

**Отзыв на автореферат диссертационной работы Новикова Дмитрия Владимировича на тему «Экспрессия  $\alpha$  и  $\beta$  рецепторов эстрогенов как фактор прогноза у радикально оперированных больных с немелкоклеточным раком легкого», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности**

**14.01.12 - онкология.**

Рак легкого – одна из самых агрессивных опухолей, до 85% заболевание представлено немелкоклеточным раком легкого. Заболевание занимает лидирующие позиции по причинам смертности от онкологических заболеваний. Основным наиболее радикальным воздействием на опухоль является операция, которая в настоящий момент все чаще применяется в составе комбинированного лечения. Но результаты лечения остаются не удовлетворительными, что постоянно подталкивает ученых к поиску новых подходов к лечению.

В литературе уже долгое время обсуждается вопрос о влиянии рецепторов эстрогенов на прогноз немелкоклеточного рака легкого. Также все чаще появляются статьи о сравнительной оценке выживаемости пациентов при одинаковой схеме адъювантного лечения, но с разным уровнем экспрессии РЭ. Таким образом, показано не только влияние РЭ на прогноз, но и демонстрируется эффективность схем химиотерапии в зависимости от уровня экспрессии РЭ.

Но данные представленные в многочисленных публикациях очень сильно отличаются по результатам, зачастую выводы разных авторов по одному и тому же вопросу могут быть прямо противоположными. К примеру, альфа РЭ по мнению одних исследований является положительным прогностическим фактором, другие не находят его маркерной роли, а третьи приходят к выводу, что экспрессия альфа РЭ характеризует худший прогноз у больных раком легкого.

Очень интересным представляется описанная в работе Новикова Д.В. корреляция коэкспрессии обоих рецепторов и связь с выживаемостью больных раком легкого, что не представлено в литературе. И данный вопрос впервые описан автором.

Такое большое многообразие противоречивых результатов может быть связано с методиками, которые использованы для определения (иммуногистохимический метод). Поэтому диссертационная работа Новикова Д.В., в которой использован

количественный метод определения уровня экспрессии РЭ (иммунофлюорисцентный метод, ассоциированный с проточной цитофлуориметрией), позволяет объективно проанализировать экспрессию опухоли и понять ее влияние на прогноз рака легкого. Также полученные результаты можно использовать для разработки нового подхода в адъювантном лечении, рассматривая высокий уровень экспрессии бета рецепторов как потенциальную мишень для антиэстрогеновых препаратов.

Диссертационная работа Новикова Д.В., посвященная прогностической роли РЭ, в которую вошли 114 больных с определенным рецепторным статусом, обнаруживает маркерную ценность бета РЭ у определенной когорты больных и представляется своевременной и актуальной.

Автореферат имеет традиционную структуру, изложен на 26 страницах, включает в себя общую характеристику работы, разделы «Материалы и методы исследования», «Результаты исследования и их обсуждение», выводы, список научных работ, опубликованных по теме диссертации, содержит 7 таблиц, 2 диаграммы и 14 рисунков.

Целью исследования явилось определение прогностической значимости уровня экспрессии  $\alpha$  и  $\beta$  рецепторов эстрогенов в ткани немелкоклеточного рака легкого у радикально оперированных больных, как основы для последующей разработки тактики лечения антиэстрогенами.

В разделе, посвященном описанию материалов и методов исследования, приводится общая характеристика материала, в которую вошли 114 пациентов, оперированных по поводу немелкоклеточного рака легкого, пережившие год после операции, с определенным уровнем экспрессии РЭ в период с 2009 по 2016 года.

В работе показано влияние  $\beta$  РЭ у определенных групп пациентов на безрецидивную и общую выживаемость. Также выявлена маркерная роль и  $\alpha$  РЭ при коэкспрессии РЭ.

Выводы, представленные в автореферате диссертации, полностью соответствуют задачам исследования.

