

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Сакаевой Дины Дамировны 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

Очевидность успеха применения ингибиторов тирозинкиназы при выявлении метастатического немелкоклеточного рака легких (НМРЛ) в первой линии при наличии EGFR мутации, на сегодняшний день не вызывает сомнений. Однако у всех пациентов, получающих терапию ингибиторами тирозинкиназы первого - второго поколения, в среднем через 8,0–14,7 мес. неизбежно развивается резистентность. Ее возникновение может быть связано с изменением гена рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) в процессе лечения ИТК, включением обходных сигнальных путей и активацией звеньев нижележащих сигнальных путей, а также с трансформацией фенотипа опухоли. Еще 5 лет назад у трети больных причина развития лекарственной резистентности оставалась неизвестной. На сегодняшний день, наиболее изученным и частым механизмом формирования приобретенной резистентности является возникновение мутации T790M в экзоне 20 гена EGFR, на которую приходится от 52 до 63 % всех случаев вторичной резистентности.

Понимание механизмов резистентности к ИТК важно для клиницистов с позиции возможностей формирования более эффективных опций второй и последующих линий терапии НМРЛ. Перспективы лечебных стратегий пациентов с НМРЛ с приобретенной резистентностью к ИТК, с научных позиций достаточно широки, но в рутинной клинической практике пока недоступны в полном объеме. Задача преодоления резистентности к ИТК перед клиницистами стоит давно и способы ее решения с исторических позиций представляют сложные пути от комбинированного применения ИТК и химиотерапии до создания новых противоопухолевых агентов.

Таким образом, обозначенная автором проблема поиска предиктивных маркеров с целью улучшения результатов лечения пациентов с метастатическим EGFR – ассоциированным немелкоклеточным раком легкого, демонстрирует актуальность диссертационной работы.

Научная новизна

Представленная диссертация посвящена изучению роли молекулярно-генетического анализа в прогнозировании эффективности лечения у пациентов метастатическим EGFR-ассоциированным немелкоклеточным раком легкого.

В исследовании на достаточном клиническом материале изучена частота выявления мутации T790M при прогрессировании на первой линии терапии ингибиторами тирозинкиназы первого второго поколения с помощью молекулярно-генетического анализа поДНК. В ходе работы 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. Дополнительно 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 определена возможность выявления мутации EGFR T790M методом жидкостной биопсии при прогрессировании на фоне терапии ингибиторами тирозинкиназы. Описанные зарубежными исследователями факторы развития резистентности через появление мутации T790M, были подтверждены на клинической группе пациентов, включенных в диссертационную работу. Подтверждены данные о возможности продолжения терапии ингибиторами тирозинкиназы первого-второго поколений при бессимптомном прогрессировании на первой линии лечения. Ключевым моментом явилось изучение прогностического клинического значения динамического исследования мутаций EGFR. Определена связь их исчезновения при детекции методом жидкостной биопсии на фоне терапии осимертинибом и показателями выживаемости.

Научные положения, выводы и практические рекомендации выполненной диссертационной работы аргументированы, обоснованы и статистически достоверны. Все выводы и практические рекомендации основаны на содержании работы, сформулированы лаконично и точно. Основные положения работы могут быть рекомендованы для использования при лечении пациентов с EGFR-ассоциированным НМРЛ.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и рекомендаций

Достоверность полученных результатов, выводов и рекомендаций подтверждается достаточно большим количеством пациентов, широким спектром методологических подходов. Статистическая обработка полученных в ходе исследования данных проведена с помощью «IBM SPSS Statistics Standard Edition для Windows» (версии 17.0).

Научные положения, выводы и рекомендации согласуются с целью диссертации, соответствуют поставленным задачам, которые в результате диссертационного исследования полностью выполнены.

По материалу диссертации опубликовано 18 печатных работах, из них 3 – статьи в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации. Результаты и основные положения диссертации были доложены на международных научно-практических конференциях в 2017-2020 г.

Содержание и структура диссертации

Диссертационное исследование выполнено в традиционном порядке и состоит из введения, 4 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 150 источников, в том числе 16 на русском языке и 134 на иностранных. Диссертация включает 16 таблиц и 17 рисунков и изложена на 125 страницах.

Введение традиционно включает в себя краткое обоснование актуальности исследования, научную и практическую значимость работы. На основании сформулированных данных построены цель и задачи работы.

