

## ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, Пикина Олега Валентиновича на диссертацию Земцовой Ирины Юрьевны «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, 14.01.12 – онкология.

### **Актуальность темы диссертации**

Тема диссертации представляется весьма актуальной, так как проблема лечения немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) на сегодняшний день до конца не решена, а результаты хирургических вмешательств у пациентов даже на ранних стадиях заболевания далеко не всегда можно признать удовлетворительными. Одним из путей улучшения результатов лечения рака легкого является поиск новых, в том числе, иммунобиологических факторов прогноза заболевания для оптимизации схемы лечения пациентов.

**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 четко определены и соответствуют поставленной цели, имеют высокое теоретическое и практическое значение. Решение этих задач вносит существенный вклад в развитие торакальной хирургии и онкологии.

**Научная новизна** диссертационного исследования заключается в том, что впервые в отечественной литературе проанализировано и сопоставлено большое количество факторов прогноза у пациентов, перенесших хирургическое лечение по поводу НМРЛ, а на небольшой группе пациентов показано влияние иммунобиологических маркеров на отделанные результаты хирургического лечения.

**Теоретическая и практическая значимость** диссертационной работы не вызывает сомнения, так как она посвящена современным вопросам торакальной онкологии. Рассмотренные в данном исследовании факторы прогноза пациентов, оперированных по поводу НМРЛ, помогут в дальнейшем более точно и дифференцированно подходить к выбору тактики лечения подобных больных. Наибольший интерес представляют результаты изучения иммунобиологических факторов, что позволит в дальнейшем улучшить результаты хирургического лечения пациентов НМРЛ путем назначения дополнительного адьювантного лечения после радикальных операций у прогностически неблагоприятных больных, а при оценке показаний к хирургическому лечению пациентов с IIIA стадией НМРЛ, следует учитывать гетерогенность N2 стадии.

### **Степень обоснованности выводов и практических рекомендаций**

Для обработки результатов исследования использованы корректные методы статистического анализа, применены современные программные пакеты обработки данных. Исследование проведено на достаточном количестве пациентов и соответствует основным государственным стандартам проведения научных исследований. Все вышеперечисленное



позволило автору обосновать выводы, обладающие необходимым уровнем статистической значимости.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертационная работа Ирины Юрьевны Земцовой написана по традиционному плану, изложена на 126 страницах компьютерного текста, содержит 25 таблиц, 32 рисунка и состоит из введения, пяти глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, перспектив дальнейшей разработки темы исследования, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы. Список используемой литературы включает 194 литературных источников, в том числе 175 зарубежных. Диссертационная работа оформлена согласно требований п. 30 "Положения о совете по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук", утвержденного приказом Минобрнауки России № 1093 от 10.11.2017 г.

**Во введении** автор формулирует актуальность исследования, цель, задачи, научную новизну, практическую значимость и основные положения, выносимые на защиту.

**Первая глава** посвящена обзору литературы. В ней приводятся современные данные о факторах, влияющих на прогноз оперированных больных немелкоклеточным раком легкого. Подробно освещена прогностическая роль объема лимфодиссекции в ходе хирургического лечения НМРЛ, позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией у пациентов с I-II стадиями НМРЛ. Подробно проанализированы современные литературные данные о влиянии иммунологических и биологических особенностей опухоли, а также маркеров воспаления периферической крови на прогноз больных НМРЛ. Всесторонний анализ и большой объем изученной литературы свидетельствует о глубоком знании диссертантом изучаемой проблемы. Основываясь на современных литературных данных, автор обосновывает необходимость применения наиболее оптимальных факторов для оценки прогноза НМРЛ у больных после радикального хирургического лечения с учетом клинико-анатомических, патоморфологических и иммунобиологических характеристик опухоли.

**Во второй главе** «Материалы и методы» сформулирован дизайн исследования. Представлена характеристика клинического материала и методов исследования. Клинический материал представлен 535 больными с диагнозом НМРЛ, проходивших лечение на клинической базе кафедры госпитальной хирургии медицинского факультета СПбГУ в центре интенсивной пульмонологии и торакальной хирургии СПбГБУЗ ГМПБ №2 с октября 2003 по декабрь 2017 года. В рамках главы представлены критерии отбора пациентов, основные методы предоперационного обследования и принципы хирургического лечения больных. Подробно описана характеристика группы больных (28 пациентов), которым выполнялось исследование экспрессии PD-L1, CD8, CD44, ALDH1. Полученные в исследовании данные были обработаны корректными методами статистического анализа.