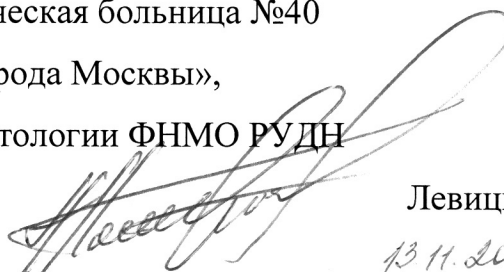
Принципиальных замечаний к работе нет. Автореферат и печатные работы соискателя (из них 2 статьи в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК РФ) полностью отражают содержание диссертации. Полученные результаты достоверны,

научные положения и выводы обоснованы.

### Заключение

Диссертация Новикова Д.В. является законченной научно-квалификационной работой. По актуальности проблемы, уровню и объему проведенного исследования, новизне полученных результатов и их практической значимости диссертационная работа Новикова Д.В. полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013 г. (в редакции постановлений Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 г. № 335, от 02 августа 2016 г. № 748, от 29 мая 2017 г. № 650, от 28 августа 2017 г. № 1024 и от 01 октября 2018 г. № 1168), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 — онкология.

Заведующий 5-м онкологическим отделением  
Государственного бюджетного учреждения здравоохранения  
города Москвы «Городская клиническая больница №40  
Департамента здравоохранения города Москвы»,  
Доцент кафедры онкологии и гематологии ФНМО РУДН  
Кандидат медицинских наук



Левицкий А.В.

13.11.2019

Подпись к.м.н. Левицкого А.В. «ЗАВЕРЯЮ»

Заместитель Главного врача по кадрам

ГБУЗ ГКБ № 40 ДЗ г. Москвы



Елизарова С.А.

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения  
города Москвы «Городская клиническая больница №40  
Департамента здравоохранения города Москвы»

129301, Москва, ул. Касаткина, д. 7

levdr80@yandex.ru

## О Т З Ы В

на автореферат диссертации Новикова Дмитрия Владимировича на тему:  
**«ЭКСПРЕССИЯ  $\alpha$  И  $\beta$  РЕЦЕПТОРОВ ЭСТРОГЕНОВ КАК ФАКТОР ПРОГНОЗА У РАДИКАЛЬНО ОПЕРИРОВАННЫХ БОЛЬНЫХ С НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ЛЕГКОГО»,**  
представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук  
по специальности - 14.01.12 Онкология.

Рак легкого в структуре, как заболеваемости, так и смертности мужского населения Российской Федерации от злокачественных новообразований занимает первое место. За последнее десятилетие (2007-2017 гг.) отмечается некоторое снижение стандартизованных показателей заболеваемости раком легкого: 25,73%% в 2007 и 24,11%% в 2017 г. и показателей смертности от рака легкого: 23,05%% в 2007г. и 19,13%% в 2017гг. Число случаев заболеваний и число умерших от рака легкого в 2017 году составило значительные цифры, соответственно – 62175 и 50186 случаев. Становится очевидным, что поиск новых и более эффективных методов диагностики и лечения злокачественных опухолей легкого является одной из наиболее **актуальных научных задач** клинической онкологии.

**Научная новизна.** В диссертации Новикова Д.В. «Экспрессия  $\alpha$  и  $\beta$  рецепторов эстрогенов как фактор прогноза у радикально оперированных больных с немелкоклеточным раком легкого» с использованием иммунофлуоресцентного метода, сопряженного с проточной цитофлуориметрией, изучалась экспрессия  $\alpha$  и  $\beta$  рецепторов эстрогенов. Примененный иммунофлуоресцентный метод был разработан и запатентован в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. При этом **впервые** на большом клиническом материале проведена количественная оценка показателей экспрессии и коэкспрессии  $\alpha$  и  $\beta$  рецепторов эстрогенов в ткани немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ). **Впервые** исследована корреляция параметров экспрессии и коэкспрессии  $\alpha$  и  $\beta$  рецепторов эстрогенов в ткани НМРЛ, оперированных больных, как с клинико-морфологическими характеристиками заболевания, включающими распространенность злокачественной опухоли, ее гистологическое строение и дифференцировку опухоли, пол, возраст пациента и статус курения, так и с продолжительностью безрецидивного течения болезни и выживаемостью пациентов. **Впервые** определена значимость важнейших клеточных мишеней –  $\alpha$  и  $\beta$  рецепторов эстрогенов как факторов прогноза у больных, радикально оперированных по поводу немелкоклеточного рака легкого, с точки зрения течения болезни и обоснования целесообразности проведения адъювантной антиэстрогеновой терапии.

