

ОТЗЫВ

официального оппонента – заведующего лабораторией абдоминальной онкопатологии государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им.Н.Н.Александрова», доктора медицинских наук, профессора Шмака Андрея Ивановича на диссертационную работу Гапеенко Виталия Васильевича «Прогнозирование индивидуальной выживаемости пациентов с немелкоклеточным раком легкого I–III стадий после хирургического и комбинированного лечения», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология

Соответствие диссертации специальности и отрасли науки, по которым она представлена к защите

Диссертационная работа «Прогнозирование индивидуальной выживаемости пациентов с немелкоклеточным раком легкого I–III стадий после хирургического и комбинированного лечения», выполненная Гапеенко В.В., посвящена разработке нового метода прогнозирования выживаемости пациентов на основании различных клинических, морфологических и лабораторных показателей, расчета их прогностической значимости и определения доли каждого прогностического фактора в общей выживаемости пациента.

Автором диссертации доказана эффективность предлагаемого метода прогнозирования индивидуальной выживаемости пациентов с немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ), а также возможность использования полученных диссертационных данных в клинической онкологии.

Диссертационная работа, представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, по целям, задачам, научной новизне, положениям, а также полученным результатам исследования соответствует отрасли медицинской науки и специальности 14.01.12 – онкология.

Актуальность темы диссертации

Рак легких из года в год не теряет своей актуальности по нескольким причинам. Во-первых, это онкологическое заболевание является самым частым не только в Республике Беларусь, но и во всем мире. Во-вторых, рак легких имеет тенденцию к «омоложению». В-третьих, ранняя диагностика заболевания затруднена ввиду отсутствия клинических проявлений на ранних стадиях. В результате рак легких часто выявляется на распространенных стадиях заболевания, отдаленные результаты хирургического и комбинированного лечения остаются неудовлетворительными.

Основным гистологическим вариантом злокачественного поражения легких в 84% случаев является НМРЛ.

До сих пор остается неясным вопрос о прогностической мощности множества различных факторов. В исследованиях, как правило, в качестве предикторов выживаемости используются хорошо воспроизводимые характеристики опухоли (Т, N, гистологический тип, инвазия анатомических структур) и пациента (возраст, пол). Однако исследований с использованием множества прогностических факторов в настоящее время нет.

Учитывая все вышеизложенное, становится ясно, что тема диссертационного исследования, выполненного Гапеенко В.В. не только актуальна, но и крайне важна в научном и практическом плане, так как позволяет комплексно подойти к прогнозированию выживаемости пациентов.

Цель научной работы – повысить эффективность прогнозирования отдаленных результатов хирургического и комбинированного лечения пациентов с НМРЛ I–III стадии путем разработки нового метода индивидуального прогноза выживаемости.

Исходя из цели исследования, автор сформулировал задачи:

1. Выявить прогностическую значимость клинических, морфологических и лабораторных показателей в отношении выживаемости пациентов с НМРЛ I–III стадий после радикального лечения.
2. Определить характер зависимости функции риска у пациентов с НМРЛ после хирургического и комбинированного лечения от основных прогностических факторов, используя регрессионный анализ пропорциональных рисков Кокса.
3. Разработать прогностическую модель для расчета выживаемости пациентов после радикального лечения и провести проверку точности прогноза с использованием модели на тестовой выборке.
4. Построить номограмму для индивидуального прогнозирования выживаемости пациентов с НМРЛ I–III стадии.

Степень новизны результатов, полученных в диссертации, и научных положений, выносимых на защиту

Для полученных автором данных проведенного исследования характерна новизна и возможность их использования в любой онкологической клинике, что позволяет прогнозировать ближайшие и отдаленные результаты лечения рака легкого I–III стадии и определять тактику лечения с целью улучшения ближайших и отдаленных результатов.

В своей диссертационной работе Гапеенко Виталий Васильевич:

- разработал прогностическую модель, которая оценивает относительный риск смерти у пациентов, которым выполнено хирургическое вмешательство по поводу НМРЛ. Изучено взаимное влияние главных предикторов – размера опухоли и поражения регионарных лимфоузлов на выживаемость пациентов.
- автором установлена зависимость ln относительного риска от размера опухоли.

– выполнено моделирование зависимости относительного риска от основных прогностических факторов, в результате которого установлено, что поражение лимфоузлов средостения не зависит от размера опухоли. Вовлечение медиастинальных лимфоузлов является главным предиктором неблагоприятного прогноза.

– с учетом проведенного анализа разработана номограмма для прогнозирования индивидуальной выживаемости радикально оперированных пациентов с НМРЛ I–III стадий.

