

ОТЗЫВ

официального оппонента член-корреспондента РАН, доктора медицинских наук, профессора Орлова Сергея Владимировича на диссертационную работу Степановой Марии Леонидовны на тему: «Роль молекулярно-генетического анализа в прогнозировании эффективности лечения у пациентов метастатическим EGFR-ассоциированным немелкоклеточным раком легкого» представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология

Актуальность темы диссертации

Рак легкого остается самой частой причиной смерти от злокачественных заболеваний в мире, при этом немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ) регистрируется в 85% случаев. Открытие активирующих мутаций в гене рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) изменило подход в лечении таких пациентов. Препараты нового класса, ингибиторы тирозинкиназы EGFR, целью которых являются рецепторы эпидермального фактора роста (EGFR) показали многообещающие результаты как в клинических испытаниях, так и на практике. Было продемонстрировано, что применение ИТК у пациентов с подтвержденной мутацией в гене EGFR ассоциируется с увеличением частоты объективных ответов, а также способствует повышению продолжительности жизни без прогрессирования. Тем не менее, успех терапии ИТК НМРЛ с мутацией в гене EGFR в подавляющем большинстве случаев носит временный характер: как правило, после года терапии заболевание начинает прогрессировать.

Успех комплексной терапии резистентности к ИТК зависит от возможности быстро определить механизм устойчивости. С этой целью пациенты с НМРЛ и мутацией EGFR в опухолевых клетках, у которых терапия ИТК была эффективной, при развитии лекарственной резистентности должны подвергнуться повторной биопсии или определению циркулирующей опухолевой ДНК в плазме с целью точного анализа механизма устойчивости

Актуальность проблемы, изученной в диссертации Степановой Марии Леонидовны, обусловлена недостаточной эффективностью системной терапии у больных EGFR-ассоциированным НМРЛ, сохраняющуюся несмотря на большие усилия по

изучению клинических маркеров и созданию новых лекарственных препаратов. Одним из основных, на настоящий момент, направлений, предположительно позволяющих улучшить результаты терапии, является поиск предиктивных маркеров для оптимизации лечения опухолей.

Научная новизна

Автором была изучена частота выявления мутации T790M при прогрессировании на фоне терапии ингибиторами тирозинкиназы первого-второго поколений с помощью молекулярно-генетического анализа цоДНК. Продемонстрирована возможность продолжения эффективного при бессимптомном прогрессировании лечения тем же ингибитором тирозинкиназы. Разработан и внедрен диагностический метод, позволяющий идентифицировать группу с положительным прогнозом среди пациентов, получающих терапию ингибитором тирозинкиназы третьего поколения. Проведено исследование одного из механизмов резистентности к ингибиторам тирозинкиназы третьего поколения, в частности, мутации C797S методом жидкостной биопсии.

Теоретическая и практическая значимость

В ходе работы было изучено прогностическое клиническое значение динамического исследования мутаций EGFR. Определена связь их исчезновения при определении методом жидкостной биопсии на фоне терапии осимертинибом и показателями выживаемости: общей продолжительностью жизни, частотой объективных ответов и длительностью интервала времени без прогрессирования опухоли. Подтверждены данные о возможности продолжения терапии ингибиторами тирозинкиназы первого-второго поколений при бессимптомном прогрессировании.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и рекомендаций

Степень достоверности результатов диссертационного исследования определяется большим объемом выборки включенных пациентов. В ретроспективной части была

проанализирована клиническая информация о 1050 пациентах, у которых впервые выявили НМРЛ 124 из которых имели молекулярное нарушение в гене EGFR. На этой группе (на основании анализа клинических данных и биологического материала) было проведено изучение факторов, определяющих прогрессирование заболевания, его характеристики, а также сопровождающие его молекулярно-генетические особенности. Проспективная же часть научной работы включала анализ 22 пациентов, получающих терапию ИТК третьего поколения.

