ОТЗЫВ

официального оппонента

заведующего онкологическим отделением противоопухолевой лекарственной терапии института онкогинекологии и маммологии федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктора медицинских наук Хохловой Светланы Викторовны на диссертацию Кузнецовой Олеси Алексеевны «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 специальности 3.1.6 – Онкология, лучевая терапия и 1.5.7 - Генетика

Актуальность темы исследования

На сегодня при многих распространенных солидных опухолях доказаны лучшие результаты лечения так называемой молекулярно-направленной терапии (МНТ) с учетом изученных биомаркеров по сравнению с лечением вне зависимости от результатов профилирования, но неочевидна значимость молекулярных мишеней в каждой нозологии вне доказательной базы. Учитывая новые поставленные задачи перед клиницистами, разработаны несколько диагностических панелей на основе NGS, которые включают в себя и разное количество определяемых генных альтернаций и различные маркеры, определяемые иммуногистохимическим методом. Данные панели различаются анализом материала, от крови пациента до архивной опухолевой ткани и жидкостной биопсии. Все они пытаются охватить как можно больше биомаркеров, что не только удлиняет время проводимого анализа, но и создает трудности с интерпретацией данных и увеличивает стоимость процедуры (В Российской Федерации данные панели являются коммерческой услугой). Пока клиницисты с большой настороженностью направляют на данные анализы и, в основном, пациентов, которые не отвечают на несколько линий стандартной терапии, т.е. уже многократно леченных больных.

И решению вопросов оптимизации данных панелей, определению нужного количества генов, правильной интерпретации анализов, отбору видов злокачественных опухолей, для которых методы комплексного молекулярного профилирования будут особенно нужны и на каком этапе лечебного процесса и их клинической необходимости в рутинной практике и посвящена диссертационная работа Кузнецовой О.А. по своему объему, методическому уровню и новизне исследования, безусловно, **актуальное, своевременное и важное** как в научном, так и практическом отношении.

Научная новизна, обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций

При данной работе использован ретроспективный анализ комплексного молекулярного профилирования (КМП) и данные по пациентам нескольких центров РФ, что позволило сформировать репрезентативную выборку.

В диссертации Кузнецовой О.А. впервые в России на значительном объеме комплексного молекулярного профилирования оценена частота выявления клинически значимых молекулярных альтернаций опухолей в зависимости от нозологии при применении двух панелей FMI и SOLO. Автором проведен также сравнительный анализ этих панелей. Далее по полученным данным проанализирована эффективность назначенной МНТ. Определены

характеристики пациентов и нозологии, которым КМП будет максимально полезным в плане процента обнаружения клинически значимых альтернаций, назначения МНТ и достижения ответа на терапию.

Автором разработаны методики проведения специализированных консилиумов (МТВ) по анализу результатов КМП и доказана их необходимость в интерпретации результатов, помощи клиницистам в назначении последующего лечения.

Частота рекомендации МНТ на основе КМП в РФ соответствовало данным литературы (56,9%), но очень интересным фактом для клинической практики явилось то, что при исключении альтераций определяемых конвенциональными методами (ESCAT I-II), т.е. молекулярные нарушения включенные в рекомендации по данной нозологии и имеющие высокую доказательную базу, а редкие и недоказанные альтерации встречались в 16,3% случаев. На мой взгляд, именно эти редкие альтерации имеют важное значение для клинической практики, т.к биомаркеры ESCAT I-II могут определяться более простым доступным и оплачиваемым ОМС методами и часто использованные препараты зарегистрированы для лечения той или иной нозологии, а ESCAT III и ниже сложны в интерпретации (требуется ручная интерпретация), но автором доказано преимущество применения МНТ в данных ситуациях, что может дать шанс многим больным.

Олесей Алексеевной также показано увеличение частоты ответа, длительности ответа и частоты достижения ВБП2/1 $\geq$ 1,3 ($p<0,01$) при назначении МНТ в сравнении с лечением вне МНТ и пограничного влияния данного лечения на ОВ (ОР 0,74, 95% ДИ 0,54 - 1,02, $p=0,06$).
При грамотно проведенном статистическом анализе автором выведены параметры, влияющие на увеличение выживаемости пациентов, такие как: проведение <3 линий терапии до КМП (ОР 0,64, ДИ 95% 0,45 - 0,92, $p=0,01$); функциональный статус по шкале ECOG 0-1 (ОР 0,59, ДИ 95% 0,38 - 0,91, $p=0,02$); проведение МТВ (ОР 0,45, ДИ 95% 0,26 - 0,77, $p<0,01$); назначение МНТ (ОР 0,59, ДИ 95% 0,40 - 0,87, $p<0,01$). И на основании полученных данных выведена прогностическая модель целесообразности назначения МНТ и проведение КМП для пациентов, что позволит клиницистам осуществлять правильный отбор пациентов для данного анализа.

