

УТВЕРЖДАЮ

Проректор на научной работе и инновациям

ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России

д.м.н., доцент

К.Б. Мирзаев

«29» 05 2025 г.



ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

О научно-практической значимости диссертационной работы Кузнецовой Олеси Алексеевны на тему: «Применимость мультигенных панелей на основе секвенирования следующего поколения в персонализации лечения пациентов с распространенными злокачественными опухолями», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.6. – онкология, лучевая терапия и 1.5.7 Генетика.

Актуальность темы выполненной работы и ее связь с соответствующими отраслями науки и практической деятельностью

Актуальность темы диссертационного исследования Кузнецовой О.А. основана на том, что персонализированная медицина представляет собой одно из ключевых направлений современной онкологии, направленное на повышение эффективности лечения и улучшение прогноза пациентов с распространенными злокачественными опухолями. Внедрение технологий секвенирования следующего поколения (NGS) и комплексного молекулярного профилирования (КМП) открыло новые возможности для выявления генетических альтераций, определяющих чувствительность опухолей к таргетной терапии. Однако, несмотря на значительный прогресс в этой области, остается ряд нерешенных вопросов, связанных с оптимизацией диагностических алгоритмов, интерпретацией результатов и интеграцией КМП в клиническую практику.

В Российской Федерации применение мультигенных панелей для персонализации лечения в настоящий момент не получило широкого распространения, что обусловлено как высокой стоимостью исследований, так и отсутствием четких рекомендаций по их использованию. Кроме того, остается открытым вопрос о том, какие именно генетические маркеры наиболее значимы для клинической практики и как минимизировать объем тестирования без потери информативности. Важной проблемой является также низкая доступность междисциплинарных консилиумов (Molecular Tumor Board, МТВ), которые играют ключевую роль в принятии решений на основе данных КМП.

На настоящий момент научная литература отражает растущий интерес к изучению эффективности молекулярно-направленной терапии (МНТ) при различных нозологиях, однако большинство исследований проводится за рубежом, а данные по российским пациентам остаются ограниченными. Особую актуальность приобретают работы, направленные на выявление прогностических факторов, позволяющих определить группу пациентов, для которых КМП принесет наибольшую клиническую пользу.

С целью оптимизации диагностических и терапевтических стратегий исследование молекулярных особенностей опухолей необходимо проводить с использованием мультидисциплинарного подхода, объединяющего онкологию, молекулярную биологию, биоинформатику и клиническую фармакологию. Разработка адаптированных для Российской Федерации алгоритмов КМП и стандартизация работы МТВ могут способствовать повышению доступности персонализированного лечения и улучшению отдаленных результатов терапии. Таким образом, изучение клинической применимости мультигенных панелей, разработка оптимального состава генетических маркеров и оценка эффективности МТВ представляют значительный научно-практический интерес. Данное исследование направлено на решение этих задач, что обуславливает его актуальность и соответствие приоритетным направлениям развития онкологии в Российской Федерации.

Диссертационная работа Кузнецовой Олеси Алексеевны выполнена в рамках

научно-исследовательской деятельности ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Научная новизна исследования, полученные результаты, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Автором проведен комплексный сравнительный анализ молекулярно-генетических профилей опухолей у пациентов с распространенными злокачественными новообразованиями с использованием мультигенных панелей FoundationOne® и Solo. Важным результатом исследования является то, что впервые в российской популяции определен спектр клинически значимых генетических альтераций, их частота и распределение в зависимости от нозологии. Исследователю удалось выявить ранее не описанные особенности молекулярного профилирования, связанные с выбором панели КМП.

Тщательно осуществленный исследователем анализ показал, что назначение МНТ на основе КМП приводит к увеличению частоты контроля болезни (61,3% против 37,1%), объективных ответов (24% против 9,2%) и длительного ответа на терапию (49,2% против 28,3%). Это позволило диссертанту обоснованно разработать прогностическую модель для стратификации пациентов, которым КМП принесет наибольшую клиническую пользу. В основу положены ключевые факторы:

- <3 линий терапии до КМП,
- функциональный статус ECOG 0-1,
- проведение молекулярного консилиума (МТВ).

