

УТВЕРЖДАЮ



Начальник федерального государственного
бюджетного учреждения «Главный военный
клинический госпиталь имени академика
Н.Н.Бурденко» Министерства обороны
Российской Федерации
доктор медицинских наук, профессор

Д.В. Давыдов

« 10 » 09 2024 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

федерального государственного бюджетного учреждения «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н.Бурденко» Министерства обороны Российской Федерации о научно-практической значимости диссертации Казакова Алексея Михайловича на тему «Молекулярно-генетический профиль опухоли при немелкоклеточном раке лёгкого I–IIIА стадий и его связь с клинико-морфологическими параметрами», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия

Актуальность темы диссертации

Тема, выбранная для защиты данной диссертации, является насущной и актуальной, поскольку стремительное развитие современных методов генетического тестирования (секвенирование нового поколения) предоставляет все больше данных о генетическом статусе опухоли пациента. В связи с получением больших объемов новых данных возникает необходимость в их систематизации, а также поиске их клинического применения. Именно данной задаче посвящена настоящая работа. Исследование клинической значимости большого количества соматических мутаций, встречающихся при немелкоклеточном раке лёгкого, а также их связи с клинико-морфологическими параметрами, является важной и актуальной задачей, позволяющей улучшить диагностику и тактику ведения пациентов с немелкоклеточным раком лёгкого.

Связь темы диссертации с планом основных научных работ

Диссертация А.М. Казакова посвящена оценке клинической значимости соматических мутаций, встречающихся при немелкоклеточном раке лёгкого, а также их систематизации и оценке частоты встречаемости. Данная научно-квалификационная работа выполнена в соответствии с планом и на базе научно-исследовательского института клинической онкологии им. Н.Н. Трапезникова федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России).

Научная новизна исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Диссертационная работа А.М. Казакова отличается научной новизной, которая заключается в определении частоты встречаемости соматических мутаций у пациентов с немелкоклеточным раком лёгкого I–IIIА стадий, их систематизации, ранжировании по частоте встречаемости, а также выявлении их клинической значимости в виде влияния на отдаленные результаты лечения. Впервые в России на группе пациентов с немелкоклеточным раком лёгкого I–IIIА стадий был проведен анализ на широкую панель соматических мутаций (проанализировано 218 экзонов 80 генов), выявлена связь между наличием ряда соматических мутаций и прогнозом заболевания – независимыми предикторами снижения выживаемости без прогрессирования при аденокарциноме лёгкого стали мутации в 7 экзоне гена *TP53* (C.786delC, P.N262fs) и 20 экзоне гена *EGFR* (c.2300_2301insCAGCGTGGA, p.A767delinsASVD). Независимыми предикторами снижения общей выживаемости при плоскоклеточном раке лёгкого стали мутации в 8 экзоне гена *PTEN* (c.1003C>T, p.R335X; c.805_806del, p.K269fs). Независимым предиктором снижения выживаемости без прогрессирования при плоскоклеточном раке лёгкого стали мутации в 8 экзоне гена *PTEN* (c.1003C>T, p.R335X; c.805_806del, p.K269fs). Влияние соматических мутаций на прогноз заболевания у пациентов с немелкоклеточным раком лёгкого I–IIIА стадий после радикального оперативного лечения впервые представлены в России.

Значимость полученных результатов для науки и практики

Значимость полученных результатов, выводов и положений высока: получены сведения о влиянии особенностей генетического статуса пациентов на прогноз заболевания, что может влиять как на тактику лечения, так и тактику динамического послеоперационного обследования. Полученные данные позволяют более прецизионно и персонализировано подойти к ведению пациентов с немелкоклеточным раком лёгкого I–IIIА стадий, перенесших радикальное оперативное лечение.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Научные положения и выводы работы А.М. Казакова представляют интерес для практикующих врачей-онкологов, занимающихся лечением пациентов с немелкоклеточным раком лёгкого. Материалы диссертации внедрены в образовательный процесс и используются в программах обучения ординаторов и аспирантов в отделении противоопухолевой лекарственной терапии №3 с дневным стационаром отдела лекарственного лечения НИИ клинической онкологии им. Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Личный вклад автора

Автором лично и при его непосредственном участии выполнена вся диссертационная работа, проведен сбор клинических данных, опухолевого материала, прослежены отдаленные результаты лечения пациентов. Проведена статистическая обработка исходных данных, получены и сформулированы доказательные результаты. Опубликовано статьи в журналах, включенных в перечень ВАК, оформлены рукопись и автореферат.