**Практическая значимость** выполненного диссертационного исследования заключается в том, что количественная оценка показателей экспрессии и коэкспрессии рецепторов эстрогенов разных типов –  $\alpha$  и  $\beta$  в ткани немелкоклеточного рака легкого расширила спектр молекулярно-биологических характеристик НМРЛ, что позволяет уточнить выбор метода лекарственного лечения этой патологии в части применения антиэстрогеновой терапии, как адъювантного лечения НМРЛ.

Диссертационное исследование выполнено на большом материале, включавшего 352 образца опухоли от 176 больных НМРЛ, которым выполнены радикальные резекции легких в объеме лоб-, билоб- и пневмонэктомии в период с 2009 по 2015гг. в НИИ клинической онкологии им. Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. В работе использовали методику приготовления одноклеточных суспензий из нативных хирургических образцов НМРЛ, разработанную и запатентованную в лаборатории медицинской химии НИИ



ЭДИТО ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Экспрессию  $\alpha$  и  $\beta$  рецепторов эстрогенов оценивали с помощью количественного иммунофлуоресцентного метода с применением проточной цитофлуориметрии (проточный цитофлуориметр Navios, Beckman Coulter). Контроль активности антител и корректности полученных результатов проводили при оценке экспрессии  $\alpha$  и  $\beta$  рецепторов эстрогенов в клетках референсной культуры клеток рака молочной железы человека линии MCF7 при проведении каждого анализа.

Для верификации прогностической значимости уровня экспрессии  $\alpha$  и  $\beta$  рецепторов эстрогенов в ткани НМРЛ у радикально оперированных больных, как возможной основы для последующей разработки тактики лечения с включением антиэстрогенов, были определены количественные показатели экспрессии и коэкспрессии  $\alpha$  и  $\beta$  рецепторов эстрогенов в ткани НМРЛ с помощью иммунофлуоресцентного метода, ассоциированного с проточной цитофлуориметрией, исследована корреляция количественных параметров экспрессии и коэкспрессии  $\alpha$  и  $\beta$  рецепторов эстрогенов с клинико-морфологическими характеристиками заболевания (распространенность процесса, гистологический тип и дифференцировка опухоли, пол, возраст пациента и др.), оценена продолжительность безрецидивного периода, а также 3- и 5-летняя общая выживаемость радикально оперированных больных НМРЛ и целесообразность проведения антиэстрогеновой терапии и определена значимость уровня экспрессии рецепторов эстрогенов в ткани НМРЛ как фактора прогноза у радикально оперированных больных.