На сегодня продолжается разработка панелей КМП с увеличением количества генов, маркеров, которые приводят к увеличению времени анализа и стоимости.
В этой связи очень важным достижением автора послужило определение для пациентов в РФ минимального числа альтераций в количестве 25 генов и 2-х биомаркеров, что приведет к сокращению сроков и удешевлению анализа для пациентов без потери клинической пользы.
Зная сложность интерпретации результатов КМП, жаль, что только в 14% случаев клиницисты проводили МТВ, а автором показано, что в случае проведения МТВ удалось назначить МНТ значительно большему числу пациентов (из 51 случая, обсужденного в рамках МТВ, МНТ была назначена 26 пациентам (51,0%), в популяции без МТВ показатель составил 17,6% (55 из 312 пациентов) ($p<0,01$).

Все вышеуказанное свидетельствует о грандиозности проведенного исследования, достоверности полученных данных. Результаты данной работы очень важны как помощь клиницисту в современном быстроразвивающемся мире молекулярной генетики, они позволят эффективно отбирать пациентов и для проведения КМП и для назначения персонализированной молекулярно-направленной терапии. **Возможно проведение специализированных консилиумов расширить до онлайн проекта**, где любой врач в любой точки страны мог бы присоединиться и обсудить свой случай.

Структура и содержание диссертации

Диссертация изложена на 174 страницах печатного текста и состоит из введения; обзора литературы; материалов и методов исследования; анализа и обсуждения полученных результатов; 4 главы, посвященных анализу пациентов в зависимости от панелей КМП и частоты и спектра мутаций, выявленных КМП, оценке частоты назначения МНТ после проведенного КМП, анализу факторов, оказывающих влияние на назначение МНП, оценки факторов, влияющих на клинические исходы, оценке эффективности МНП, формирование панели основываясь на собственных данных и оценке специализированных консилиумов; заключения; выводов и практических рекомендаций; списка литературы. Работа иллюстрирована 48 таблицами и 48 рисунками. Библиографический указатель включает 215 источника литературы, из них 8 отечественных и 207 зарубежных авторов.

Введение отражает актуальность работы, цель и задачи, научную новизну, практическую значимость и внедрение результатов исследования.

Обзор литературы оформлен в традиционном стиле, отражает современное состояние проблемы. Обращает внимание глубина знаний автора по такой сложной тематики и простота ее изложения.

В материалах и методах дана подробная клиническая характеристика больных и предоставлены их молекулярно-генетические данные с применением одной из двух панелей КМП, описаны дизайн исследования и методика выполнения тестирования. Подробно описано проведение оценки генетических альтераций.

Анализ собственных результатов. Проанализированы отчеты КМП 448 пациентов с клинической доступностью данных для 374 с превалирующей нозологией колоректального рака. Большинству больных проведен анализ панелью FMI, где пациенты были менее предлеченные в сравнении с панелью SOLO. Альтерации по шкале ESCAT-I чаще встречались в отчетах панели SOLO, а альтерации более I уровня встречались одинаково в обоих панелях. Наиболее часто выявлялись альтерации в генах p53, KRAS и PI3K в обоих панелях. Частота рекомендаций МНП по результатам КМП была схожа по результатам обоих панелей (более 50% больным). Также в схожем проценте случаев (23,3% и 21,5%) была проведена МНТ по результатам обоих панелей. Наиболее часто получали МНТ пациенты с НМРЛ, КРР, РЯ. Далее автор вначале в однофакторном анализе, далее в многофакторном вывел ряд факторов, оказывающих влияние на большую частоту назначения МНТ: это в случае проведения мультидисциплинарного консилиума и при установленном диагнозе рака яичников, а в случае наличие RAS мутации шансы назначения МНТ достоверно снижались.

Автор проанализировал частоту ответа, соотношение ВБП2/1, мВБП и ОВ во всей группе пациентов и проанализировал факторы, влияющие на клиническую эффективность и в многофакторном анализе такие факторы как проведение < 3 линий ХТ до КМП, статус ECOG 0-1, проведение МТВ и назначение МНТ приводили к увеличению выживаемости больных. И далее автор к каждому фактору присвоил баллы и сформировал прогностическую шкалу вероятности получения клинического эффекта от назначения МНТ.

Стоит заметить очень хорошую идею автора по анализу результатов лечения разрозненных данных, видны глубокие знания материала и продуманная стратегия. Хотелось бы увидеть проведенный анализ сравнения ликворной биопсии и гистологического материала, есть ли различия? Пока клиницисты не очень доверяют ликворной биопсии. И, конечно, очень

большой срок 8 месяцев от забора материала до проведения КМП, может тоже оказать влияние на конечный результат отчета КМП.