Общая характеристика диссертационной работы

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

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 о заявленной тематике. Скрупулёзно описаны механизмы воздействия соматических мутаций на биологию клетки и влияние на клинко-морфологические особенности опухоли, а также на течение и прогноз заболевания.

В главе **«Материалы и методы»** дано подробное описание применяемого метода молекулярно-генетического анализа, а также методов статистического анализа. Методология подобрана в соответствии с решением поставленных задач.

Глава **«Результаты исследования»** состоит из 3 основных разделов, в которых представлены все результаты проделанной работы. Первый раздел представляет собой описание корреляций между молекулярно-генетическими и клинко-морфологическими параметрами опухоли, такими как пол, возраст, гистологический тип опухоли. Второй раздел посвящен оценке зависимости между молекулярно-генетическим статусом опухоли и вероятностью рецидива заболевания, что нашло отражение в выявлении соматических мутаций, ассоциированных с наиболее высоким риском рецидива заболевания. В третьем разделе автор подробно описывает связь между молекулярно-генетическим статусом опухоли, общей и безрецидивной выживаемостью пациентов. Раздел иллюстрирован большим количеством таблиц и графиков, содержит в себе однофакторные и многофакторные анализы влияния соматических мутаций на прогноз заболевания.

В главе **«Обсуждение результатов»** проводится анализ полученных данных. Все полученные результаты сопоставлены с новейшими научными трудами отечественных и зарубежных авторов. Полученные данные свидетельствуют об актуальности и перспективности данного исследования.

В главе **«Заключение»** автор в тезисном формате подводит итоги результатов проведенного исследования и подчеркивает его актуальность.

Диссертационная работа содержит 6 выводов, резюмирующих полученные данные и соответствующих поставленным задачам.

Диссертация выполнена и оформлена согласно требованиям, предъявляемым к диссертационным работам. Содержание автореферата соответствует основным положениям и выводам диссертации.

По материалам диссертации опубликованы 2 статьи в журналах, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки РФ.

Замечания по диссертации

Замечания, которые не носят принципиального характера и не снижают научной ценности проведенного исследования: не сбалансированы по количеству группы пациентов, получавших неоадьювантную и адьювантную полихимиотерапию. Кроме того, для уточнения определения отдаленных результатов лечения целесообразно использовать для всех пациентов единый протокол послеоперационного динамического наблюдения.

Заключение

Диссертационная работа Казакова Алексея Михайловича на тему «Молекулярно-генетический профиль опухоли при немелкоклеточном раке лёгкого I–IIIА стадий и его связь с клинико-морфологическими параметрами» является научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований осуществлено решение научной задачи по улучшению диагностики и прогнозирования заболевания у пациентов с немелкоклеточным раком лёгкого I–IIIА стадий, а также определению частоты встречаемости соматических мутаций при немелкоклеточном раке лёгкого I–IIIА стадий и их систематизации, имеющей важное значение для развития онкологии. 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 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.

Отзыв о научно-практической ценности диссертационной работы Казакова Алексея Михайловича на тему «Молекулярно-генетический профиль опухоли при немелкоклеточном раке лёгкого I–IIIА стадий и его связь с клинико-морфологическими параметрами» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия, обсужден и одобрен на заседании Учёного совета ФГБУ «ГВКГ им. Н.Н.Бурденко» Минобороны России « 29 » августа 2024 года, протокол № 8.

Начальник радиологического центра ФГБУ «ГВКГ им. Н.Н.Бурденко» Минобороны России, к.м.н. (14.00.05 Внутренние болезни, 14.00.14 Онкология)

Смолин Алексей Владимирович

Ученый секретарь ФГБУ «ГВКГ им. Н.Н.Бурденко» Минобороны России, к.м.н.

Бобылев Владислав Александрович

Подпись к.м.н. Смолина А.В. и к.м.н. Бобылева В.А. «заверяю»
Начальник отдела кадров
ФГБУ «ГВКГ им. Н.Н.Бурденко»
Минобороны России



Феликс Яковлевич Гольдшмидт

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н.Бурденко» Министерства обороны Российской Федерации, 105094, г. Москва, Госпитальная пл., д. 3
Телефон: 8 (499) 263-55-55, сайт: gvkg@mil.ru