

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, Арсеньева Андрея Ивановича на диссертационную работу Земцовой Ирины Юрьевны на тему «Факторы прогноза течения немелкоклеточного рака легкого у больных после радикального хирургического лечения», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.17 – хирургия и 14.01.12 – онкология.

Актуальность темы диссертации

Диссертационное исследование Земцовой И.Ю. выполнено на актуальную тему прогнозирования результатов хирургического лечения рака легкого. Несмотря на наличие национальных клинических рекомендаций и множественных публикаций, посвященных вопросам прогнозирования, в настоящее время достигнутый консенсус по применению TNM-классификации, не удовлетворяет все потребности исследователей и врачей.

В последнее десятилетие это объясняется не только гетерогенностью N2-группы, но и возможными биологическими свойствами опухоли. В то же время исследований, оценивающих прогностическую значимость не только биологических свойств опухоли и метаболической активности (по данным ПЭТ/КТ), но и клинико-морфологических характеристик рака легкого и стадии процесса не так много, а результаты противоречивы.

Автор доступно и полно раскрывает актуальность выбранной темы, ее научную и практическую ценность, а также четко определяет цель и основные задачи исследования.

Целью диссертационного исследования Земцовой И.Ю. явилось улучшение результатов хирургического лечения больных немелкоклеточным раком легкого путем уточнения прогностической значимости ряда клинико-анатомических, патоморфологических и иммунобиологических характеристик



опухоли.

Задачи исследования соответствуют поставленной цели, направлены на ее достижение и замечаний не вызывают.

Новизна диссертационного исследования заключается в том, что возможность хирургического лечения больных местно-распространенным немелкоклеточным раком лёгкого впервые обоснована с учетом гетерогенности N2. Помимо этого впервые в отечественной литературе продемонстрирована не только значимость в качестве факторов прогноза биологических свойств опухоли (уровень накопления SUV первичной опухоли при ПЭТ/КТ и маркеры системного воспаления у больных на ранних стадиях НМРЛ), но и сформулирована инновационная концепция раннего прогрессирования рака легкого после радикальных операций у больных I стадией НМРЛ.

Значимость для науки и практики полученных результатов

На основании данных, полученных в ходе исследования, автором выявлены прогностические факторы, которые не только характеризуют стадию злокачественного заболевания, но и биологические особенности опухолевого роста, а также эффективность иммунного ответа пациента.

Представленные автором сведения о прогностической значимости всех факторов, могут позволить улучшить отдаленные результаты хирургического лечения больных НМРЛ путем их учета не только при определении показаний к самому хирургическому вмешательству, но главное при назначении адьювантного лечения.

Обоснованность и достоверность основных положений, результатов и выводов, сформулированных в диссертации.

Высокая степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации Земцовой И.Ю., достигнута современной методологией исследования, адекватным дизайном исследования, и статистической обработкой полученных данных с использованием пакета

современных компьютерных программ, что соответствует критериям доказательной медицины,

Автором проведено сплошное ретроспективное исследование 535 пациентов с диагнозом НМРЛ. Предметом исследования было изучение отдаленных результатов хирургического лечения больных I-III стадиями немелкоклеточного рака легкого. Объем обследования пациентов с использованием клинических, лабораторных и инструментальных методов логичен и достаточен для достижения поставленных целей.

Корректно подобраны группы сравнения для анализа потенциальных иммунобиологических прогностических факторов прогрессии рака легкого I стадии после радикального хирургического лечения.

Оценка содержания диссертации, ее завершенности

Диссертационное исследование выполнено на базе кафедры госпитальной хирургии медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета, в центре интенсивной пульмонологии и торакальной хирургии Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городская многопрофильная больница №2».

Диссертация изложена на 126 страницах, состоит из введения, 5 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и библиографического указателя. Работа иллюстрирована 25 таблицами, 32 рисунками. Список литературы включает 194 источника, среди которых 19 работ отечественных авторов и 175 зарубежных.

Во введении автор логично обосновала актуальность темы, сформулировала цель и задачи. Изложены научная новизна, теоретическая и практическая значимость исследования, а также представлены положения, выносимые на защиту.

Помимо этого представлена информация о достоверности и апробации результатов работы, а также об объеме и структуре диссертации.

Первая глава содержит обзор публикаций, имеющихся в англо- и русскоязычных информационных базах данных PubMed, Clinical Trials, Up To Date, E- library по теме диссертации, что свидетельствует о хорошем знании изучаемого предмета и позволяет составить полное представление об обсуждаемых вопросах. Объяснена важность прогностических факторов, учитывающих биологическую агрессивность опухоли и особенности противоопухолевого иммунитета, для выбора оптимальную тактику лечения (в том числе и адъювантного).

