

«Утверждаю»

Директор ФГБУ «Российский научный  
центр радиологии и хирургических  
технологий им. ак. А.М. Гранова»

Министерства здравоохранения  
Российской Федерации, д.м.н.



Д. Н. Майстренко

22 октября 2021 г.

### ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о научно-практической значимости диссертационной работы Тюрина Владислава Ильича на тему: «Изучение предиктивных молекулярно-генетических маркеров эффективности терапии рака легкого», представленной к защите в диссертационный совет 21.1.033.01 при Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.6 – онкология, лучевая терапия и 1.5.4. – биохимия.

#### Актуальность темы диссертации

Рак легкого (РЛ) занимает первое место в мире по смертности у мужчин и второе - у женщин. Согласно информации всемирной базы данных по онкологической заболеваемости в 2018 году выявлено 2,1 млн новых случаев рака легкого (11,6% от всех злокачественных новообразований) и умерло 1,8 млн человек (18,4% от общего показателя смертности от онкологических заболеваний).

До появления в клинической практике таргетных препаратов стандартом лечения рака легкого была химиотерапия на основе препаратов платины в монорежиме и в различных комбинациях. В настоящее время стандартом лечения являются таргетные препараты, которые применяются при наличии генетических изменений в генах EGFR, ALK, ROS1, BRAF. А кроме того, в рамках третьей фазы проводятся клинические исследования лекарственных средств, направленных на другие мишени – RET, MET, HER-2.

Мутации при раке легкого приводят к активации онкогенов за счет точковых мутаций (EGFR, BRAF, KRAS, MET), амплификации генов (MET,

HER2) и транслокаций (ALK, ROS1, RET), прием последние выявляются преимущественно у некурящих пациентов молодого возраста.

Таким образом, наиболее актуальными направлениями исследований, связанных с повышению эффективности лечения больных раком легкого в настоящее время являются поиск новых молекулярных мишеней, разработка таргетных препаратов и широкое внедрение современных методов диагностики и лечения в практику за счет повышения выявляемости мутаций, что и является предметом исследования диссертации.

Научная новизна исследования и ценность полученных результатов.

Научная новизна исследования не вызывает сомнений. Автором разработан новый ПЦР-метод детекции перестроек с участием генов ALK, ROS1, RET, который позволяет не только выявлять известные химерные транскрипты, но и идентифицировать новые варианты транслокаций. Впервые выявлено восемь новых вариантов транслокаций, не описанных ранее в научной литературе. На большой популяции больных оценено распределение известных и вновь выявленных транслокаций рецепторных тирозин-киназ ALK, ROS1, RET.

С точки зрения фундаментальной медицины ценность полученных результатов заключается в том, что создан инструмент, позволяющий выявлять новые транслокации генов рецепторных тирозин-киназ.

Ценность результатов диссертационного исследования с точки зрения клинической медицины заключается, во-первых, в том, что оценена встречаемость и спектр транслокаций ALK, ROS1, RET в опухолях легких в популяции больных Российской Федерации, что в будущем может стать основой для планирования обеспечения лекарственными препаратами; во-вторых, модифицирован алгоритм предтерапевтического молекулярно-генетического тестирования пациентов с немелкоклеточным раком легкого, что позволит выявлять значительно большее число больных, которым целесообразно проводить лечение ингибиторами тирозин-киназ; в третьих, проведенные исследования позволяют прийти к выводу о том, что при наличии образцов с несбалансированной экспрессией и в отсутствии других терапевтических опций, врачебные комиссии могут рассматривать указанные случаи как позитивные и назначать таргетную терапию.

### **Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Общие научные положения, сформулированные в диссертации Тюрина В.И. основываются на литературных данных и результатах собственных исследований. Положения сформулированы ясно и основаны на полученных результатах. Цели и задачи исследования сформулированы четко и

последовательно. Выводы и практические рекомендации логичны и отражают суть проведенного исследования.

Достоверность полученных результатов подтверждается большим количеством исследуемого материала (исследованы образцы 1000 пациентов), использованием современных методов оценки и адекватной статистической обработкой.

### **Оценка содержания работы**

Диссертационная работа изложена на 120 страницах и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов исследования и их обсуждения, выводов, практических рекомендаций, обсуждения перспектив разработки темы, списка сокращений, списка литературы и трех приложений. Работа включает 21 рисунок, 11 таблиц и 3 приложения с таблицами. Список литературы содержит 172 источника, в том числе 18 отечественных и 154 зарубежных.

