

УТВЕРЖДАЮ:

Первый заместитель генерального
директора

ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава
России

доктор медицинских наук, доцент

Костин А.А.

2018 г.



ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена – филиала Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации 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 диссертационного исследования.

Диссертационная работа Родионова Евгения Олеговича посвящена актуальной проблеме современной онкологии.

Рак легкого в структуре онкологической заболеваемости и смертности в течение последних десятилетий занимает лидирующие позиции. Около 3/4 пациентов с немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) на момент постановки диагноза находятся на запущенной стадии (IIIВ - IV ст.).

Радикальным методом лечения НМРЛ на сегодняшний день остаётся хирургический. Несмотря на успехи современной хирургии, внедрение в повсеместную практику сложных высокотехнологичных вмешательств на легком и выполнение систематической медиастинальной лимфодиссекции, показатели пятилетней выживаемости прогрессивно снижаются в зависимости от местной и лимфогенной распространенности

онкологического процесса и не превышают 25-30% у пациентов с IIIA стадией и 10% у больных с IIIB стадией заболевания.

Улучшение показателей выживаемости больных можно достичь при использовании комбинированной многоступенчатой терапии с направлением исследований на поиски наилучшего сочетания хирургического и химиотерапевтического методов лечения. Однако абсолютное улучшение пятилетней выживаемости больных НМРЛ II-III стадии остается неудовлетворительным, не превышая 5%.

Препятствием в повышении эффективности химиотерапии является недостаточно эффективный выбор химиопрепаратов. Наличие или отсутствие в опухолевых клетках определенных молекулярно-генетических маркеров определяют различный прогноз заболевания, при этом опухоли, классифицируемые, как одинаковые по гистологическому типу и имеют одинаковую стадию по классификации TNM, различаются по агрессивности течения заболевания и чувствительности к противоопухолевым препаратам, что затрудняет выбор оптимальной схемы лечения для конкретного больного.

Ведущую роль в формировании устойчивости опухоли легкого к существующим химиопрепаратам принадлежит генам монорезистентности, которые определяют чувствительность опухолевых клеток к отдельным химиопрепаратам и связаны с их фармакокинетикой.

Большинство научных исследований, посвященных данной проблеме, носят ретроспективный характер, а изучение взаимосвязи уровней экспрессии генов монорезистентности с выживаемостью проводилось у больных с IIIB-IV стадией немелкоклеточного рака легкого. Несмотря на малочисленность исследований, посвященных больным с операбельным НМРЛ, полученные данные говорят о перспективности использования генов монорезистентности в клинической практике. Необходимо отметить, что отсутствует общепринятая методика определения генов монорезистентности

в ткани опухоли, а в проведенных мировых исследованиях учитывались уровни единичных генов монорезистентности.

С представленных позиций проспективное исследование Родионова Е.О., направленное на улучшение результатов комбинированного лечения больных немелкоклеточным раком легкого III стадии на основании персонализированного назначения адъювантной химиотерапии представляется актуальным, своевременным и перспективным.

Научная новизна.

Научная новизна диссертационной работы, выполненной Родионовым Е.О., не вызывает сомнений. Автором разработан новый способ комбинированного лечения немелкоклеточного рака легкого III стадии, на основании которого проведено проспективное исследование по назначению персонализированной адъювантной химиотерапии с определением уровней экспрессии генов монорезистентности.

В ходе работы было показано улучшение общей и безрецидивной выживаемости больных НМРЛ с персонализированным назначением адъювантной химиотерапии. На основании прогностической значимости экспрессии генов монорезистентности в опухолевой ткани НМРЛ после проведения предоперационного этапа лечения были определены маркеры для назначения персонализированной адъювантной химиотерапии.

Обоснованность и достоверность полученных результатов и сформулированных выводов.