Вторая глава содержит подробное описание материалов и методов исследования. В сплошное ретроспективное исследование были включены данные клинического обследования и лечения 535 пациентов с диагнозом НМРЛ, проходивших лечение с октября 2003 по декабрь 2017 года, признанных функционально операбельными и потенциально резектабельными по данным методов предоперационного обследования. Представлены четкие критерии включения и исключения пациентов из исследования, методика формирования групп сравнения, основные методы обследования в до- и послеоперационном периоде. Достаточно места уделено описанию верификации диагноза рака легкого и расчету клиническим факторам воспаления, которые использовались для оценки биологической активности опухоли.

В третьей главе диссертационного исследования проанализированы отдаленные результаты лечения 468 из 535 больных, что составило 87%. Данное количество пациентов достаточно для корректного статистического анализа.

Изложены результаты оценки отдаленных результатов хирургического лечения всех больных НМРЛ в зависимости от общеклинических показателей и особенностей лимфогенного метастазирования опухоли. Выявлены прогностические факторы, связанные с гетерогенностью группы N2.

В четвертой главе диссертационного исследования проведен детальный анализ отдаленных результатов хирургического лечения 156 больных I-II

стадиями НМРЛ с целью выявления факторов, определяющих прогноз пациентов.

Помимо привычных неблагоприятных факторов, таких как возраст пациента более 70 лет, выявлены следующие негативные прогностические факторы, связанные с биологическими характеристиками первичной опухоли: высокий уровень SUV в ней, а также высокие показатели нейтрофильно-лимфоцитарного индекса и индекса системного воспаления в периферической крови.

Пятая глава диссертационного исследования рассматривает крайне важный и до сих пор неизученный вопрос иммунологических и биологических особенностей рака легкого у больных I стадией НМРЛ, который, вероятно, и обуславливает неудачи хирургического лечения у части пациентов из данной группы.

Для анализа потенциальных иммунобиологических прогностических факторов были сформированы 2 группы пациентов по 14 человек: 1 - пациенты с ранним прогрессированием опухоли, 2 - пациенты с НМРЛ I стадии с длительным безрецидивным периодом.

Несмотря на малое количество пациентов в группах были получены статистически значимые различия уровней экспрессии PD-L1, ALDH1 и CD8 между группами. Однако при регрессионном анализе Кокса оказалось, что неблагоприятным фактором у больных, оперированных по поводу I стадии НМРЛ, являлся только высокий уровень экспрессии PD-L1 клетками опухоли.

В заключении автор кратко представил основное содержание исследования и полученные результаты.

Выводы исследования и практические рекомендации соответствуют поставленной цели и задачам и являются логическим продолжением результатов исследования.

Подтверждение опубликования основных результатов диссертации в научной печати

По теме диссертации опубликовано 6 печатных работ, из них 2 статьи - в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации. Основные положения диссертационного исследования были представлены и доложены на международных и всероссийских научных конгрессах.

Автореферат диссертации в полной мере отражает ее содержание. Принципиальных замечаний по диссертационной работе Земцовой И.Ю. нет.

Заключение

Таким образом, диссертация Земцовой И.Ю. «Факторы прогноза течения немелкоклеточного рака легкого у больных после радикального хирургического лечения», выполненная под руководством доктора медицинских наук, профессора Яблонского Петра Казимировича и доктора медицинских наук Григория Александровича Раскина, по полноте представленных и решенных задач, содержанию, методологии, уровню статистической обработки полученных результатов, актуальности, научной новизне и безусловной практической значимости является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основе выполненных автором исследований изложено новое научно обоснованное решение задач, направленных на улучшение результатов хирургического лечения больных немелкоклеточным раком легкого путем уточнения прогностической значимости ряда клинико-анатомических, патоморфологических и иммунобиологических характеристик опухоли, что имеет важное социально-экономическое значение.

По своей актуальности, объёму проведённого исследования, научной новизне и практической значимости, степени обоснованности научных положений, выводов и практических рекомендаций диссертация Земцовой

Ирины Юрьевны соответствует требованиям п.9 «Положения о присуждении учёных степеней», утверждённого Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013г. №842, предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени кандидата наук, а соискатель заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальностям: 14.01.17 – хирургия и 14.01.12 – онкология.

Официальный оппонент:

Ведущий научный сотрудник научного отделения
радиационной онкологии и ядерной медицины
ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова»
Минздрава России
доктор медицинских наук

« 09 » июня

2021 г.

Андрей Иванович Арсеньев

Подпись А.И. Арсеньева «Заверяю»

Учёный секретарь
09.06.2021

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова»
Министерства здравоохранения, Российской Федерации
197758, Россия, г. Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская д.68.
Тел. (812) 43-99-555, E-mail: oncl@rion.spb.ru