Во введении автор обосновывает актуальность исследуемой проблемы, формулирует цель и задачи исследования, характеризует научную новизну, практическую значимость работы, а также описывает методологию исследования. Представлены основные положения работы, которые автор выносит на защиту. В этом разделе представлены также данные о внедрении, апробации результатов исследования, а также о личном вкладе автора в выполнении исследования. Замечаний по этому разделу работы нет.

Обзор литературы состоит из восьми разделов, которые посвящены краткой истории распространения рака легкого, эпидемиологии рака легкого, патоморфологической классификации, общим механизмам злокачественной трансформации, роли курения в развитии рака легкого, молекулярным механизмам патогенеза рака легкого, рецепторам тирозин-киназы, а также способам детекции транслокаций. Глава изложена хорошо, содержит самые современные данные и большое число литературных ссылок. Представляется избыточным размер первого раздела, который занимает 7 страниц и посвящен, в основном историческим аспектам изучения различных аспектов рака легкого, но не имеет прямого отношения к решаемым в процессе исследования задачам. Других замечаний по этому разделу нет.

Вторая глава посвящена материалам и методам исследования. В ней отражен план работы и общий дизайн исследования. Приведены данные о распределении больных по возрасту, полу и отношению к курению. Детально описано выделение нуклеиновых кислот из парафиновых срезов и параметры реакции обратной транскрипции. Дано пошаговое описание разработанной методике оценки несбалансированной экспрессии концевых фрагментов гена тирозин-киназы. Описана методика NGS - идентификации химерных транскриптов. Приведена информация об использованных пакетах программ

для статистической обработки данных. Принципиальных замечаний по этой главе нет.

В третьей главе представлены результаты исследования. Автор последовательно решает поставленные задачи, и тщательно фиксирует полученные данные. Принципиальных замечаний по этой главе нет.

В четвертой главе, которая посвящена обсуждению полученных результатов, приводятся данные о вновь выявленных транслокациях исследуемых генов, распространенности мутаций в популяции, а также приводится алгоритм молекулярно-генетического тестирования пациентов с немелкоклеточным раком легкого. Принципиальных замечаний по данной главе нет.

Диссертацию завершают шесть выводов и четыре практические рекомендации. Выводы соответствуют задачам исследования, основаны на фактических данных, полученных соискателем, четко сформулированы и не вызывают возражений. Практически рекомендации также основаны на полученных данных и касаются методологических аспектов проведения молекулярно-генетических исследований.

Результаты диссертационного исследования опубликованы в 10 печатных работах, из которых 2 – в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации, 8 – в зарубежных изданиях, индексируемых в Web of Science и Scopus. Автореферат и научные публикации достаточно полно отражают результаты диссертационной работы. По автореферату замечаний нет.

### **Заключение**

Диссертационная работа Тюрина Владислава Ильича на тему: «Изучение предиктивных молекулярно-генетических маркеров эффективности терапии рака легкого», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение задач, направленных на оптимизацию молекулярно –генетического тестирования пациентов с немелкоклеточным раком легкого с целью улучшения алгоритма отбора на терапию ингибиторами тирозин-киназ.

Таким образом, по своей актуальности, научной новизне, объему выполненных исследований и практической значимости полученных результатов диссертация полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», № 842 от 24.09.2013 г. (с изменениями от 26.05.2020, № 751), утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор, Тюрин Владислав Ильич, заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских

наук по специальностям: 3.1.6. – онкология, лучевая терапия; 1.5.4. – биохимия.

Отзыв обсужден и одобрен на совместном заседании проблемных комиссий по клиническим дисциплинам и фундаментальным наукам 20.10.2021. ФГБУ «РНЦРХТ им. ак. А.М.Гранова» МЗ РФ, протокол № от 12.

Руководитель отдела  
фундаментальных исследований  
ФГБУ «Российский научный центр  
радиологии и хирургических технологий  
им. ак. А.М. Гранова» Министерства  
здравоохранения  
Российской Федерации, д.м.н.

Молчанов О.Е.

Руководитель лаборатории генной инженерии  
ФГБУ «Российский научный центр  
радиологии и хирургических технологий  
им. ак. А.М. Гранова» Министерства  
здравоохранения  
Российской Федерации, д.б.н.

Евтушенко В.И.

Адрес: 197758, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 70, тел. +78125968462, e-mail: [info@rrcrst.ru](mailto:info@rrcrst.ru)

Подпись руки: д.м.н. О.Е. Молчанова и д.б.н. В.И. Евтушенко заверяю.

Ученый секретарь  
ФГБУ «РНЦРХТ им. ак. А.М. Гранова»  
Минздрава России  
д.м.н.



О.А. Бланк