

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора биологических наук, профессора кафедры патологической анатомии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации Завалишиной Ларисы Эдуардовны на диссертационную работу Казакова Алексея Михайловича на тему «Молекулярно-генетический профиль опухоли при немелкоклеточном раке легкого I-IIIА стадии и его связь с клинικο-морфологическими параметрами», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

Актуальность темы исследования

Рак легкого является одним из наиболее распространенных злокачественных заболеваний не только в России, но и во всем мире. В США и европейских странах рак легкого занимает одно из лидирующих мест по частоте встречаемости как среди женского, так и среди мужского населения, уступая только раку молочной железы и раку предстательной железы соответственно. Наиболее часто встречающимся гистологическим подтипом рака легкого является немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ), на который приходится около 70-80% всех впервые выявленных случаев заболевания. В свою очередь НМРЛ классически делится на две большие группы – аденокарциному и плоскоклеточный рак легкого. Аденокарцинома легкого по данным подавляющего большинства исследований встречается чаще плоскоклеточного рака легкого как в европейской, так и в азиатской популяциях пациентов.

И аденокарцинома и плоскоклеточный рак легкого также являются очень гетерогенными группами заболеваний в зависимости от наличия или отсутствия тех или иных соматических мутаций, которые в значительной степени будут определять многие особенности течения заболевания, а также прогноз и необходимые подходы к лечению.

Однако, мутации, являющиеся в настоящее время прикладными точками для применения таргетной терапии составляют лишь малую часть от очень большого числа соматических мутаций, встречающихся при НМРЛ, как при аденокарциноме, так и при плоскоклеточном раке. Многие из соматических мутаций, для которых не существует таргетной терапии, тем не менее имеют свою клиническую значимость, поскольку могут быть факторами прогноза заболевания или указывать на некоторые особенности течения заболевания, а также чувствительности к различным методам системного лечения, будь то химиотерапия, таргетная терапия или иммунотерапия. Ярким примером является мутация *TP53*, которая имеет различное

прогностическое значение для пациентов с аденокарциномой и плоскоклеточным раком легкого. Кроме того, сочетание мутации *TP53* с другими соматическими мутациями, например, с *KRAS* мутацией ассоциируется с лучшим ответом на иммунотерапию ингибиторами контрольных точек иммунитета у пациентов с диссеминированным НМРЛ. Таких примеров достаточно много среди других соматических мутаций, встречающихся при НМРЛ. Всё этого говорит о том, что изучение прогностической роли соматических мутаций, а также связи между молекулярно-генетическими и клинико-морфологическими параметрами опухоли является важным направлением в изучении НМРЛ, улучшая диагностику, прогнозирование течения заболевания, а также потенциальную эффективность того или иного метода лечения, что делает лечение НМРЛ более прецизионным и персонализированным. Особенно перспективным направлением является изучение связи между молекулярно-генетическими и клинико-морфологическими параметрами у пациентов с локализованным НМРЛ, поскольку информация об особенностях течения заболевания будет получена сразу после радикального оперативного лечения, как правило до проведения какого-либо лекарственного воздействия на опухоль, и будет отражать первичную характеристику опухоли в контексте её молекулярно-генетических особенностей. Соотношение полученных данных и клинико-морфологических особенностей опухоли, а также прогноза заболевания позволит улучшить диагностику и прогнозирование заболевания, что сделает лечение и диагностику НМРЛ более прецизионными и персонализированными.

Научная новизна

Впервые на российской популяции пациентов с локализованным раком легкого проведено NGS (next generation sequencing или тестирование методом высокопроизводительного секвенирования) тестирование с использованием широкой панели из 80 генов, мутации в которых встречаются при НМРЛ. Впервые на достаточно большом количестве клинического материала проведен анализ взаимосвязи между широкой группой соматических мутаций, встречающихся при немелкоклеточном раке легкого и клинико-морфологическими характеристиками опухоли, а также отдаленными результатами лечения.

Выявлены соматические мутации, влияющие на безрецидивную и общую выживаемость пациентов с НМРЛ. В рамках настоящей работы проанализирована частота встречаемости редких соматических мутаций среди российской когорты пациентов с локализованным НМРЛ I-IIIА стадий, проведена всесторонняя обработка полученных результатов, выявленные мутации ранжированы и разделены на группы в зависимости от частоты их встречаемости.

Обоснованность и достоверность полученных результатов, обоснованность выводов и практических рекомендаций

Полученные в диссертационной работе Казакова А.М. данные основаны на результатах проведения генетического тестирования методом next generation sequencing с соблюдением всех инструкций и протоколов производителя (RosheKAPA HyperCap). Опухолевый материал для проведения генетического тестирования отбирался с особой тщательностью для получения наиболее достоверных результатов - в работу брались образцы с содержанием опухолевой ткани не менее 30%. Также проводился контроль по нормальной ткани для избежания получения некорректных результатов генетического тестирования в виде принятия за соматические мутации герминальных мутаций и редких полиморфизмов генов.

Влияние выявленных соматических мутаций на прогноз заболевания было оценено с помощью как однофакторных, так и многофакторных анализов. По данным многофакторного регрессионного анализа построена значимая регрессионная модель, демонстрирующая влияние генетического статуса пациентов на вероятность прогрессирования заболевания.

Полученные в настоящей работе данные могут быть полезны для улучшения диагностики и прогнозирования течения заболевания для пациентов с немелкоклеточным раком легкого I-IIIА стадиями после проведенного радикального оперативного лечения. Таким образом, высокий научно-профессиональный уровень проведения исследования и изложения полученных данных дает основание считать представленные Казаковым А.М. результаты обоснованными и достоверными.

