

## 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 острой медицинской и социальной проблеме современной онкологии – раку легкого. Более 75% всех случаев РЛ составляет немелкоклеточный рак (НМРЛ). При этом в большинстве стран мира пятилетняя выживаемость при этом варианте рака легкого не превышает 20–30%.

Хирургическое вмешательство по-прежнему остаётся стандартом и основным этапом радикального лечения НМРЛ. Несмотря на постоянное совершенствование хирургического метода, заметной тенденции к улучшению данных выживаемости за последние три десятилетия не наблюдается. У больных с III стадией после радикальных хирургических вмешательств пятилетняя выживаемость составляет только 11,4%, а у подавляющего большинства (35–50%) прогрессирование процесса происходит за счет развития отдаленных метастазов, поэтому назначение системной химиотерапии преследует цель предотвращения диссеминации процесса.

Проблемой является недостаточно эффективный выбор химиопрепаратов для лечения конкретного больного, основанный на использовании стандартных прогностических и предсказательных критериев. Это говорит о необходимости поиска новых маркеров для оптимизации выбора химиопрепаратов, которые будут учитывать индивидуальные молекулярно-генетические особенности опухоли больного, а также фармакокинетику и фармакодинамику лекарственных средств. Такой подход является в настоящее время основным

мировым трендом развития лекарственного лечения злокачественных новообразований.

Ответ опухоли на химиотерапию связан с маркерами монорезистентности, определяющими устойчивость/чувствительность только к отдельным препаратам. В мировой литературе отсутствуют клинические исследования экспрессии в опухолевой ткани НМРЛ широкого спектра генов монорезистентности при использовании неоадьювантной химиотерапии (НАХТ) по схеме винорелбин/карбоплатин и практически нет данных о влиянии этих генов на показатели выживаемости больных НМРЛ при данном виде комбинированного лечения.

Таким образом, работа Е.О. Родионова, направленная клиническую апробацию разработанного способа комбинированного лечения немелкоклеточного рака легкого III стадии на основании определения экспрессии генов монорезистентности в опухоли после неоадьювантной химиотерапии, отражает актуальные направления современной онкологии.

**Степень обоснованности и достоверности научных положений, полученных фактов и выводов диссертации.** Диссертационная работа Родионова Е.О. выполнена на основе результатов лечения 62 больных НМРЛ III стадии, находившихся на лечении в торакоабдоминальном отделении онкологической клиники Томского НИМЦ в период с 2010 по 2016 годы.

Диссертационная работа Родионова Е.О. базируется на клиническом материале, достаточном для решения поставленных задач и формулировки обоснованных выводов. Работа выполнена на высоком методологическом уровне, полученные данные обработаны с применением современных методов математического анализа, детально проанализированы, с использованием современной вычислительной техники и программного обеспечения.

Основные положения и результаты диссертации доложены и обсуждены на научных конференциях международного, всероссийского и регионального уровней. По теме диссертации опубликовано в 15 научных работ, из них 5 статей – в журналах, рекомендованных ВАК; получен 1 патент РФ на изобретение и зарегистрирована 1 база данных.

### **Научная новизна и практическая значимость научного исследования.**

Автором диссертации впервые разработан и внедрен в клиническую практику новый способ комбинированного лечения немелкоклеточного рака легкого III стадии, включающий проведение периоперационной химиотерапии с радикальным оперативным вмешательством, при этом выбор схемы персонализированной адъювантной химиотерапии зависит от уровня экспрессии генов монорезистентности в опухолевой ткани в операционном материале.

При проведении проспективного исследования Родионовым Е.О. было показано значимое улучшение трехлетней безрецидивной выживаемости больных НМРЛ с персонализированным назначением адъювантной химиотерапии.

Впервые изучена прогностическая значимость экспрессии генов монорезистентности в опухолевой ткани НМРЛ после проведения неоадъювантной химиотерапии. Гены *TUBB3* и *RRM1* определены как наиболее значимые маркеры для назначения персонализированной адъювантной химиотерапии.

**Значимость для медицинской науки и практики полученных автором диссертации результатов.** Родионов Е.О. впервые провел проспективное исследование по назначению персонализированной адъювантной химиотерапии в комбинированном лечении НМРЛ III стадии, основанной на определении уровней экспрессии генов монорезистентности по собственной методике, разработанной в НИИ онкологии Томского НИМЦ.

Полученные новые данные о прогностической значимости генов монорезистентности в опухоли НМРЛ после НАХТ позволили разработать алгоритм выбора схемы персонализированной адъювантной химиотерапии, применимый в практическом здравоохранении.

**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 обоснована актуальность темы диссертации, отмечена новизна исследования, практическая значимость. Актуальность обусловлена растущей заболеваемостью раком легкого и неудовлетворительными результатами лечения, во многом обусловленными развитием химиорезистентности опухоли.

В главе 1 представлен обзор литературных источников и результатов научных исследований по данной проблеме за последние 5 лет. Подробно представлены эпидемиологические аспекты, а также возможности хирургического лечения с применением современных технологий, которые, к сожалению, не позволяют добиться удовлетворительных результатов в повышении выживаемости больных НМРЛ III стадии. Особое внимание уделяется применению лекарственного лечения. Отмечая достоинства и недостатки предоперационной и послеоперационной химиотерапии, автор подчеркивает необходимость комбинированного лечения, однако преимущества данного подхода отчасти нивелируются развитием химиорезистентности опухоли. Существенная роль в эффективном применении тех или иных цитостатиков принадлежит генам монорезистентности, поэтому перспективным является интеграция данных молекулярных биомаркеров в процесс принятия клинических решений.

