

Отзыв официального оппонента
доцента кафедры онкологии с курсом повышения
квалификации и переподготовки учреждения образования
«Белорусский государственный медицинский университет»,
кандидата медицинских наук, доцента М.Н. Шепетько
на кандидатскую диссертацию Гапеенко Виталия Васильевича
«Прогнозирование индивидуальной выживаемости пациентов с
немелкоклеточным раком легкого I–III стадий после хирургического и
комбинированного лечения» по специальности 14.01.12 – онкология
(медицинские науки)

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

В диссертации В.В. Гапеенко исследуются проблема прогнозирования выживаемости радикально оперированных больных с НМРЛ I–III стадий, влияние клинических, морфологических и лабораторных параметров на отдаленные результаты лечения, клиническая значимость прогностической модели. В целом, содержание диссертационного исследования, опубликованных научных результатов в статьях и тезисах соответствует отрасли «медицинские науки» и специальности 14.01.12 – онкология.

Тема исследования отвечает приоритетным направлениям научно-технической и инновационной деятельности на 2021–2025 г., утвержденным Указом Президента Республики Беларусь от 07.05.2020 г. № 156 (пункт 2. Биологические, медицинские, фармацевтические и химические технологии и производства: диагностика, медицинская профилактика и лечение инфекционных, включая вирусной этиологии, и неинфекционных заболеваний, экспертиза качества медицинской помощи).

Актуальность темы диссертации

Рак легкого является ведущей причиной смерти в мире среди всех злокачественных опухолей. По данным GLOBOCAN 2022, от этой опухоли умерли 1,8 человек, что составило 18% в структуре смертности от злокачественных новообразований.

Основным методом радикального лечения пациентов с НМРЛ I–III стадий является хирургический, однако, с увеличением стадии опухоли по TNM классификации отмечается снижение эффективности лечения, несмотря на применение неoadъювантной или адъювантной терапии. 5–летняя кумулятивная скорректированная выживаемость пациентов с раком легкого I–II стадии по данным Белорусского канцер-регистра на 2024 г. составила 57,2%, а при III стадии – всего 14,4%. Однако внутри одной и той же стадии выживаемость

пациентов может существенно различаться в зависимости от прогностических факторов, которые не учитываются TNM классификацией, таких, как количество пораженных регионарных лимфоузлов, пол и возраст пациентов, сопутствующая патология и т.п. Кроме того, в различных популяциях влияние прогностических факторов на выживаемость может отличаться.

Таким образом, создание прогностической модели выживаемости пациентов с НМРЛ при радикальном лечении в Республике Беларусь является актуальной задачей. Диссертационная работа выполнена в рамках инициативной НИР «Разработать и внедрить алгоритм дифференциальной диагностики диссеминированных поражений легких, оценить эффективность комплексного лечения пациентов с немелкоклеточным раком легкого IIIA (N2) стадии с неoadьювантной и адьювантной химиотерапией, определить факторы прогноза выживаемости при немелкоклеточном раке легкого I–IIIA стадии после хирургического и комплексного лечения» (№ государственной регистрации 20200381, срок выполнения 03.01.2020 – 31.12.2020 гг.) в РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова.

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

В результате исследования получено:

– разработана новая прогностическая модель для оценки относительного риска смерти (ОР) у радикально оперированных пациентов с НМРЛ с включением в нее взаимодействия главных эффектов независимых предикторов и прогностических факторов – размера опухоли (РО) и поражения регионарных лимфоузлов (ЛУ). Это позволило получить новые данные о влиянии РО и метастатического поражения регионарных ЛУ на выживаемость пациентов.

– впервые установлено, что зависимость $\ln(ОР)$ от РО не является полностью линейной: риск линейно возрастает с увеличением РО до 4 см, после чего интенсивность его прироста уменьшается по мере увеличения РО.

– при моделировании зависимости ОР от основных прогностических факторов (ПФ) показано, что при поражении ЛУ средостения выживаемость практически не зависит от РО, и роль главного предиктора играет именно вовлечение медиастинальных ЛУ в опухолевый процесс.

– разработана номограмма, позволяющая получать индивидуальные оценки выживаемости, и не имеет аналогов среди номограмм для прогнозирования выживаемости радикально оперированных пациентов с НМРЛ.

Обоснованность и достоверность выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Диссертационное исследование является хорошо спланированным,

включает достаточное количество наблюдений (697 пациентов), для создания обучающей и тестовой выборок, методология исследования логически выверена и основана на адекватном программном статистическом обеспечении на языке программирования R.