В результате проведенного научного анализа автором Гапеенко В.В. вынесено на защиту 4 научных положения, имеющих высокую степень научной и практической новизны:

1. У радикально оперированных пациентов с НМРЛ I–III стадии зависимость риска смерти от размера опухоли в модели Кокса не является линейной: риск возрастает с увеличением размера опухоли до 4 см, после чего интенсивность его прироста уменьшается. Логарифмическая модель лучше отражает влияние размера на выживаемость по сравнению с исходной шкалой ($R^2_{\log} = 0,09$ и $R^2_{\text{исх.}} = 0,07$).

При метастатическом поражении регионарных ЛУ (N1-2) выживаемость пациентов практически не зависит от размера опухоли, но зависит от количества пораженных групп лимфатических узлов. Переопределение прогностических факторов N1 и N2 с учетом такого поражения повышает прогностическую точность модели.

2. Возраст радикально оперированных пациентов в модели Кокса имеет U-образную форму связи с выживаемостью: риск смерти высокий в молодом возрасте, снижается к 54 годам и после увеличивается с возрастом. Трансформации шкалы возраста в виде $\ln(\text{возраст}-54)$, если возраст > 54 , или $\ln(54-\text{возраст})$, если возраст ≤ 54 , подтверждает прогностическую значимость фактора в модели с учетом таких прогностических факторов, как РО, наличие инвазии и метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов (N0-2) ($\beta = 0,1702$; $p = 0,0092$).

3. Разработана прогностическая модель выживаемости радикально оперированных пациентов с НМРЛ I–III стадии, которая включает 8 предикторов: размер опухоли, поражение внутригрудных, медиастинальных лимфатических узлов в виде конгломерата, инвазию опухоли в грудную стенку, возраст, ателектаз доли и более, дыхательную недостаточность II–III степени, тяжелые послеоперационные осложнения и взаимодействие (произведение) размера опухоли и поражения регионарных лимфатических узлов.

Модель обладает хорошей дискриминационной способностью: 5-летняя выживаемость в группе с благоприятным прогнозом составила $71,7 \pm 4,9\%$, промежуточным прогнозом – $37,8 \pm 3,8\%$, неблагоприятным прогнозом – $11,2 \pm 3,3\%$ ($p < 0,000001$). При проверке прогностической эффективности модели на тестовой выборке C-индекс модели составил 0,7, а обобщенный показатель (AUC) соответствия выживаемости прогностическому индексу модели – 0,8,

что подтверждает точность прогноза.

4. Разработанная прогностическая модель представлена в виде номограммы для индивидуального прогнозирования 3- и 5-летней выживаемости позволяет получить предсказанные оценки выживаемости в диапазоне от 1% до 90%, что превосходит возможности существующих прогностических классификаций при операбельном НМРЛ. Прогнозируемые оценки 3- и 5-летней выживаемости точны и практически совпадают с наблюдаемыми оценками выживаемости по Каплану-Мейеру.

Обоснованность и достоверность выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Научные данные, полученные в ходе исследования, являются достоверными, основанные на анализе большого клинического материала, современных методов математической и статистической обработки, которые соответствуют поставленной цели и задачам диссертационного исследования.

Объектом данного исследования послужил анализ историй болезни 697 радикально оперированных пациентов с НМРЛ I–III стадии.

Статистический анализ полученных данных выполнен в соответствии с требованиями к проведению медико-биологических исследований. Диссертант в работе использовал большое количество современных тестов. Проверка на соответствие нормальному распределению Гаусса проводилось с использованием теста Шапиро-Уилка. Для проверки нулевой гипотезы в случае нормального распределения был использован t-критерий Стьюдента, для параметров, не соответствующих нормальному распределению – U тест Манна-Уитни. Расчет выживаемости проводился методом Каплана-Майера, а сравнение выживаемости в различных группах – по методу с использованием log-rank теста. Факторы прогноза исследовались с помощью регрессионной модели пропорциональных рисков Кокса. Для определения прогностических факторов был использован алгоритм пошагового отбора stepwise.

Статистическая обработка осуществлялась с использованием программного обеспечения Visual FoxPro v.7, R v.4.2.3 с использованием пакетов «survival», «rms», «bootstrap», «survivalROC» и Stata/MP 13.0 for Windows (32 bit) с адо-файлом «stcoxgrp». Математическое обеспечение диссертационной работы соответствует всем самым современным требованиям доказательной медицины.

Выводы и рекомендации для практического здравоохранения отвечают поставленным задачам и четко отражают все наиболее значимые результаты, полученные в ходе проведенного исследования.