Во второй главе представлена характеристика методов исследования. Представленный клинический материал является достаточным для корректной статистической обработки и представления полученных выводов.

Все представленные методы обследования больных НМРЛ являются современными и высокоинформативными. Подробно описана методика определения уровней экспрессии генов монорезистентности в опухоли. Полученные результаты и выводы, научно обоснованы и достоверны, статистическая обработка данных проводилась с помощью программы SPSS Statistics, 22.0.

В главе 3 автор провел оценку эффективности и токсичности периоперационной химиотерапии и послеоперационных осложнений. Показано, что нежелательные явления при проведении химиотерапии не имели достоверных различий в исследуемых группах, и были представлены преимущественно I-II степень выраженности, а частота их не превышала ожидаемым, согласно литературным данным. После оперативного лечения наиболее часто зафиксированы так называемые «малые» осложнения II степени – в 81,8% случаях, которые были купированы с помощью лекарственной терапии. При сопоставлении данных об эффективности предоперационной химиотерапии с лекарственным патоморфозом в обеих группах отмечено, что уменьшение размера опухоли не всегда коррелирует с повреждением ее на микроскопическом уровне.

В результате проведенного исследования было выявлено, что экспрессия исследуемых генов слабо коррелирует с клинико-морфологическими параметрами, эффективностью неoadьювантной химиотерапии и лечебным патоморфозом в опухоли.

На основании уровней экспрессии генов монорезистентности автором обоснован и предложен способ назначения персонализированной АХТ, на основании которого 21 больному основной группы была изменена схема химиотерапии, а 10 пациентам продолжена по прежней схеме.

При оценке результатов лечения НМРЛ по методу, предложенному автором, показано, что результаты безрецидивной выживаемости больных (1- и 3-летней) с применением персонализированной химиотерапии достоверно выше, нежели при комбинированном лечении рака легкого в контрольной группе. Так, 3-летняя БРВ в основной группе составила 80,6 %, в группе контроля – 51,6 % ( $p=0,041$ ), причем в контрольной группе медиана времени до прогрессирования составила 34 мес, а в основной группе не достигнута.

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. Для остальных генов монорезистентности связи с безрецидивной и общей выживаемостью не выявлено.

Хочется отметить, что разработанный автором метод позволил увеличить выживаемость больных НМРЛ до 29,1%, что является конкурентным для мировых результатов, для которых в среднем увеличение продолжительности жизни составило 18,5%.

Очень доказательным критерием, иллюстрирующим правильность выбранного пути является тот факт, что у практически 60% больных был достигнут лечебный патоморфоз III-IV степени.

Таким образом, в результате проведенного исследования были изменены пороговые значения экспрессии генов RRM1 и TUBB3 для персонализированного назначения гемцитабина и винорелбина соответственно. Практическое значение выполненного исследования несомненно, т.к. позволило разработать алгоритм персонализированного назначения адъювантной химиотерапии и в дальнейшем позволит улучшить результаты лечения НМРЛ в условиях практического здравоохранения.

Представленные выводы логически вытекают из исследования и отражают основные его положения, дают ответы на сформулированные задачи и позволили достичь поставленной цели.

**Соответствие автореферата содержанию диссертации.** Автореферат полностью отражает основное содержание диссертации, оформлен в соответствии с требованиями п. 25 Положения о присуждении ученых степеней.

**Принципиальных замечаний по содержанию и оформлению диссертации нет. Материалы диссертации изложены последовательно, в полном соответствии с поставленными задачами. Решение всех задач, аргументированность и обоснованность выводов позволяют считать диссертацию завершенной.**

**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 законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненного исследования содержится решение актуальной задачи - улучшение результатов комбинированного лечения немелкоклеточного рака легкого III стадии.

Работа полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года № 842, с изменениями постановления Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 г. № 335 "О внесении изменений в Положение о присуждении ученых степеней» предъявляемым к диссертациям на соискание ученой кандидата наук, а соискатель заслуживает искомой степени по специальности 14.01.12 - онкология.

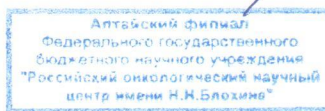
**Официальный оппонент:**

заведующий лабораторией исследований  
молекулярно-генетических характеристик опухолей,  
Федеральное государственное бюджетное учреждение  
«Национальный медицинский исследовательский  
центр онкологии имени Н.Н. Блохина»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации»,  
Алтайский филиал,  
доктор медицинских наук

«25» *май* 2018 г.

*[Подпись]* Ашот Меружанович Авдалян

Подпись заверяю:



656049, Алтайский край, г. Барнаул, ул. Никитина, 77; телефон: 8(3852) 63-26-20,  
сайт: <http://ronc.ru/node/678>; e-mail: [aoc@ctmed.ru](mailto:aoc@ctmed.ru); [aoc@alt.ru](mailto:aoc@alt.ru)