Автором выполнен большой объем исследований по изучаемой проблеме. Диссертационная работа основана на данных клинического наблюдения за 62 больными НМРЛ III стадии за период с 2010 по 2016 годы, находившихся на лечении в торакоабдоминальном отделении онкологической клиники Томского НИМЦ. Всем больным проводилось 2 курса неoadъювантной химиотерапии по схеме винорелбин / карбоплатин с последующим хирургическим вмешательством. Сразу после удаления легкого с опухолью производился забор материала (нормальная ткань легких

и опухолевая ткань) с целью определения уровней экспрессии генов монорезистентности *ABCC5*, *RRM1*, *ERCC1*, *BRCA1*, *TOP1*, *TOP2a*, *TUBB3* и *TYMS* методом ПЦР в режиме реального времени.

Далее больные были распределены на две группы. Контрольную группу составили 31 пациент, которым послеоперационная химиотерапия проводилась по схеме винорелбин/карбоплатин. При изучении уровней экспрессии генов монорезистентности у больных контрольной группы автором были определены пороговые значения и показания к назначению адъювантной химиотерапии больным основной группы по оригинальной методике. Основную группу составили 31 пациент, которым после операции проведено 3 курса персонализированной адъювантной химиотерапии карбоплатин-содержащими дублетами.

В работе использовались стандартные методы описательной, параметрической и непараметрической статистики. Результаты исследования обрабатывались на персональном компьютере с использованием статистической программы "IBM SPSS Statistics" 22.0. Для анализа выживаемости использовались кривые, построенные по методу Каплана–Майера. Сравнение достоверности различий между группами производилось с помощью Log-Rank test.

Достоверность научных результатов обоснована высоким методологическим уровнем. Основные положения и выводы, содержащиеся в диссертации, являются результатом выполненной работы, логически вытекают из представленного материала, научно обоснованы и содержат решение поставленных перед исследователем задач.

Основные положения диссертации и результаты диссертационной работы широко представлены в печати, обсуждались на международных, российских и региональных конференциях. Результаты исследования опубликованы в 15 научных работах, в том числе имеются 5 статей, рекомендованных ВАК, получен 1 патент РФ на изобретение, зарегистрирована 1 база данных.

Теоретическая и практическая значимость работы.

В результате исследования, проведенного Родионовым Е.О., показано улучшение показателей безрецидивной выживаемости на 29,1% по сравнению с группой контроля.

Получены новые данные о связи экспрессии генов монорезистентности *TUBB3* и *RRM1* в опухоли легкого с безрецидивной выживаемостью после предоперационной химиотерапии, что дает основание использовать их в качестве прогностических факторов.

Автором разработан алгоритм персонализированного назначения АХТ больным НМРЛ после проведения неoadъювантной химиотерапии, позволяющий определиться с выбором наиболее эффективной схемы послеоперационной химиотерапии.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы.

Задачи исследования успешно решены по всем пунктам. Особого внимания заслуживает разработанный алгоритм персонализированного назначения адъювантной химиотерапии больным с немелкоклеточным раком легкого III стадии на основании уровней экспрессии генов *RRM1* и *TUBB3*.

Результаты исследования, представленные в работе Родионова Е.О., могут быть использованы в клинической практике специализированных учреждений онкологического профиля, а также в учебном процессе медицинских ВУЗов на кафедрах онкологии.

Автореферат и научные публикации отражают содержание диссертации.

Замечания.

Принципиальных замечаний нет. Обнаруженные стилистические и оформительские погрешности не снижают высокой научной и практической значимости диссертационной работы.

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.


По 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» Постановления Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года № 842 (в редакции Постановления Правительства Российской Федерации от 21.04.2016 № 335 и от 2.08.2016 №748), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой кандидата наук, а соискатель заслуживает искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 - онкология.

Отзыв на диссертационную работу обсужден и утвержден на заседании сотрудников отделения торакальной хирургии МНИОИ им. П.А. Герцена - филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России (протокол № 5 от «3» мая 2018 г.).

Заведующий отделением торакальной хирургии
МНИОИ им. П.А. Герцена –
филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии»
Минздрава России
д.м.н.,


О.В. Пикин

Подпись д.м.н. Пикина О.В. «заверю»

Ученый секретарь МНИОИ им. П.А. Герцена –
филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России  Е.П. Жарова
125284, г. Москва, 2-й Боткинский пр., д.3
+7 (495) 150-11-22
mnoi@mail.ru