Очень важный раздел посвященный оценки эффективности МНТ и анализ эффективности терапии за пределами ESCAT I, где автор сравнивает клинические исходы в группе получавших МНТ и получавших стандартную терапию. Отмечена достоверно выше эффективность и длительность эффекта МНТ и тенденция к увеличению выживаемости. При анализе эффективности лечения в зависимости от нозологий, автором отмечен больший эффект МНТ у пациентов с опухолями женской репродуктивной системы, но, в основном, это были пациентки с часто встречаемыми мутациями BRCA**. Вероятно, этот факт следует отметить.**

Для лечения МНП при альтерациях уровня ESCAT I-II не обязательно выполнять такой расширенный, долгий и дорогостоящий анализ, но и различий в результатах лечения между группами не отмечалось (МНТ и не МНТ), поэтому особый интерес для клинической практики имеют альтерации выше уровня. При альтерациях ESCAT III-V уровня МНТ достоверно повлияла на выживаемость пациентов в группе Б (это 2-3 балла по прогностической шкале). **На мой взгляд, это очень важный вывод автора, который повлияет на клиническую практику.**

В разделе формирования универсальной панели наиболее значимых и необходимых биомаркеров и применимых для РФ автор объединил собственные данные и данные литературы и применяя сложные математические и статистические анализы сформировал панель, включающую из всего огромного объема альтераций 25 нужных генов и 2 маркера, определяемых ИГХ методом для всех нозологий, что позволит достаточно быстро проводить анализ без негативного действия на результаты лечения.

Отдельная глава посвящена очень важной теме - это **роли специализированных консилиумов,** которые были проведены 81% больных у проспективной группы пациентов. Специализированные консилиумы чаще проводились при отчетах с ESCAT II-III, чем при IV-V и чаще пациентам с КРР. По заключению МТВ молекулярно-направленная терапия назначалась 51% больных, без консилиума МНТ назначалась всего лишь в 17,6% случаях. Лечение МНТ в следствие проведенного консилиума привело к увеличению ВБП 2/1> 1,3, но не привело к увеличению мВБП ни в случае назначения терапии МТВ ни в случае назначения терапии лечащим врачом, но отмечались пограничные различия в общей выживаемости в пользу пациентов с проведенным консилиум. Автором сформированы принципы и методология проведения МТВ. **Наверное, стоит отметить, что назначение** лечащим врачом терапии чаще могло быть связано с отсутствием осведомленности врачей клинической практики о возможности проведения консилиума и, возможно, отсутствием большинства предполагаемых препаратов.

Автор также кроме применения шкалы ESCAT попыталась применить другие общедоступные базы данных для интерпретации мутационного профиля злокачественных опухолей, и было проведено сравнение 6 баз данных на 6 уровнях детализации. Были отмечены 2 наименее информативные базы данных для всех уровней ESCAT. Было показано автором, что предоставление информации уменьшалось с уменьшением уровня детализации и выявление все меньшего числа биомаркеров, что привело к необходимости ручной интерпретации биомаркеров уровня значимости ESCAT II-III. Следует отметить, что автор иллюстрирует полученные результаты примерами из рутинной практики, что значимо повышает клиническую ценность работы.

Диссертация является законченной с решением в ней поставленных задач, материал подан логично, структура диссертации включает все необходимые разделы, иллюстративно-

табличный материал представлен в достаточном объеме и отличается наглядностью. По структуре, наполнению, информативности материала, количеством проведенного анализа и глубиной знаний автором материала работы, достаточно простой и понятной подачей очень сложных и неоднородных данных, на мой взгляд, диссертация больше соответствует докторской, а не кандидатской диссертации.

Заключение

Таким образом, диссертационная работа **Кузнецовой Олеси Алексеевны «Применимость мультигенных панелей на основе секвенирования следующего поколения в персонализации лечения пациентов с распространенными злокачественными опухолями»** оценивается очень высоко и является самостоятельной научно-квалификационной, успешно завершенной диссертационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований решена важная задача в онкологии - улучшение результатов лечения пациентов за счет персонализированной молекулярно-направленной терапии на основе комплексного молекулярного профилирования опухоли, имеющее значение для развития онкологии.

По своей актуальности, методическому уровню, объему выполненных исследований, новизне полученных данных и их научно-практической значимости диссертация полностью соответствует всем требованиям пункта 9.14 « Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013. (в редакции Постановлений Правительства Российской Федерации от 21.04.2016г. № 335, от 20.03.2021г. №426, от 11.09.2021г. №1539, от 26.10.2023г. №1786, от 25.01.2024г. №62), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальностям **3.1.6 – Онкология, лучевая терапия и 1.5.7 - Генетика**

Официальный оппонент

доктор медицинских наук (14.01.12- Онкология),
заведующий онкологическим отделением
противоопухолевой лекарственной
терапии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова»
Минздрава России

Хохлова Светлана Викторовна

Подпись д.м.н., Хохловой С.В. «заверяю»
Ученый секретарь
ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова»
Минздрава России
кандидат медицинский наук, доцент

Павлович Станислав Владиславович

«30» 05 2025г.

Контактная информация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Адрес: Адрес: 117997, ул. Академика Опарина, д. 4.
Телефон: +7 (495) 531-44-44; E-mail: info@oparina4.ru, сайт: https://ncagp.ru/