

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора Тер-Ованесова Михаила Дмитриевича на диссертационную работу Новикова Дмитрия Владимировича «Экспрессия α и β рецепторов эстрогенов как фактор прогноза у радикально оперированных больных с немелкоклеточным раком легкого» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология.

Актуальность темы

Рак легкого вот уже много лет занимает лидирующие позиции заболеваемости и смертности в структуре онкологической патологии России и мира. Ежегодно в мире вновь регистрируется около 2 млн случаев рака легкого и более миллиона умирает от этого заболевания. В течение многих лет хирургический метод лечения остается «золотым стандартом» и ведущим даже в составе комплексной терапии.

Однако, неудовлетворительные результаты хирургического и лекарственного лечения, особенно в распространенных стадиях заболевания, а также высокая летальность подталкивают онкологов к поиску новых патогенетически обоснованных подходов к лечению и прогнозированию этого заболевания. К настоящему времени накоплено достаточно данных, которые свидетельствуют о вовлечении в патогенез рака легкого эстрогенов и их рецепторов. Показано, что эстрогены опосредуют свое воздействие через рецепторы эстрогенов, стимулируют пролиферацию клетки, так же играют важную роль в возникновении и развитии немелкоклеточного рака легкого, а применение антиэстрогеновой терапии позволяет снизить физиологические эффекты вызванные антиэстрогенами.

Таким образом, обнаружение прогностической значимости РЭ при раке легкого может стать теоретической базой для разработки новых подходов в лечении и улучшении результатов общей выживаемости.

Это определяет необходимость изучения прогностической роли РЭ и является важным аспектом, позволяющим научно обосновать применение антиэстрогенов у определенной когорты больных, развивая новое патогенетически обоснованное лечение рака легкого.

Оценка содержания работы

Работа основана на результатах ретро- и проспективного исследования, проведенного в ФБГУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» в период с 2009-2016гг., включившего 114 больных раком легкого, радикально оперированных и проживших более года после операции, с определенным уровнем экспрессии α и β рецепторов эстрогенов, которые составили основную группу для исследования.

Диссертационная работа построена по традиционной схеме, изложена на 153 листах машинописного текста, состоит из введения, 4 глав, заключения, выводов. Указатель литературы включает 163 источника: 15 отечественных и 148 зарубежных. Текст иллюстрирован 44 рисунками и 32 таблицами.

Во **введении** автором изложены актуальность проблемы, четко сформулированы цель и задачи исследования, определены научная новизна, научно-практическое значение, указаны методы и методология исследования, обоснована степень достоверности и апробация полученных результатов, структура диссертации.

В **главе 1** представлен подробный обзор литературы, в котором не только приводятся, но и критически оцениваются современные сведения о влиянии рецепторов эстрогенов на прогноз при раке легкого. Из обзора следует, что на сегодняшний день отсутствует единое мнение о влиянии рецепторов эстрогенов на течение заболевания. По некоторым данным при экспрессии α рецепторов в опухолевой ткани прогноз благоприятный, другие авторы приходят к противоположным выводам. Такая же ситуация и при оценке прогностической роли β РЭ. Еще больше мнений и противоречий возникает при анализе влияния РЭ у разных групп пациентов (в зависимости от возраста, гистологической формы, распространенности процесса). Автор использует в обзоре литературы

сведения не только последних лет, но и более ранние источники, что позволяет проследить эволюцию взглядов на влияние РЭ на течение рака легкого, помогая сформировать и обосновать современные позиции в этом вопросе. Глава написана хорошим языком, читается с интересом, так как полноценно и концентрированно отражает взгляды не только клинических онкологов, но и биологов. Представленные данные и проведенный анализ свидетельствует о глубоком понимании автором этой проблемы. Замечаний по главе нет.

