии», предоставленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12- онкология.

Проблема рака легкого остается достаточно актуальной и по показателям заболеваемости и смертности занимает ведущее положение в структуре всех локализаций злокачественных новообразований.

До сих пор сложные задачи приходится решать при лечении немелкоклеточного рака.

Пятилетняя выживаемость при хирургическом лечении немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) III стадии остается неудовлетворительной, составляя лишь 19-24%, а используемая химиотерапия не дает существенного прироста выживаемости больных.

Изучение факторов химиорезистентности опухоли имеет основополагающее значение для прогнозирования эффективности химиотерапии и индивидуализации схем лечения с целью улучшения показателей выживаемости пациентов. Актуальность и практическая значимость выполненного диссертационного исследования, направленного на улучшение результатов лечения местнораспространенного немелкоклеточного рака легкого за счет проведения персонализированной адьювантной химиотерапии не вызывает сомнений.

Работа выполнена на современном методологическом уровне. Проведенный объем исследования является репрезентативным. Для статистической обработки результатов использованы информативные и адекватные методы.

Структура диссертации традиционна. Автореферат содержит все необходимые разделы. Цель исследования сформулирована корректно, задачи обоснованы и логично вытекают из поставленной цели.

Автором диссертации разработан и внедрен в клиническую практику новый способ комбинированного лечения немелкоклеточного рака легкого III стадии, включающий проведение неoadьювантной химиотерапии с последующим радикальным хирургическим вмешательством и персонализированную адьювантную химиотерапию, выбор схемы которой зависит от уровня экспрессии генов монорезистентности в опухолевой ткани в операционном материале.

В результате проведенного исследования автором показано достоверное улучшение показателей безрецидивной выживаемости с 51,6% до 80,7% по сравнению с контрольной группой ( $p = 0,041$ ). В работе доказана прогностическая значимость экспрессии генов монорезистентности *TUBB3* и *RRM1* в опухоли легкого после неoadьювантной химиотерапии.

Выводы соответствуют поставленным задачам, логично вытекают из основных полученных результатов. Принципиальных замечаний к проделанной работе нет.

Данное исследование является законченной научно-квалифицированной работой. Полностью соответствует критериям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» Постановления Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013г. № 842 (в ред. Постановления правительства РФ от 21.04.2016г. №335) предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Автор работы Родионов Е.О. заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12- онкология.

Заведующий курсом онкологии  
кафедры лучевой диагностики,  
лучевой терапии и онкологии  
ФГБОУ ВО КеМ ГМУ Минздрава России,  
д.м.н. доцент

Ю.А. Магарилл

Подпись Ю.А. Магарилла заверяю,  
проректор по научной и лечебной работе  
ФГБОУ ВО КеМ ГМУ Минздрава России,  
д.м.н. профессор



Е.Н. Гуляева

Адрес:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации  
650056, Россия г. Кемерово, ул. Ворошилова, 22а.

Тел. 8(384-2) 73-48-56

Эл. почта: [kemsma@kemsma.ru](mailto:kemsma@kemsma.ru), сайт: [http:// www.kemsma.ru/](http://www.kemsma.ru/)

**В диссертационный совет Д 002.279.01 на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр» Российской академии наук**

### **ОТЗЫВ**

доктора медицинских наук, профессора А.Б. Карпова на автореферат диссертации 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

В структуре онкологической заболеваемости и смертности рак лёгкого продолжает устойчиво лидировать на протяжении многих десятилетий в России и, к сожалению пока нет убедительных оснований считать, что ситуация в ближайшем будущем изменится к лучшему. Вполне вероятно, что этому способствует высокая распространённость курения: потребление сигарет в России в период 1985-2006 гг. увеличилось на 87 %. В настоящее время по оценкам разных исследователей курят от 39 до 50 % взрослого (15 лет и старше) населения. Доля курящих мужчин в России одна из самых высоких в мире и в два раза больше, чем в США и странах Евросоюза. Темп роста количества курящих в России – один из самых высоких в мире. Количество сигарет, выкуриваемых в стране, увеличивается на 1,5–5 % в год, количество курильщиков, включая женщин и подростков, ежегодно возрастает на 1,5–2 % .