Основные научные результаты диссертации и рекомендации по использованию научных результатов логичны и убедительны, так как обоснованы соответствующими статистическими методами, адекватными поставленным задачам.

Научная, практическая, экономическая и социальная значимость результатов диссертации с указанием рекомендаций по их использованию

Научная значимость диссертации определяется разработкой нового метода прогнозирования выживаемости при радикальном лечении пациентов с НМРЛ I–III стадий. Доказана высокая эффективность метода при дискриминации пациентов с хорошим и неблагоприятным прогнозом, а, также, при прогнозировании точечных оценок 3– и 5–летней выживаемости, которые хорошо согласуются с наблюдаемыми оценками.

Практическая значимость результатов диссертации заключается в том, что определение индивидуального прогноза по простой номограмме позволяет более точно соотнести возможности радикального лечения с риском такого лечения, что способствует выбору оптимальной лечебной стратегии. Имеется инструкция по применению, утвержденная Министерством здравоохранения Республики Беларусь (регистрационный номер № 184–1220, дата регистрации 31.03.2021 г.).

Экономическая значимость определяется способностью модели выделять пациентов с благоприятным прогнозом с 5–летней выживаемостью более 90%, при котором нет необходимости назначения адъювантной терапии. У пациентов с неблагоприятным прогнозом (5–летняя выживаемость 3%) имеется альтернатива в виде химиолучевой терапии без риска послеоперационных осложнений и летальности, и, таким образом, без материальных затрат на проведение реабилитации.

Социальная значимость при применении модели обусловлена снижением количества травматичных хирургических вмешательств у пациентов, с неблагоприятным прогнозом, у которых операция не является эффективным методом лечения, но при этом значительно снижает качество жизни.

Опубликованность результатов диссертации в научной печати

По теме диссертации опубликовано 13 научных работ: 5 статей в рецензируемых журналах, 7 тезисов докладов научных конференций, 1 инструкция по применению.

Общий объем опубликованных статей – 2,15 авторских листа.

Соответствие оформления диссертации требованиям ВАК

Диссертационная работа и автореферат оформлены в соответствии с требованиями ВАК Республики Беларусь.

Диссертация построена по традиционному плану, изложена на русском языке на 157 страницах текста и состоит из введения, общей характеристики работы, обзора литературы, материала и методов исследования, 3 глав результатов собственных исследований, заключения в виде основных научных результатов и рекомендаций по их практическому использованию, библиографического списка из 252 использованных источников, списка публикаций соискателя и 3-х приложений. В работе содержится 61 рисунок и 26 таблиц.

Во введении обосновывается актуальность темы исследования. Общая характеристика работы содержит цель и задачи исследования, научную новизну, научные положения, выносимые на защиту, личный вклад соискателя, сведения об опубликовании результатов диссертации.

В главе 1 приведен аналитический обзор литературы, включающего отдаленные результаты хирургического и комбинированного методов лечения, выявленные и изучаемые прогностические факторы выживаемости радикально оперированных пациентов с НМРЛ I–III стадии, а, также, существующие прогностические модели при хирургическом лечении НМРЛ и их особенности.

В главе 2 изложены материал и методы исследования, дизайн исследования с формированием обучающей и тестовой выборок. Подробно описаны статистические методы анализа выживаемости.

Глава 3 содержит результаты однофакторного анализа выживаемости по Каплану-Майеру оперированных пациентов с НМРЛ. Влияние на выживаемость выявлено у 14 клинических, лабораторных и демографических показателей, которые были в дальнейшем изучены в многофакторном регрессионном анализе по Коксу.

В 4 главе приведены новые научные результаты, полученные при использовании модели пропорциональных рисков Кокса для исследования зависимости риска смерти пациентов с НМРЛ от основных прогностических факторов, выявленных ранее. Применены различные методы трансформации переменных для адекватной подгонки модели к данным о выживаемости в обучающей выборке. Установлены зависимости функции относительного риска (отношения рисков) смерти от логарифмически трансформированного размера опухоли, характера взаимосвязи размера опухоли и поражения регионарных лимфоузлов. По мере увеличения размера опухоли вклад поражения лимфоузлов в значение функции относительного риска уменьшается, что, в целом, графически отображается как независимость значения \ln функции

относительного риска от размера опухоли при наличии метастазов в регионарных лимфоузлах. Количество пораженных групп лимфоузлов как при N1, так и при N2 определяет различный прогноз, и должно учитываться при создании прогностических моделей выживаемости при резектабельном НМРЛ. Показано, что зависимость относительного риска смерти от возраста имеет нелинейный характер—относительный риск смерти выше в молодом возрасте, снижается к 54 годам, потом снова возрастает, в связи с чем, была произведена трансформация этой количественной переменной.

