

«УТВЕРЖДАЮ»

Зам. директора по научной и  
инновационной работе  
ФГБУ «НМИЦ онкологии им.  
Н.Н. Блохина» Минздрава России  
д.м.н. \_\_\_\_\_  
Матвеев В.Б.  
«18» \_\_\_\_\_ 2023 г.

### ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической значимости диссертационной работы Козлова Вадима Викторовича на тему «Клинические и молекулярно-генетические особенности немелкоклеточного рака легкого и их значение для диагностики и лечения у курящих и некурящих пациентов», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 1.5.4. Биохимия, 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

#### Актуальность диссертационной работы

Рак легкого – одна из наиболее агрессивных злокачественных опухолей, которая ассоциируется с высоким потенциалом к метастазированию и рецидиву. Несмотря на достигнутый в последние десятилетия успех в лечении рака легкого, главным образом внедрение таргетной терапии и ингибиторов контрольных точек иммунного ответа, смертность от рака легкого по данным международной статистике занимает лидирующие позиции в структуре всех злокачественных новообразований. С одной стороны, общеизвестным этиологическим фактором рака легкого является курение и в подавляющем

большинстве случаев пациенты с плоскоклеточным раком легкого являются курильщиками, с другой стороны, интересен факт роста встречаемости аденокарциномы у никогда не куривших пациентов, особенно у женщин. Таким образом, очевидно, что фактор курения может по-разному работать в зависимости от гендерных различий и гистотипа рака легкого. Изучение молекулярных механизмов лежащих в основе таких различий может позволить улучшить раннюю диагностику рака легкого, т.к. в настоящее время порядка 70% случаев рака легкого диагностируются на III-IV стадии, что определяет плохой прогноз.

Поиск новых диагностических и терапевтических маркеров для рака легкого отражает современные тенденции как в сфере фундаментальных наук, так и в сфере клинической онкологии.

### **Связь с планом научно-исследовательской работы, в рамках которой выполнена диссертация**

Диссертационная работа Козлова Вадима Викторовича на тему «Клинические и молекулярно-генетические особенности немелкоклеточного рака легкого и их значение для диагностики и лечения у курящих и некурящих пациентов» непосредственно связана с планом научно-исследовательских работ федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины», лаборатории молекулярных механизмов канцерогенеза Научно-исследовательского института молекулярной биологии и биофизики.

### **Научная новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

В работе впервые проведен обширный и комплексный эпидемиологический анализ зависимости выживаемости пациентов с НМРЛ от клинических параметров, что позволило выявить различия не только от стадии, гистотипа, пола и возраста, но и от статуса курения. В рамках этого анализа изучены региональные особенности распространенности мутации *EGFR* у

пациентов с аденокарциномой легкого с учета гендерного фактора и статуса курения, а также продемонстрированы возможности «жидкой» биопсии для ранней диагностики рецидива у пациентов, получающих таргетную терапию. С практической точки зрения такой анализ впервые позволил формировать различные профили пациента в зависимости от клинических и эпидемиологических особенностей Новосибирского области, что может определять индивидуальную стратегию лечения и прогноза.

В молекулярной части исследовательской работы на моделях экспериментальных животных впервые показано изменение экспрессии AhR-регулируемых генов (*CYP1A1*, *CYP1B1*, микроРНК-22-3p, -29a-3p, -193b-5p, -483-3p) и их генов-мишеней (*PTEN*, *EMP2*, *IGF1*, *SLC34A2*) в легких в зависимости от гендерного фактора, как при однократном, так и при хроническом воздействии бензо(а)пирена, как компонента табачного дыма. С помощью анализа базы данных TCGA методами *in silico* автор впервые выявил новые AhR-зависимые микроРНК в опухолях пациентов НМРЛ и изучил изменение их экспрессии в зависимости от статуса курения. Впервые была исследована ассоциация экспрессия микроРНК-21, -342, -93, -181a, -155, -146a со статусом PD-L1 в опухолевых образцах НМРЛ полученных от пациентов. Изучены изменения уровня экспрессии генов-мишеней, исследуемых микроРНК, в частности, экспрессия *PTEN*. Фундаментальная часть работы позволяет рассматривать возможность использования новых молекулярных маркеров для дополнительного типирования НМРЛ с целью определения прогноза и выявления новых потенциальных терапевтических мишеней.

В целом работа Козлова В.В. выполнен на высоком методологическом уровне, поэтому достоверность и новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, не вызывают сомнений.

### **Значимость полученных результатов для науки и практики**

Полученные результаты важны как для фундаментальной науки, так и клинической онкологии. Оценка выживаемости пациентов с НМРЛ в

зависимости от разных клинических факторов (пол, возраст, курение и др) позволяет определять прогностический «портрет» пациента, что влияет на выбор лечения. Интервальный забор крови у пациентов, получающих таргетную терапию с наличием мутации в гене *EGFR* помогает выявить раннюю резистентность к проводимому лечению и своевременно провести его коррекцию.

Автором выявлены новые AhR-регулируемые гены в опухолях пациентов с НМРЛ, таких как *микроРНК*, *PD-L1*, а также изучена экспрессия онкосупрессора PTEN в этих же опухолевых образцах в зависимости от статуса курения. Полученные данные по изменению экспрессии этих генов под воздействием курения важны для понимания раннего канцерогенеза легкого. С другой стороны, эти молекулярные маркеры потенциально могут выступать в качестве диагностических и терапевтических мишеней.