В главе 2 материалы и методы автор отмечает, что за анализируемый период с 2009 по 2016 годы, в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина было оперировано 176 по поводу рака легкого, у которых выполнен забор биопсийного хирургического материала. Из этих пациентов исключены больные не прожившие один год после операции, оперированные нерадикально, с неопределенным уровнем экспрессии α и β РЭ. Основная группа для исследования составила 114 пациентов. Очевидно, что эти цифры отражают популяционную частоту встречаемости экспрессии РЭ при раке легкого и могут объективно оценить влияние рецепторов на течение заболевания. Следует отметить, что длительность наблюдения желательно было продлить до двух лет, с учетом периода проведения исследования, а также возможности диагностики более позднего рецидива болезни, спустя один год.

Для оценки влияния экспрессии рецепторов эстрогенов на рак легкого автор делит пациентов на 2 группы: высокий уровень экспрессии и низкий уровень экспрессии. Распределяя больных на эти группы, автор использовал метод «медианы», который позволил распределить на равнозначные группы по количеству больных. И это позволило объективно проанализировать влияние экспрессии рецепторов на течение заболевания. Следует отметить, что в литературе приводится анализ с учетом наличия или отсутствия рецепторов в опухолевой ткани, но никак не освещается влияние на прогноз в зависимости от уровня этой экспрессии. Также является интересным и метод определения уровня экспрессии РЭ - иммунофлуоресцентный анализ экспрессии рецепторов эстрогенов с помощью проточной цитофлуориметрии. Метод является

количественным и учитывает возможную гетерогенность опухоли, тогда как иммуногистохимический анализ, используемый в подавляющем большинстве исследований, не может отражать истинную экспрессию РЭ опухоли, что подробно написано в разделе 2.5 «Преимущества иммунофлуоресцентного метода, ассоциированный с проточной цитофлуориметрией» и отражает детальное изучение автором этого вопроса.

С интересом читается раздел 2.12 «Характеристика больных с учетом экспрессии рецепторов эстрогенов», где автор подробно анализирует пациентов с учетом экспрессии каждого из рецепторов (α и β РЭ) и основными клинико-морфологическими характеристиками заболевания.

Важным разделом является и 2.16. «Характеристика больных в зависимости от проведения адъювантного лечения», где подробно представлены данные по адъювантной терапии в послеоперационном периоде. Раздел интересен с точки зрения объективности проведения анализа, вероятности влияния адъювантного лечения на отдаленные результаты в группе высокого и низкого уровня экспрессии РЭ.

Представлены соответствующие таблицы, из которых явствует насколько автор скрупулезно подошел к формированию сравниваемых групп (высокого и низкого уровня экспрессии РЭ), что подтверждено статистическим анализом – в сравниваемых группах автор не получил статистически значимых различий, что справедливо позволило автору провести корректный анализ изучаемого материала.

Замечаний по этой главе нет.

В **Главе 3** автор описывает и анализирует отдаленные результаты хирургического лечения рака легкого. Глава начинается с описания и анализа безрецидивной и общей выживаемости всех 114 пациентов. Далее представлен анализ в зависимости от уровня экспрессии α РЭ и β РЭ. Затем автор подробно анализирует выживаемость у больных в зависимости от пола, распространенности процесса, морфологической формы опухоли сравнивая группы высокого и низкого уровня экспрессии как α , так и β РЭ.

Наиболее многочисленная в настоящем исследовании группа мужчин (94) разбивается в зависимости морфологической формы на пациентов с аденокарциномой и пациентов с плоскоклеточным раком легкого. Мужчины с плоскоклеточным раком легкого разделяются еще и в зависимости от распространенности процесса: на мужчин с плоскоклеточным локальным раком легкого и мужчин с плоскоклеточным местно-распространенным раком легкого. Интересным было бы представить анализ отдаленных результатов лечения у женщин в зависимости от гистологической формы опухоли, распространенности процесса (формирование групп с учетом всех этих факторов). Однако учитывая малое количество пациенток (20) в исследовании, данный анализ не может считаться объективным.

В качестве пожелания: учитывая, что эстрогены и их рецепторы в большей степени присущи женскому организму, интересно влияния уровня экспрессии именно у этой когорты пациентов. Поэтому продолжение дальнейшей работы - сбор материал у женщин и определение экспрессии РЭ – является актуальным для понимания влияния уровня экспрессии РЭ в этой когорте пациентов. Это пожелание не является принципиальным, а может быть одним из направлений для дальнейших исследований по данной тематике.