Наибольшая выживаемость отмечена у пациентов с ≥ 2 баллами по данной модели (мОВ 18 месяцев против 5 месяцев в группе низкого риска). Продемонстрирована целесообразность таргетирования альтераций уровня ESCAT III и выше в случае благоприятного прогноза согласно прогностической модели.

Кузнецовой Олесею Алексеевной предложена для оптимизации диагностики

сокращенная мультигенная панель (анализ 25 генов и 2 биомаркеров – MSI, PD-L1), обеспечивающая клинически значимый результат без избыточного тестирования.

**Степень обоснованности научных положений, выводов,
рекомендаций.**

Диссертационная работа Кузнецовой О.А. на высоком научно-методическом уровне и основана на репрезентативном клиническом материале, включающем 448 пациентов с распространенными злокачественными опухолями. Исследование проводилось с применением современных методов молекулярно-генетического анализа (NGS-секвенирование) и статистической обработки данных.

Для оценки клинической значимости выявленных генетических альтераций использовалась шкала ESCAT, рекомендованная ESMO (2020). Статистический анализ выполнялся с применением программного обеспечения IBM SPSS Statistics, включая методы логистической регрессии, критерии Манна-Уитни и анализ выживаемости (Kaplan-Meier). Прогностическая модель для отбора пациентов, которым КМП принесет наибольшую пользу, разработана на основе многофакторного анализа и валидирована на клинических исходах. Пороговые значения ключевых параметров (число линий терапии, ECOG-статус, проведение МТВ) определены с количественной оценкой их диагностической значимости.

Достоверность полученных результатов, положений, выводов и практических рекомендаций, изложенных в диссертации, подтверждается строгой выборкой пациентов и применением соответствующих статистического анализа. Полученные в исследовании результаты сопоставлены с данными современной научной литературы, посвященной заявленной тематике. Положения, выносимые на защиту, научно обоснованы.

Полнота изложения основных результатов диссертации в научной печати

Основные положения работы опубликованы в 14 научных работах, включая 3 статьи в рецензируемых научных журналах, рекомендованных перечнем ВАК

Министерства высшего образования и науки РФ и доложены на 7 национальных и международных конференциях:

- IV Всероссийская конференция с международным участием «Опухолевые маркеры» 2 – 5 августа 2022 г.
- V Всероссийская конференция с международным участием «Опухолевые маркеры» 26 – 29 июля 2023 г.
- XXVII Российский онкологический конгресс, 14-16 ноября, 2023 г.
- ESMO Targeted Anticancer Therapies Congress, 6 – 8 марта, 2023 г.
- ESMO Molecular Analysis for Precision Oncology, 4-6 октября, 2023 г.
- ASCO Annual Meeting, 2-6 июня, 2023 г.
- ASCO Annual Meeting 2022, 3-7 июня, 2022 г.

Значимость для науки и практической деятельности полученных соискателем результатов

Проведенное Кузнецовой О.А. исследование имеет важное научное и практическое значение, поскольку его результаты позволяют:

- повысить эффективность диагностики за счет определения минимально необходимого набора генетических маркеров (25 генов и 2 биомаркера), что снижает затраты на избыточное тестирование без потери клинической значимости,
- оптимизировать тактику назначения МНТ на основе прогностической модели, учитывающей ключевые факторы: число предшествующих линий терапии, функциональный статус пациента (ECOG 0-1) и возможность проведения молекулярного консилиума (МТВ),
- снизить частоту необоснованного применения таргетных препаратов за счет стратификации пациентов по уровню доказательности генетических альтераций (шкала ESCAT),
- способствовать развитию междисциплинарного взаимодействия путем стандартизации работы МТВ, что повышает точность интерпретации результатов КМП и обоснованность клинических решений.