Участие автора в выполнении диссертационной работы состояло в обосновании темы, целей, задач и методологии исследования совместно с научным руководителем В.П. Курчиным, участии в ведении и выполнении хирургических вмешательств 35% пациентов, включенных в исследование, подготовке публикаций по теме диссертации, обработке документации и

создании компьютерной базы данных, статистической обработке, анализе и интерпретации полученных результатов, в подготовке инструкции по применению, изложении полученных результатов в виде диссертационной работы. Диссертант выступал с докладами по теме работы на симпозиумах, конференциях и конгрессах.

Научная, практическая, экономическая и социальная значимость результатов диссертации

Научные результаты диссертационного исследования были получены в ходе инициативной научно-исследовательской работы «Разработать и внедрить алгоритм дифференциальной диагностики диссеминированных поражений легких, оценить эффективность комплексного лечения пациентов с немелкоклеточным раком легкого IIIA (N2) стадии с неоадьювантной и адьювантной химиотерапией, определить факторы прогноза выживаемости при немелкоклеточном раке легкого I–IIIA стадии после хирургического и комплексного лечения», № государственной регистрации 20200381, дата регистрации 25.03.2020, которая проведена в государственном учреждении «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова» с 03.01.2020 по 31.12.2020 г.

В основе научной и практической значимости данного исследования лежит разработанная инструкция по применению «Метод индивидуального прогнозирования выживаемости пациентов с немелкоклеточным раком легкого I–IIIA стадии при хирургическом и комбинированном лечении», утвержденная Министерством здравоохранения Республики Беларусь, регистрационный номер № 184–1220, дата регистрации 31.03.2021 г. Данная инструкция рекомендована к использованию в онкологических учреждениях здравоохранения Беларуси и уже внедрена в 4 из них.

Социальная значимость научной диссертационной работы заключается в индивидуальном подходе к лечению пациентов, страдающих НМРЛ, с учетом прогностических факторов, которые позволяют прогнозировать ближайшие и отдаленные результаты лечения, а также адаптировать протокол лечения, что позволит избежать ятрогенных осложнений и снижения качества жизни.

Экономическая значимость выполненной работы заключается в следующем: при учете индивидуального прогноза пациентов с НМРЛ в выборе лечебной тактики снижаются затраты здравоохранения на лечение ятрогенных осложнений и реабилитацию пациентов с неблагоприятным прогнозом.

Опубликованность результатов диссертации в научной печати

В ходе выполнения диссертационной работы автором опубликовано 13 научных работ: в рецензируемых журналах – 5 статей, тезисов докладов – 7 статей, инструкция по применению – 1. Общий объем опубликованных статей – 2,15 авторских листа.

Соответствие оформления диссертации требованиям ВАК

Диссертационная работа оформлена в классическом варианте в соответствии с требованиями ВАК Республики Беларусь и состоит из введения, общей характеристики работы, аналитического обзора литературы, главы «Материалы и методы», двух глав собственных исследований, заключения, состоящего из основных научных результатов диссертации и рекомендаций по практическому использованию полученных автором данных, списка литературы (содержит 252 источника). Работа иллюстрирована 26 таблицами и 61 рисунком, содержит 13 публикаций автора.

Во введении автор дает краткую характеристику актуальности проблемы, эпидемиологическим показателям рака легкого, указывая, что показатель одногодичной летальности составляет 48,7%. Это обусловлено тем, что только у 20–30% пациентов возможно радикальное хирургическое лечение, а 35,2% впервые выявленных диагностируются сразу в IV стадии заболевания. 5-летняя популяционная выживаемость при раке легкого составляет 20,3%. Автор подчеркивает, что крупные исследования, выполненные в онкологических центрах мира, имеют противоречивые данные. В настоящее время нет верного и полного метода индивидуального прогнозирования. Общая характеристика работы написана согласно требованиям ВАК, учтены все необходимые пункты. Разделы имеют краткое и четкое содержание.

Аналитический обзор литературы содержит полную, современную информацию за последние 10 лет и изложен на 25 страницах. Основная часть обзора посвящена описанию различных прогностических факторов, которые оказывают влияние на выживаемость пациентов с НМРЛ. Приводится анализ существующих в мире прогностических моделей по данной теме.

В результате аналитического обзора автор делает вывод, что подавляющее большинство моделей, которые не учитывают количественные предикторы, рассчитаны на определение группового прогноза путем выделения пациентов в две и более группы с различной вероятностью выживания после хирургического лечения. Вместе с тем, автор отмечает, что включение в модель количественных предикторов в виде номограммы позволяет определять более точный индивидуальный прогноз пациентов.