Замечаний по главе нет.

В **главе 4** автор обсуждает собственные результаты, сравнивая их данными литературы. Указывается, что в подавляющем большинстве работ для определения экспрессии РЭ используется иммуногистохимический метод, который автор в своей работе не без основания считает не вполне объективным, не позволяющим количественно оценить экспрессию рецепторов в опухоли. Также подчеркивается тот факт, что большинство исследователей сравнивают пациентов, опухоли которых экспрессируют РЭ, с теми, в чьих опухолях отсутствует экспрессия. В работе же у подавляющего большинства пациентов (99%) определяется экспрессия β РЭ. Очевидно, что у зависимости от уровня экспрессии биологические свойства опухоли могут быть различными. Для оценки отдаленных результатов автор пользуется методом «медианы», что позволяет, на

мой взгляд, объективно разделить больных, у которых определяется экспрессия РЭ, на сравнимые группы. Глава читается с интересом, написана просто для понимания не только работы, но и данной проблемы в онкологии.

Из замечаний следует отметить высокую целесообразность проведение этапного моно- и многофакторного анализа для валидации истинной значимости определения рецепторов эстрогенов на течение и прогноз рака легкого. Других замечаний по главе нет.

В заключении автор вкратце излагает основные положения своей работы и формулирует основополагающее заключение – выделение групп пациентов, у которых влияние β РЭ очевидно (получены достоверные различия в выживаемости между пациентами высокого и низкого уровня экспрессии β РЭ), следовательно, доказана маркерная значимость рецепторов при раке легкого. Также высказана положение о том, что высокий уровень экспрессии β РЭ может рассматриваться как потенциальная мишень для проведения антиэстрогеновой терапии. Выявлена прогностическая роль α РЭ у пациентов с низким уровнем экспрессии β РЭ.

Сформулированные **выводы** полностью отражают содержание работы, цель и задачи исследования.

Принципиальных замечаний по содержанию и оформлению работы нет.

Автореферат достаточно полно отражает содержание диссертации.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, их достоверность и новизна

Диссертационная работа обладает высокой научно-практической значимостью, может быть использована в клинической онкологии. Доказана прогностическая роль β РЭ у пациентов с местно-распространенным процессом, у мужчин с плоскоклеточным местно-распространенным процессом, также выявлена прогностическая роль α РЭ у пациентов с низким уровнем экспрессии β РЭ. Высказана мысль о выявлении новой потенциальной мишени для антиэстрогеновой терапии.

Диссертационная работа является важным научным исследованием. Автор внес большой вклад в прогнозирование течения РЛ и обнаружил новую потенциальную мишень для проведения антиэстрогеновой терапии у этой крайне тяжелой категории больных.

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Новикова Дмитрия Владимировича «Экспрессия α и β рецепторов эстрогенов как фактор прогноза у радикально оперированных больных с немелкоклеточным раком легкого» является научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненного автором анализа осуществлено решение актуальной научной и практической задачи онкологии: прогнозирование течения рака легкого, также обнаружение новой мишени для адъювантного лечения.

По актуальности проблемы, достаточному объему исследований, современному методологическому и техническому уровню, принципиальной новизне результатов и их высокой научно-практической значимости, работа соответствует п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней» №842 от 24 сентября 2013 года (в редакции постановления Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 года №335 и от 2 августа 2016 года №748), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология.

Заместитель главного врача
по онкологии и хирургии
государственного бюджетного
учреждения здравоохранения
города Москвы «Городская клиническая больница №40

Департамента здравоохранения города Москвы»,
доктор медицинских наук, профессор



М.Д. Тер-Ованесов

05.11.2018

Подпись д.м.н., профессора Тер-Ованесова Михаила Дмитриевича
«ЗАВЕРЯЮ»

Начальник отдела кадров
государственного бюджетного
учреждения здравоохранения
города Москвы «Городская клиническая больница №40
Департамента здравоохранения города Москвы»



С.А. Елизарова

Почтовый адрес: 129301, г. Москва, ул. Касаткина, д. 7; тел. +7 (495) 683-80-84.
termd@yandex.ru