В результате проведенного исследования было установлено, что рецепторы эстрогенов (РЭ)  $\alpha$  и  $\beta$  являются одной из биологических характеристик НМРЛ. Частота РЭ  $\beta$  составляет 99,0%, а РЭ  $\alpha$  73,7%, их коэкспрессия 73,7% соответственно. Уровень экспрессии РЭ  $\alpha$  в опухолевой ткани варьирует от 0% до 58%, а РЭ  $\beta$  от 0% до 79%. Уровень экспрессии РЭ  $\alpha$  и  $\beta$  самостоятельно не коррелирует с полом, возрастом, статусом курения, степенью дифференцировки, морфологической формой и распространенностью опухоли. РЭ  $\beta$  может быть использован в качестве прогностического маркера у радикально оперированных мужчин с местно-распространенным плоскоклеточным раком легкого. Низкий уровень экспрессии характеризует лучшую, высокий - худшую выживаемость: 3-летняя выживаемость больных составила 80,0% и 53,0%, а 5-летняя — 65,0% и 31,0% соответственно. Высокий уровень экспрессии РЭ  $\beta$  у мужчин с плоскоклеточным местно-распространенным раком легкого может рассматриваться как потенциальная мишень для антиэстрогеновой терапии. РЭ  $\beta$  также может быть использован в качестве прогностического маркера у радикально оперированных больных с аденокарциномой легкого. Низкий уровень его экспрессии (по сравнению с высоким) характеризует лучшую 5-летнюю выживаемость 43,0% и 15,0% соответственно и, в последнем случае, может рассматриваться как потенциальная мишень для антиэстрогеновой терапии. Уровень экспрессии РЭ  $\alpha$  у больных самостоятельно без учета РЭ  $\beta$  не влияет на прогноз течения болезни у радикально оперированных, так как достоверных различий выживаемости больных ни в одной из групп сравнения не получено. В рамках коэкспрессии у пациентов с низким уровнем экспрессии РЭ  $\beta$  в сочетании с высоким уровнем экспрессии РЭ  $\alpha$ , возможно прогнозировать лучшую выживаемость (показатели 3-летней составили 96,3%, а 5-летней - 84,3%) по сравнению с больными, у которых оба рецептора показали низкий уровень экспрессии (77,0% и 50,6%, соответственно) и по сравнению с пациентами, у которых оба рецептора показали высокий уровень экспрессии (56,0% и 43,3%, соответственно).

По результатам проведенного исследования автором опубликовано 2 научные работы в изданиях, рецензируемых ВАК Минобрнауки России, которые полностью отражают полученные результаты.

Таким образом, насколько можно судить по автореферату - диссертационная работа Новикова Д.В. на тему: «Экспрессия  $\alpha$  и  $\beta$  рецепторов эстрогенов как фактор прогноза у радикально оперированных больных с немелкоклеточным раком легкого», выполненная по руководством доктора медицинских наук, профессора Полоцкого Б.Е. и доктора биологических наук, профессора Богуш Т.А., и представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является законченной, самостоятельно выполненной научно-квалификационной работой, которая содержит новое решение актуальной задачи клинической онкологии - повышения эффективности лечения и улучшения прогноза немелкоклеточного рака легкого на основании исследования экспрессии  $\alpha$  и  $\beta$  рецепторов эстрогенов после радикальных операций. По своей новизне, научной и практической ценности полученных результатов диссертация соответствует п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года №842 (в редакции постановлений Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 года № 335 и от 02 августа 2016 года №748), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 онкология.

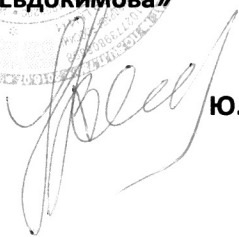
**Заведующий кафедрой онкологии  
Факультета дополнительного профессионального  
образования ФГБОУ ВО «Московский государственный  
медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова»  
Министерства здравоохранения России,  
заслуженный деятель науки,  
доктор медицинских наук, профессор**

Подпись профессора Сельчука В.Ю. **з а в е р я ю**,

**Ученый секретарь  
ФГБОУ ВО «Московский государственный  
медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова»  
Министерства здравоохранения России,  
заслуженный врач Российской Федерации,  
доктор медицинских наук, профессор**

**В.Ю. Сельчук**

11.11.19

**Ю.А. Васюк**

Адрес: 127473, г. Москва, ул. Делегатская, д.20, стр.1  
Тел. +7(495)-609-6700  
E-mail: msmsu@msmsu.ru