В главе «Материалы и методы» указано количество пациентов, включенных в исследование, которые лечились в РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова и критерии их отбора. Перечислены методы обследования. В исследование были включены пациенты I–III стадии НМРЛ, которые с помощью случайных чисел разбивались на 2 выборки: обучающую (использовалась для отбора ПФ и построения модели выживаемости) и тестовую (использовалась для оценки прогностической способности созданной модели). Проведен детальный анализ основных прогностических факторов – гистотип и размер опухоли, степень вовлечения в процесс регионарных лимфоузлов, объем выполненных операций. Автор использовал большое количество современных

математических тестов, которые позволили обосновать полученные результаты и подтвердить их значимость.

3-я глава диссертационной работы посвящена полученным результатам однофакторного анализа по Каплану-Мейеру. В результате анализа определены 14 прогностических показателей, влияющих на ближайшие и отдаленные показатели выживаемости пациентов с НМРЛ I–III стадии, перенесшим хирургическое или комбинированное лечение. Определены следующие прогностические показатели: возраст пациентов, пол, ростовой индекс, СОЭ; содержание гемоглобина, размер и инвазия опухоли в смежные анатомические структуры, наличие ателектаза не менее доли, метастатическое поражение внутригрудных регионарных лимфоузлов, медиастинальных лимфоузлов в виде конгломерата, объем оперативного вмешательства, наличие дыхательной недостаточности II–III ст., послеоперационные осложнения.

4-я глава. С учетом установленных основных прогностических факторов выполнено их моделирование. Применение модели Кокса показало, что логарифм относительного риска смерти линейно возрастает с увеличением размера опухоли до 4 см, снижается в диапазоне с 4 до 6 см и отмечает повторное незначительное увеличение при дальнейшем увеличении размера опухоли более 6 см.

В результате проведенного исследования также установлено, что неблагоприятным прогностическим фактором является метастатическое поражение регионарных метастатических лимфоузлов. Гендерные различия пациентов не являются независимым предиктором выживаемости.

5-я глава. Для прогнозирования выживаемости пациентов разработана и апробирована многомерная модель пропорциональных рисков Кокса в виде номограммы. В данной модели использовано 8 независимых предикторов в качестве переменных (регрессионные коэффициенты β $p < 0,05$). Применение данной модели на тестовой и обучающей выборках показало ее эффективность и прогностическую мощь, а также возможность точного установления показателей 3- и 5-летней выживаемости. Полученные результаты 5-летней выживаемости статистически значимо лучше согласуются с наблюдаемой выживаемостью по критерию С-индекса при сравнении с 5-летней выживаемостью по стадиям в соответствии с классификацией TNM.

В заключении имеются 4 вывода, основанные на результатах научного исследования, которые являются следствием поставленных целей и задач диссертационной работы. Рекомендации по практическому применению основаны на финальных результатах научного исследования, подтвержденных на тестовой и обучающей выборках, которые позволяют не только прогнозировать отдаленные результаты лечения, но и индивидуализировать тактику лечения.

Диссертация написана доступным для понимания литературным языком, что обеспечивает восприятие сложного научного материала, содержит 26 информативных таблиц, 61 рисунок, которые хорошо дополняют текст.

Автореферат диссертации по своему содержанию полностью соответствует содержанию выполненной работы.

В целом диссертация Гапеенко В.В. является научным исследованием, отличающимся большой практической значимостью. В ней представлен новый метод прогнозирования выживаемости пациентов. Работа будет полезна врачам-онкологам, научным сотрудникам и преподавателям кафедр онкологии медицинских университетов.

Негативных моментов при изучении диссертационной работы мною не выявлено. Незначительные орфографические ошибки, несоответствие легенды таблицы с рисунком не уменьшают научно-практическую значимость данной работы.

В процессе рецензирования диссертационной работы Гапеенко В.В. возникли вопросы, требующие разъяснения:

