

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, заведующего онкологическим отделением № 3 Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Новосибирской области «Новосибирский областной онкологический клинический диспансер» Козлова Вадима Викторовича на диссертационную работу Казакова Алексея Михайловича на тему «Молекулярно-генетический профиль опухоли при немелкоклеточном раке легкого I-IIIА стадии и его связь с клинико-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 в России. На доли впервые выявленного локализованного и местно-распространенного операбельного немелкоклеточного рака легкого приходится около трети выявленных случаев. Данная когорта пациентов нуждаются в оперативном лечении и, соответственно, в выработке дальнейшей тактики послеоперационного ведения. Изучение генетического статуса российской когорты пациентов с локализованным немелкоклеточным раком легкого и его связи с прогнозом заболевания может позволить улучшить и персонализировать тактику послеоперационного ведения данных пациентов, с целью улучшения их выживаемости.

Научная новизна

Впервые на российской популяции пациентов с диагнозом рак легкого I-IIIА стадиями проведено секвенирование следующего поколения с использованием панели из 80 генов, мутации в которых встречаются при НМРЛ. Впервые на достаточно большом количестве клинического материала проведен анализ взаимосвязи между молекулярно-генетическими и клинико-морфологическими характеристиками опухоли, а также прогнозом заболевания по средствам оценки общей и безрецидивной выживаемости. Выявлены соматические мутации, оказывающие воздействие на безрецидивную и общую выживаемость пациентов с НМРЛ. Также выявлена и классифицирована частота встречаемости редких соматических мутаций среди российской когорты пациентов с локализованным НМРЛ I-IIIА стадий, выявлены связи между генетическим статусом, полом и возрастом пациентов.

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 на опухолевом материале с содержанием опухолевой ткани не менее 30%, также проводился контроль на

неизменной ткани. Все выводы, сделанные в ходе диссертационной работы подтверждены данными многофакторных анализов. Полученные в настоящей работе данные имеют ценность в отношении улучшения тактики ведения пациентов с НМРЛ после перенесенной радикальной операции. 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. Подробно описаны патогенетические механизмы воздействия соматических мутаций на биологию опухолевой клетки и влияние на клинικο-морфологические особенности опухоли, а также на течение заболевания. Содержание обзора литературы свидетельствует о тщательном и продуманном 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 четко и подробно представлены все результаты проведенного исследования. Первый раздел представляет собой описание корреляций между молекулярно-генетическими и клинικο-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, содержит в себе однофакторные и многофакторные анализы влияния соматических мутаций на прогноз заболевания.

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

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

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

В работе можно отметить небольшое количество замечаний, которые не снижают научной ценности полученных результатов и хорошего впечатления от работы.

1. Статистические данные по заболеваемости и распространенности рака легкого в РФ от 2018 года, хотя в настоящее время доступны более актуальные показатели.
2. В актуальности темы есть указание на то, что осимертиниб применим только при мутации T790M в гене *EGFR*, что не соответствует действительности. В этом же разделе упоминается ВВП 25,7 месяцев при использовании алектиниба в 1-ой линии терапии пациентов с ALK транслокацией, однако в исследовании ALEX ВВП составила 34,8 месяцев.
3. Не описаны причины отклонения от текущих российских рекомендаций в лечении рака легкого, которые применялись в научной работе.
4. В работе показана частота мутаций в гене *PTEN* для обоих гистотипов 7,8%, а для плоскоклеточного рака легкого 18,5%, тогда как биоинформатический анализ показывает частоту таких мутаций при плоскоклеточном раке легкого не более 2%, нет обоснования причин такой большой разницы в результатах.

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.

Закключение

Диссертация Казакова А.М. на тему: «Молекулярно-генетический профиль опухоли при немелкоклеточном раке легкого I-IIIa 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 актуальной задачи, а именно составление профиля молекулярно-генетических нарушений у пациентов российской популяции с НМРЛ I-IIIА стадий и подробное описание их влияния на клинико-морфологические параметры и прогноз заболевания. Результаты проведенного исследования имеют важное значение для развития современной 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 26 октября 2023 года №1786), 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.

Дано 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

доктор медицинских наук, заведующий онкологическим
отделением № 3 Государственного бюджетного учреждения
здравоохранения Новосибирской области
«Новосибирский областной клинический онкологический диспансер»

(1.5.4. Биохимия 3.1.6. Онкология, лучевая терапия)

Козлов Вадим Викторович

«26» августа 2024г.

Подпись д.м.н. Козлова В.В. «заверяю»

Начальник отдела кадров

Анищенко Валентина Андреевна

ГБУЗ НСО «НОКОД»

«26» августа 2024г.

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Новосибирской области
«Новосибирский областной клинический онкологический диспансер»

Адрес: Российская Федерация, 630108, г Новосибирск, ул. Плеханова, дом 2

Тел. +7 (383) 382-80-46, mail: nood@nso.ru