Структура и содержание работы

Диссертация написана в традиционном стиле, изложена на 174 страницах и включает следующие разделы: введение, обзор литературы, материалы и методы, результаты, обсуждение, заключение, выводы и практические рекомендации. Поставленные задачи логично вытекают из цели диссертационной работы и полностью соответствуют использованным методам исследования и полученным результатам. Выводы сформулированы на основе полученных данных, подтвержденных статистической достоверностью. Практические рекомендации обоснованно базируются на результатах исследования. Тема диссертационного исследования соответствует заявленным специальностям 3.1.6. Онкология, лучевая терапия и 3.5.7. Генетика. Результаты исследования документированы 48 рисунками и 48 таблицами, что обеспечивает наглядность и достоверность представленных данных. Список литературы содержит 215 источников (8 отечественных и 207 зарубежных), отражающих современные достижения в области онкологии и молекулярной генетики. Практические рекомендации (сокращение объема панели КМП, внедрение МТВ, применение прогностической модели) логически вытекают из полученных результатов и подкреплены статистически значимыми данными. Таким образом, выводы и рекомендации работы обоснованы, методологически корректны и применимы в клинической практике. Работа Кузнецовой Олеси Алексеевны является завершенным научно-квалификационным исследованием.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Результаты работы в настоящее время используются для отбора пациентов для проведения КМП (прогностическая модель) в отделении лекарственных методов лечения №2 научно-исследовательского института клинической онкологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, кроме того, применяется методология проведения специализированных консилиумов (МТВ).

Целесообразным является внедрение сокращенной панели, разработанной в рамках диссертационной работы, в случае профилирования нозологий,

представленных в исследовании. С целью определения перспективности назначения МНТ использовать прогностическую модель, оценивающую клинические характеристики и условия проведения лечения. Дальнейшие исследования должны быть направлены на валидацию модели и оценку экономической эффективности. Необходимо дальнейшее развитие службы специализированных консилиумов (МТВ) в центрах, оказывающих помощь пациентам с онкологическими заболеваниями, а также в педагогической деятельности кафедр онкологии и медицинской генетики системы высшего и дополнительного профессионального медицинского образования.

Замечания и вопросы по диссертации

Принципиальные замечания по диссертационной работе отсутствуют. В тексте встречаются стилистические неточности, не влияющие на общее восприятие материала и не снижающие научной и практической значимости исследования в целом.

Заключение

Диссертационная работа Кузнецовой Олеси Алексеевны на тему: «Применимость мультигенных панелей на основе секвенирования следующего поколения в персонализации лечения пациентов с распространенными злокачественными опухолями», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.6. Онкология, лучевая терапия и 1.5.7. Генетика, выполненная под руководством доктора медицинских наук Федянина Михаила Юрьевича и кандидата биологических наук Иванова Максима Вячеславовича, представляет собой завершенное научное исследование, в котором решена важная задача оптимизации комплексного молекулярного профилирования и персонализации лечения онкологических больных в условиях Российской Федерации.

Диссертационная работа Кузнецовой Олеси Алексеевны полностью соответствует критериям, установленным п. 9 Положения «О присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013 (с изменениями от 16.10.2024 г. №1382 «О

Информация о лице, утвердившем отзыв ведущей организации

Мирзаев Карин Бадавиевич, доктор медицинских наук, доцент

Основное место работы - Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования "Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования" Министерства здравоохранения Российской Федерации

Проректор по научной работе и инновациям

Даю согласие на обработку персональных данных

«27» 05 2025 г.

Подпись доктора медицинских наук, доцента Мирзаев К. Б. заверяю

Ученый секретарь

ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России

д. м. н., профессор

Т.А. Чеботарёва

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 125993 г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1, Тел: + 7 (499) 252-21-04, Электронная почта: rmаро@rmаро.ru