**В третьей главе** описаны результаты исследования. На первом этапе работы автор оценила отдаленные результаты хирургического лечения больных в зависимости от общеклинических факторов и особенной лимфогенного метастазирования НМРЛ. При

анализе данных было выявлено, что возраст больного старше 70 лет, мужской пол, плоскоклеточный тип опухоли сопровождались снижением показателя 5-летней выживаемости. Также были выявлены значимые различия в выживаемости в зависимости от N стадии. По данным регрессионного анализа установлено, что наличие метастазов в бифуркационных лимфатических узлах, а также клиническая N2 стадия, установленная по результатам предоперационного стадирования, поражение двух и более зон лимфатических узлов средостения являются достоверно значимыми факторами в отношении неблагоприятного прогноза у больных IIIA(N2) стадией НМРЛ.

**В четвертой главе** произведен анализ отдаленных результатов хирургического лечения больных I-II стадиями НМРЛ. При этом было показано, что высокие показатели индекса системного воспаления и нейтрофильно-лимфоцитарного индекса, высокий уровень SUV первичной опухоли в легком являются статистически значимыми неблагоприятными прогностическими факторами. По данным регрессионного анализа также было выявлено, что меньший объем лимфодиссекции является неблагоприятным фактором в отношении прогноза заболевания.

**В разделе «Анализ иммунологических и биологических особенностей опухоли у больных I стадией НМРЛ»** автором, на основании полученных данных установлено, что при раннем прогрессировании заболевания у пациентов наблюдались высокий уровень экспрессии PD-L1 и ALDH1 в сравнении с больными с длительным безрецидивным периодом. Кроме того, была выявлена значимая взаимосвязь между процентом окрашенных клеток опухоли PD-L1 и процентом окрашенных CD8-положительных иммунных клеток. Автором отмечена прогностическая роль уровня экспрессии клетками опухоли PD-L1, а также выявлена тенденция влияния маркерного профиля опухолевых стволовых клеток на течение заболевания у пациентов с I стадией НМРЛ.

В **«Заключении»** И.Ю. Земцова подводит итоги проведенных исследований и показывает, что все поставленные задачи выполнены, и цель работы достигнута.

**Выводы** сформулированы четко и конкретно, соответствуют поставленным задачам.

**Практические рекомендации** обоснованы. Работа написана грамотным языком, легко доступна для восприятия. По материалам диссертации опубликовано 6 печатных работ, в том числе 2 статьи в рецензируемых научных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования РФ для публикаций основных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

**Автореферат** соответствует тексту диссертации, полностью раскрывает суть проведенной работы, содержит положения, выносимые на защиту, выводы, практические рекомендации и список работ, опубликованных по теме диссертации.

Замечания немногочисленны и несущественны, касаются некоторых стилистических и орфографических погрешностей и опечаток, не влияющих на общее положительное восприятие работы

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа И.Ю. Земцовой на тему «Факторы прогноза течения немелкоклеточного рака легкого у больных после радикального хирургического лечения», выполненная под научным руководством доктора медицинских наук, профессора П.К. Яблонского и доктора медицинских наук Г.А. Раскина, является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение важной научной и практической задачи – улучшение результатов хирургического лечения больных немелкоклеточным раком легкого, что имеет существенное значение для торакальной хирургии и онкологии. По своей актуальности, объёму проведённого исследования, степени обоснованности научных положений, выводов и практических рекомендаций, их достоверности и новизне 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:

Заведующий торакальным хирургическим отделением  
МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал  
ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России  
доктор медицинских наук

О.В. Пикин

«10» июня 2021 г.

Подпись д.м.н. О.В. Пикина «Заверяю»  
Ученый секретарь  
МНИОИ им.П.А.Герцена –  
филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии»  
Минздрава России

10.06.2021



Е.П.Жарова

Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П. А. Герцена – филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России), Российская Федерация, 125284, Россия, г. Москва, 2-й Боткинский пр., д.3; тел.: +7 (495) 150-11-22; e-mail: contact@nmicr.ru