1. По Вашему утверждению (стр. 19), к началу XXI века четко оформилась концепция относительно того, что НМРЛ – группа опухолей, отличающихся как молекулярным и клеточным происхождением, так и клиническим течением и, следовательно, прогнозом. Для этого требуется всесторонний анализ не только классических, но и индивидуальных факторов, характеризующих взаимоотношение «опухоль-организм». Основой индивидуального прогноза является совокупность группового прогноза и индивидуальных факторов пациента. В связи с этим, какие факторы можно отнести к групповому и индивидуальному прогнозам в вашем исследовании?
2. Критерии исследования – T1-4N0-2M0 (стр.40). Почему пациенты с T4 в данное исследование не включались?
3. Что означает символ W в росто-весовом индексе? Почему в качестве порогового значения выбран показатель 0,4 W (стр.62)?
4. На рис.3.13 кривая выживаемости после билобэктомии ближе к кривой выживаемости пациентов, которым выполнена лобэктомия (стр.63), чем пульмонэктомии. Почему для дальнейшего анализа билобэктомию объединили с пульмонэктомией?
5. Почему относительный риск смерти самый высокий в молодом возрасте и падает к 54 годам (стр.88)? Какой характер статистических различий?
6. С помощью регрессионного анализа Кокса Вами были получены новые данные об отсутствии самостоятельной прогностической роли поражения лимфоузлов, влияние которого опосредовано через увеличение размера опухоли при N1. Как это согласуется с биологическим поведением опухоли и ее прогрессированием?
7. Как можно применить номограмму в предоперационном периоде, если 8 из 9 параметров устанавливаются по данным завершения послеоперационного периода и патоморфологического исследования макропрепарата?

Соответствие научной квалификации соискателя ученой степени, на которую он претендует

Знакомство с диссертационной работой Гапеенко В.В. и детальный ее анализ подтверждают, что на защиту представлено квалифицированное, самостоятельно выполненное на современном уровне научное исследование. Автор, как врач-онколог-хирург, владеет в полном объеме современными методами лечения данной патологии, включая хирургические вмешательства. В своей области знаний диссертант является высококлассным специалистом, умеющим широкомасштабно мыслить и творчески подходить к решению изучаемых им сложных проблем.

Учитывая все перечисленное ранее, правомочен вывод о том, что Виталий Васильевич Гапеенко заслуживает присуждения ему ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология.

Заключение

Диссертационная работа Гапеенко В.В. «Прогнозирование индивидуальной выживаемости пациентов с немелкоклеточным раком легкого I–III стадий после хирургического и комбинированного лечения», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология является завершенным квалификационным научным исследованием, выполненным самостоятельно, которое посвящено одному из наиболее сложных направлений в онкологии –методу прогнозирования индивидуальной выживаемости. Предложен и апробирован новый метод прогнозирования, результаты которого оказываются более точными, чем система TNM. Работа содержит результаты, подтверждающие высокую значимость выполненного диссертантом исследования.

Представленная диссертация соответствует пункту 20 «Положение о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий в Республике Беларусь», а ее автор, Гапеенко Виталий Васильевич, заслуживает присуждения степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология за:

1. Разработку оригинальной прогностической модели выживаемости на основе регрессионного анализа пропорциональных рисков Кокса. Дискриминантный C-индекс модели составил 0,69, а обобщенный показатель (AUC) соответствия выживаемости прогностическому индексу модели при ROC анализе – 0,8, что подтверждает точность прогноза.
2. Определение связи возраста пациентов с развитием неблагоприятного прогноза после хирургического лечения: риск смерти высокий в молодом возрасте, затем снижается к 54 годам и после увеличивается. Прогностическая значимость возраста подтверждается в модели с учетом таких предикторов, как размер опухоли, наличие инвазии и метастатическое поражение

регионарных лимфоузлов (N0-2) ($\beta=0,1702$; $p=0,0092$).

3. Установление вида зависимости риска смерти пациентов с НМРЛ I–III стадии после радикальной операции от размера опухоли: риск возрастает с увеличением размера опухоли до 4 см, потом интенсивность прироста риска снижается, а после 6 см риск увеличивается незначительно.

4. Получение новых данных об отсутствии самостоятельной прогностической роли поражения лимфоузлов N1, влияние которого опосредовано через увеличение размера опухоли при N1 (средний размер= $4,8\pm 1,9$ см) по сравнению с N0 (средний размер= $3,5\pm 1,6$ см, $p<0001$). Количество пораженных групп лимфоузлов (2 группы и менее, более 2 групп), при N1 и N2 определяет различный прогноз, что должно учитываться при создании прогностических моделей выживаемости. При наличии метастазов в регионарных лимфоузлах значение функции ln относительного риска почти не зависит от размера опухоли: риск возрастает в среднем от исходного на 1 см увеличения опухоли при NN=1 и NN=2 всего на 1,6% и 5,2% соответственно.

5. Разработку номограммы для индивидуального прогнозирования 3- и 5-летней выживаемости, которая позволяет получить данные выживаемости в диапазоне от 1% до 93%.

Официальный оппонент
заведующий лабораторией абдоминальной
онкопатологии
ГУ РНПЦ ОМР им. Н.Н.Александрова
доктор медицинских наук, профессор



А.И.Шмак

Подпись
удостоверяю

Инспектор
отдела кадров



08.01.2026

А.И. Шмак