Использованные автором методические приемы современны и в полной мере отвечают поставленным задачам исследования. Данные были проанализированы с помощью статистических методов (анализ выполнялся в стандартном пакете «IBM SPSS Statistics Standard Edition для Windows» (версии 17.0)), что позволяет оценить выводы и практические рекомендации на уровне статистической значимости.

Содержание и структура диссертации

Диссертационная работа изложена на 125 страницах, включает 16 таблиц и 17 рисунков. Работа построена и оформлена по традиционному плану, соответствующему требованиям ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации. Работа включает в себя четыре главы с формированием выводов и практических рекомендаций. Список литературы представлен 150 источниками, в том числе 16 на русском языке и 134 на иностранных.

Во введении автором доказана актуальность проблемы, практическая значимость, научная новизна и положения, выносимые на защиту, данные по апробации и внедрению результатов исследования в практику.

Подробное рассмотрение проблемы механизмов резистентности, значение тканевой и жидкостной биопсии, а также современного лечения EGFR-ассоциированного НМРЛ представлены в **обзоре литературы**.

Клинический материал и методы исследования представлены **во второй главе**. Дана подробная характеристика включенных в исследование пациентов. Подробно описана методика проведения молекулярно-генетического анализа на наличие мутации T790M, C797S в гене EGFR в зависимости от варианта биопсии. Описана методика лечения пациентов с приобретенной резистентностью к ИТК первого-второго поколений. Подробно указаны статистические методы, проводимые в научной работе.

Результаты собственного исследования представлены в **третьей главе**. Проведена оценка частоты выявления мутации T790M при прогрессировании на фоне терапии ИТК, а также возможность продолжения ранее выбранной схемы лечения при бессимптомном прогрессировании. В данной главе продемонстрированы и статистически подтверждены результаты прогностического влияния динамического исследования мутаций EGFR на время без прогрессирования при терапии осимертинибом, представлены клинические примеры.

В обсуждении результатов исследования дается логичное обобщенное резюме по проблеме диссертационного исследования, проводится анализ и обсуждение полученных данных, которые сопоставляются с данными мировой литературы.

Выводы и клинические рекомендации логически вытекают из результатов проведенных исследований и полностью соответствуют поставленным цели и задачам. Работа методически грамотно построена и хорошо проиллюстрирована.

Автореферат полностью отражает наиболее важные аспекты диссертации, дает полное представление о проведенном исследовании и в кратком изложении всю информацию о ходе работы и полученных результатах.

Замечаний и вопросов по диссертации нет.

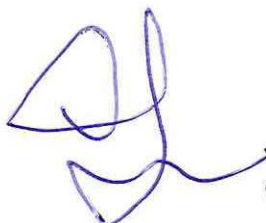
Заключение

Диссертационная работа Степановой Марии Леонидовны **«Роль молекулярно-генетического анализа в прогнозировании эффективности лечения у пациентов метастатическим EGFR-ассоциированным немелкоклеточным раком легкого»**, выполненная под руководством доктора медицинских наук Моисеенко Федора Владимировича представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности: 14.01.12 – онкология, является самостоятельной завершенной научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная задача - улучшение результатов лечения пациентов с метастатическим EGFR – ассоциированным немелкоклеточным раком легкого, получающих терапию ингибиторами тирозинкиназ на основании данных молекулярно-генетического анализа цоДНК.

По своей актуальности, объему выполненных исследований, научной новизне и практической значимости диссертационная работа соответствует требованиям соответствует требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября

2013 года №842, изложенного в новой редакции Постановления Правительства Российской Федерации от 21.04.2016г. № 335, от 02.08.2016 г. №748 и 01.10.2018 г. предъявляемых к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология.

Директор ФГБНУ «НИИ МП»,
член-корр. РАН, д.м.н., профессор
E-mail: orloff-sv@mail.ru
моб. +7 (918) 603-48-38



Орлов Сергей Владимирович

Подпись Орлова С.В. заверяю
Специалист по кадровой работе
Сухарева А.Г.

г. Сочи, Адлерский р-н,
с. Весёлое, ул. Мира, д.177

09.10.2021