Структура и содержание диссертации

Диссертационная работа Казакова А.М. построена по традиционной схеме, изложена на 115 страницах машинописного текста и состоит из введения, 3 глав, заключения, выводов и списка литературы. Библиографический указатель состоит из 98 источников литературы. Диссертационная работа содержит 15 рисунков и 53 таблицы.

В главе «**Введение**» автор обосновывает актуальность проблемы, которой посвящено исследование, формулирует цель и задачи исследования, описывает научную новизну, теоретическую и практическую значимость проведенного исследования, методы и методологию исследования, формулирует положения, выносимые на защиту, обосновывает достоверность полученных результатов.

В главе «**Обзор литературы**» представлен анализ отечественных и зарубежных литературных источников и содержится информация об имеющихся на сегодняшний день данных по изучаемой проблеме.

В частности, достаточно подробно описаны соматические мутации, встречающиеся при немелкоклеточным раке легкого, их влияние на патогенез опухолевого процесса, особенности течения и прогноз заболевания.

Содержание обзора литературы свидетельствует о глубоком и всестороннем анализе автором тематики представленного исследования.

В главе **«Материалы и методы»** дано подробное описание применяемого молекулярно-генетического анализа, а также методов статистического анализа. Автор использовал широкий спектр современных методов исследования. Методология подобрана грамотно в соответствии с решением поставленных задач.

Глава **«Результаты исследования»** состоит из 3 основных разделов, в которых лаконично и подробно представлены все результаты проведенного исследования. Первый раздел представляет собой описание выявленных зависимостей между молекулярно-генетическими и клинико-морфологическими параметрами опухоли, такими как пол, возраст, гистологический тип опухоли.

Второй раздел посвящен оценке зависимости между молекулярно-генетическим статусом опухоли и вероятностью рецидива заболевания. Итогом раздела стал многофакторный анализ показавший роль выявленных соматических мутаций во влиянии на вероятность рецидива заболевания.

По данным многофакторного регрессионного анализа построена значимая ($p=0,0001$) регрессионная модель, включающая 2 независимых фактора – предиктора прогрессирования. В третьем разделе автор подробно описывает связь между молекулярно-генетическим статусом опухоли и общей и безрецидивной выживаемостью пациентов. Раздел также заканчивается четырьмя многофакторными анализами влияния соматических мутаций при плоскоклеточном раке легкого и аденокарциноме на общую и безрецидивную выживаемость. Все результаты проиллюстрированы многочисленными таблицами, графиками.

В главе **«Обсуждение результатов»** автор подробно анализирует полученные данные. Все полученные результаты подробно обсуждены и сопоставлены с наиболее актуальной мировой научной литературой последних лет. Полученные данные свидетельствуют об актуальности и перспективности данного исследования.

В главе **«Заключение»** автор подводит итог результатов проведенного исследования и подчеркивает его актуальность.

Диссертационная работа содержит 6 выводов, которые четко сформулированы, резюмируют полученные данные и соответствуют поставленным задачам.

Замечания, возникшие при анализе диссертации Казакова А.М., не снижают ценности, важности, новизны и актуальности представленного исследования:

1. при анализе результатов секвенирования нового поколения было бы желательно провести глубину прочтения каждой соматической мутации, выявленной в настоящей работе
2. точность исследования можно было бы повысить путем детекции содержания мутантных аллелей от 0,1% и выше
3. Помимо определения соматических мутаций, было бы целесообразно определить уровень tumor mutation burden для более подробной характеристики молекулярно-генетических нарушений

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Автореферат составлен в соответствии с существующими требованиями и в полной мере отражает содержание диссертации, ее научную новизну и практическую значимость.

Заключение

Диссертация Казакова А.М. на тему: «Молекулярно-генетический профиль опухоли при немелкоклеточном раке легкого I-IIIА стадии и его связь с клинико-морфологическими параметрами» является законченной, самостоятельной научной-квалификационной работой, выполненной на высоком научном и методическом уровне с использованием современных методов исследования, в которой на основании выполненных автором исследований осуществлено решение актуальных научных задач, а именно составление профиля молекулярно-генетических нарушений у пациентов российской популяции с немелкоклеточным раком I-IIIА стадий, ранжирование выявленных молекулярно-генетических альтераций в зависимости от частоты их встречаемости на группы от более частых к менее часто встречающимся, выявление корреляций между молекулярно-генетическими и клинико-морфологическими параметрами опухоли, а также изучение влияния соматических мутаций при немелкоклеточном раке легкого на прогноз заболевания, а именно на безрецидивную и общую выживаемость.

Результаты проведенного исследования имеют важное значение для развития современной онкологии, как в практическом, так и в научном приложениях. Диссертационная работа соответствует всем требованиям пп. 9-14 «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 20 марта 2021 года №426, от 11 сентября 2021 г. №1539, от 26 октября 2023 года №1786, от 25 января 2024 года № 62), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

Даю согласие на сбор, обработку, хранение и передачу персональных данных в диссертационный совет 21.1.032.01, созданного на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

Профессор кафедры патологической анатомии
ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России,
доктор биологических наук, профессор
(14.00.14. Онкология)

Завалишина Лариса Эдуардовна

«03» сентября 2024

Подпись д.б.н. Завалишиной Л.Э. «заверяю»

Ученый секретарь
ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России,
доктор медицинских наук, профессор



Чеботарёва Татьяна Александровна

«03» сентября 2024

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования "Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования" Министерства здравоохранения Российской Федерации
Адрес: Российская Федерация, 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, дом 2/1, строение 1. Тел. +7 (495) 680-05-99, mail: rmanpo@rmanpo.ru, <https://rmanpo.ru/>