В главе 5 выведена окончательная прогностическая модель, включающая 8 предикторов и взаимодействие предикторов «размер опухоли» и «поражение регионарных лимфоузлов». Разграничение пациентов по благоприятному и неблагоприятному прогнозу и точность прогноза сначала продемонстрированы на обучающей выборке, а потом и на тестовой. Для практического использования модели была разработана номограмма для прогнозирования 3-х и 5-летней выживаемости. В отдельной подглаве обсуждается клиническая значимость модели и показано, что при IA и III стадиях модель лучше предсказывает 5-летнюю выживаемость, по сравнению с классификацией TNM.

В заключении в виде выводов представлены основные научные результаты работы, которые полностью соответствуют поставленной цели и задачам исследования. Рекомендации по практическому использованию полученных результатов способствуют выбору оптимального лечения.

Автореферат диссертации оформлен в соответствии с требованиями ВАК РБ и полностью отражает основные положения диссертации.

Существенных недостатков при прочтении диссертации не найдено.

Диссертация содержит высокоинформативный, хорошо иллюстрированный материал, изложена научным стилем, что облегчает восприятие сложного и необходимого для онкологов исследования, выполненного автором.

Соответствие научной квалификации соискателя ученой степени, на которую он претендует

Диссертация В.В. Гапеенко является квалификационным самостоятельно выполненным научным исследованием, что подтверждается личным вкладом автора, который изучил отечественную и зарубежную литературу по теме исследования, обосновал тему диссертации, создал объемную электронную базу данных на радикально оперированных пациентах с НМРЛ. Совместно с научным руководителем соискатель сформулировал цель и задачи исследования, произвел трактовку полученных результатов, определил положения, выносимые на защиту.

Статистическая обработка данных, графическое представление результатов, формулировка выводов и написание диссертации выполнены

соискателем самостоятельно.

Анализ диссертационной работы, научных публикаций и большой клинический опыт соискателя свидетельствуют о том, что научная квалификация В.В. Гапеенко соответствует искомой степени кандидата медицинских наук.

Заключение

Диссертационная работа Гапеенко В.В. «Прогнозирование индивидуальной выживаемости пациентов с НМРЛ I–III стадий после хирургического и комбинированного лечения», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология является законченным, самостоятельно выполненным квалификационным научным исследованием. Создан новый метод прогнозирования. Результаты индивидуального прогноза оказываются более точными, чем система TNM/pTNM.

Работа содержит результаты, подтверждающие высокую значимость выполненного диссертантом исследования, которые позволяют индивидуализировать лечение пациентов НМРЛ.

Представленная диссертация соответствует пунктам 20 и 21 «Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий».

Ученая степень кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология может быть присуждена В.В. Гапеенко за:

1. Разработку новой прогностической модели 3– и 5–летней выживаемости пациентов с НМРЛ I–III при хирургическом и комбинированном лечении, которая хорошо разграничивает пациентов с благоприятным и неблагоприятным прогнозом и позволяет прогнозировать 5–летнюю выживаемость в диапазоне от 1 до 93%.

2. За определение формы зависимости \ln относительного риска (ОР) от размера опухоли, которая не является полностью линейной: риск линейно возрастает с увеличением размера опухоли до 4 см, после чего интенсивность его прироста уменьшается по мере увеличения размера опухоли;

3. За выявление формы зависимости относительного риска (ОР) от основных прогностических факторов:

– при поражении регионарных лимфоузлов выживаемость зависит от количества пораженных групп как N1, так и N2, при этом относительный риск практически не зависит от размера опухоли (прирост \ln (ОР) при N1 составляет 1,6% при увеличении опухоли на 1 см, а при N2 – 5,2%);

– зависимость относительного риска смерти от возраста имеет нелинейный характер – относительный риск смерти выше в молодом возрасте, снижается к 54 годам, потом снова возрастает, т.е. связь имеет U-образную форму.

4. Разработку номограммы, позволяющей получать индивидуальные оценки выживаемости, и не имеющей аналогов среди номограмм для прогнозирования выживаемости радикально оперированных пациентов с НМРЛ.

Официальный оппонент:

доцент кафедры онкологии с
курсом повышения квалификации и
переподготовки УО «Белорусский
государственный медицинский университет»
кандидат медицинских наук, доцент

 Шепетько М.Н.

12 января 2026 г.