Несмотря на достигнутый прогресс в разработке новых противоопухолевых препаратов, методов, технологий и схем лечения, кардинальных успехов в решении проблемы рака лёгкого, а именно значимого увеличения продолжительности жизни пациентов после комбинированного лечения достичь пока не удалось. Это связано с рядом объективных причин, одной из главных, в числе которых, несомненно, является устойчивость опухоли к применяемым лекарственным препаратам и их комбинациям. В этой связи совершенно очевидно, что изучение факторов резистентности опухоли к терапевтическому воздействию имеет принципиальное значение как для оценки прогноза лечения, так и для его персонализации с целью достижения максимального эффекта. Принимая во внимание изложенные обстоятельства, актуальность представленной работы не вызывает сомнения.

Диссертационная работа Родионова Е.О. посвящена изучению результатов комбинированного лечения немелкоклеточного рака легкого III стадии с использованием персонализированного назначения химиотерапии и связи экспрессии генов монорезистентности с выживаемостью больных немелкоклеточным раком легкого III

стадии и определить значимые маркеры для назначения персонализированной адъювантной химиотерапии.

Цель исследования сформулирована чётко и конкретно, а решение поставленных задач позволяют полностью реализовать основной замысел работы. Автором чётко сформулирована цель и задачи исследования, которые являются конкретными, содержательными и отражают основную суть проведенной работы.

Научная новизна заключается в том, что автором впервые разработан новый способ комбинированного лечения, включающим персонализированную адъювантную химиотерапию, выбор схемы которой зависит от уровня экспрессии генов монорезистентности опухоли.

По теме работы опубликовано 5 статей в журналах, рекомендованных ВАК РФ для публикации материалов диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук и 1 патент на изобретение, что свидетельствует о высокой степени научной «конвертируемости» полученных результатов.

В автореферате подробно представлены основные положения исследования, в ходе которого проведён сравнительный анализ общей и безрецидивной выживаемости больных немелкоклеточным раком легкого III стадии, которым проведена персонализированная адъювантная химиотерапия, впервые изучена прогностическая значимость экспрессии генов монорезистентности в опухолевой ткани НМРЛ после проведения предоперационной химиотерапии и определены маркеры для назначения персонализированной адъювантной химиотерапии.

Выводы полностью соответствуют поставленным задачам, научно обоснованы и не вызывают сомнений. Автором сформулированы практические рекомендации, что повышает прикладную значимость представленной научной работы.

Основные положения диссертации были представлены на научных конференциях различного уровня, включая всероссийские и международные.

На основании анализа представленного автореферата можно сделать вывод, что диссертация Родионова Е.О. на тему «Комбинированное лечение немелкоклеточного рака лёгкого III стадии с предоперационной химиотерапией и персонализированным назначением адъювантной химиотерапии», представленная на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности: «Онкология» (14.01.12) является самостоятельной законченной научной работой, полностью соответствует критериям п. 9 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утверждённого Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 (в ред. Постановления правительства РФ от 21.04.16 №335), предъявляемым к диссертациям на соискание

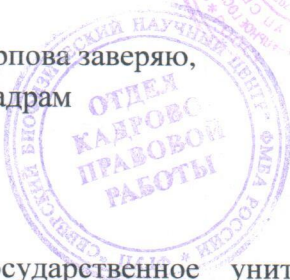
учёной степени кандидата медицинских наук, а её автор Родионов Е.О. заслуживает присуждения искомой учёной степени кандидата медицинских наук.

Заместитель директора  
Северского биофизического  
научного центра ФМБА России  
Заслуженный врач Российской Федерации  
доктор мед. наук, профессор



А.Б. Карпов

Подпись А.Б. Карпова заверяю,  
Специалист по кадрам



Ю.В. Кулманакова

Федеральное государственное унитарное предприятие «Северский биофизический научный центр» Федерального медико-биологического агентства  
Адрес: 634070, Россия, Томская область, ЗАТО Северск, г. Северск, пр. Коммунистический, 87;  
Тел. +7(3823)994001, +7(3823)994002  
Электронная почта: sbnc@fmbamail.ru  
Официальный сайт: <http://www.sbrc.seversk.ru>