В первой главе представлен обзор научной литературы, в котором автором последовательно излагаются взгляды исследователей на проблему лечебной тактики в отношении больных с EGFR-ассоциированным НМРЛ.

Во второй главе дана подробная характеристика пациентов, включенных в исследование. За 2016–2019 гг. в ГБУЗ «СПБКНПЦСВМП(о)» была проанализирована клиническая информация о 1050 пациентах, у которых впервые выявили НМРЛ. Изучение факторов, определяющих прогрессирование заболевания, его характеристики, а также сопровождающие его молекулярно-генетические особенности, производилось на

основании анализа клинических данных и биологического материала, полученного от 124 больных с EGFR-ассоциированным НМРЛ. Рассмотрены основные аспекты методики проведения молекулярно-генетического анализа на наличие мутаций T790M, C797S в гене EGFR с использованием методов тканевой и жидкой биопсий. Описана методика лечения пациентов с приобретенной резистентностью к ИТК первого-второго поколений. Статистический анализ выполнялся в стандартном пакете SPSS версии 17.0. При этом применялись методы параметрической и непараметрической статистики в зависимости от типа распределения переменных. Анализ выживаемости проводили по методу Каплана-Майера с построением кривых выживаемости и вычислением медиан выживаемости. Для оценки межгрупповых различий применялись тесты лог-ранк, Бреслоу. Для сравнительной оценки рисков наступления событий в группах применялась модель пропорциональных интенсивностей Кокса (регрессия Кокса) с независимыми от времени предикторами. Выполнялось вычисление отношения рисков и 95% доверительных интервалов для них.

Третья глава включает четыре подраздела: клиническая характеристика пациентов при прогрессировании на фоне ИТК первого-второго поколений; частота выявления T790M при прогрессировании на фоне терапии ИТК; динамическое исследование цДНК и его влияние на эффективность терапии; определение возможных вариантов резистентности при прогрессировании на осимертинибе; клинические примеры.

С учетом направленности работы, автор подробно уделит внимание характеристике групп пациентов, оценена частота распределения пациентов с EGFR T790M+ в зависимости от активирующей мутации. При подгрупповом анализе выявлено, что достоверно чаще мутация резистентности T790M встречалась в группе у пациентов с делецией в 19 экзоне. Статистически значимых различий между частотами выявления T790M при исследовании цДНК и гистологического материала, полученного при прогрессировании выявлено не было. Кроме того, изучена возможность продолжения терапии тем же препаратом при бессимптомном прогрессировании до момента возникновения клинических симптомов. Медиана продолжительности лечения составила 3,8 мес. Автор в ходе исследования смог выделить группу пациентов с достоверно большей продолжительностью выживаемости без прогрессирования по данным исчезновения мутации T790M+ методом анализа цДНК, а далее оценить возможные механизмы устойчивости к терапии ингибитором тирозинкиназы.

В четвертой главе автор проводит сопоставление собственных результатов с данными других авторов, что имеет важное значение для объективной оценки

полученных результатов, определения их значимости для клинической практики и выделения перспективных направлений для дальнейших исследований.

Выводы и практические рекомендации соответствуют поставленным задачам, отражают основные результаты исследования и могут быть использованы учреждениями практического здравоохранения.

В автореферате отражены все разделы и положения диссертации. По теме научной работы опубликовано 18 печатных работах, среди них 3 статьи в изданиях, рецензируемых ВАК.

Замечания по работе

К числу замечаний следует отнести некоторые стилистические неточности и опечатки в тексте диссертации, однако они не сказываются на общей положительную оценку выполненной работы.

По результатам диссертационной работы возникли следующие вопросы:

1. Во всех ли случаях повторной биопсии выполнялось иммуногистохимическое исследование?
2. Какую терапию получали пациенты с отсутствием мутации Т790М при прогрессировании на терапии ингибиторами тирозинкиназ первого – второго поколений?

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.

Официальный оппонент

Заместитель главного врача по онкологии
Клинический госпиталь «Мать и Дитя»,
д.м.н., профессор

Сакаева Дина Дамировна

Подпись Сакаевой Д.Д. заверяю
Начальник отдела кадров

05.10.2021



НАЧАЛЬНИК ОТДЕЛА
ПО РАБОТЕ
С ПЕРСОНАЛОМ
МЕЛАНЬОВА М. А.

Контактная информация:

Клинический госпиталь "Мать и Дитя"
Адрес: 450071, г. Уфа, Лесной проезд 4
Тел: +7(903)3115085
E-mail: d_sakaeva@mail.ru