### **Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы**

Научные положения и выводы диссертационной работы Козлова В.В. представляют интерес для специалистов клинической онкологии, молекулярной биологии и биохимии. В работе выявлены и исследованы потенциально новые маркеры НМРЛ с акцентом на различия их экспрессии в зависимости от гистотипа и статуса курения, что позволяет стратифицировать разные прогностические группы пациентов. Онкосупрессор PTEN потенциально может быть использован как привлекательная терапевтическая модель. Интервальная «жидкая» биопсия влияет на изменения алгоритма лечения EGFR позитивного НМРЛ.

### **Личный вклад автора**

Автором лично разработан дизайн научно-исследовательской работы, производился забор опухолевого материала, наполнение электронной базы клиническими данными, статистическая обработка, а также осуществлялось непосредственное участие в постановке молекулярно-генетических

экспериментов. Автор проводил подготовку и публикацию основных научных статей и патентов; осуществлял написание глав и оформление диссертации.

### **Общая характеристика диссертационной работы**

Диссертация Козлова В.В. выполнена на высоком научно-методическом уровне, написана в традиционном формате и изложена на 280 страницах машинописного текста состоит из введения, 4 глав, включающих обзор литературы, материал и методы исследования, результаты исследования и их обсуждение, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы и приложений. Список литературы представлен 383 источниками, из которых 365 в зарубежных изданиях. Полученные результаты проиллюстрированы с помощью 50 таблиц и 71 рисунка. По теме диссертации опубликовано 20 научных работ, в том числе 2 патента на изобретение и 12 статей в научных журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки Российской Федерации, из них 6 статей в журналах, входящих в международную реферативную базу данных и систем цитирования (Web of Science, Scopus).

Во «Введении» автор четко обосновывает актуальность исследования, логично формирует цели и задачи исследования, положения, выносимые на защиту. В обзоре литературы полноценно и глубоко описывается состояние проблемы рака легкого. Досконально представлены эпидемиология, этиологические факторы рака легкого с учетом половой принадлежности и статуса курения. Всесторонне освещены современные молекулярные механизмы канцерогенеза легкого, данный материал хорошо структурирован и логично подводит к формированию целей и задач исследования. Особое внимание уделено механизмам активации AhR под воздействием бензо(а)пирена, а также изменения уровня экспрессии его генов-мишеней, что подтверждает научную новизну работы и повышает ее научную и практическую ценность.

В главе «Материалы и методы» описан клинический материал, который использовался для определения основных молекулярных маркеров в

опухолевых образцах, иммунологического исследования, «жидкой» биопсии и впечатляющий эпидемиологический материал (включено 6056 пациентов за 5 лет). Следует отметить, что в работе использовался широкий спектр методов исследования: молекулярно-биологические (ПЦР), иммуногистохимические, иммунофлуоресцентные, экспериментальные методы на животных, современные статистические методы и биоинформатические методы.

В третьей главе, где представлены собственные результаты, можно выделить четыре раздела. Первый посвящен результатам эпидемиологического исследования с подробным изложением влияния различных клинических факторов (пол, возраст, стадия, гистотип, курение) на выживаемость пациентов. Второй описывает результаты биоинформатического анализа молекулярных маркеров. Третий включает результаты молекулярных и иммунологических исследований на опухолевых образцах и плазмы, полученных от пациентов с НМРЛ. Четвертый – экспериментальный, который демонстрирует полученные результаты в ходе внутрибрюшинного введения масляного раствора бензо(а)пирена крысам. Этот раздел наглядно дополнен иллюстративным материалом и двумя развернутыми клиническими случаями.

В главе «Обсуждение» произведен подробный анализ полученных результатов собственного исследования, который сопоставлен с критической точки зрения с имеющимися современными данными научной литературы. В этой главе автор оценивает вклад полученных результатов в развитие современного состояния проблемы. Обсуждение результатов изложено логично и наглядно.

На основании полученных результатов сформулировано 9 выводов, которые написаны четко и полностью соответствуют поставленным задачам исследования. На основании проведенной работы автор также предлагает собственную гипотетическую схему классического генотоксического и эпигенетического механизма канцерогенеза легкого, практические рекомендации, а также собственный алгоритм диагностики и

лечения пациентов с плоскоклеточным раком легкого и аденокарциномой с учетом изученных молекулярных маркеров.

Автореферат в полной мере отражает содержание диссертации.

### **Заключение**

Диссертационная работа Козлова Вадима Викторовича на тему «Клинические и молекулярно-генетические особенности немелкоклеточного рака легкого и их значение для диагностики и лечения у курящих и некурящих пациентов» представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 1.5.4. Биохимия, 3.1.6. Онкология, лучевая терапия, является законченной, самостоятельно выполненной научно-квалификационной работой в которой содержатся новые решения актуальных проблем клинической онкологии и биохимии по выявлению ранней резистентности к таргетной терапии EGFR позитивного НМРЛ методом «жидкой» биопсии, определению групп неблагоприятного прогноза по медиане выживаемости в зависимости от курения и пола пациентов, а также изучению новых потенциальные молекулярные маркеры типирования, прогноза и лечения НМРЛ.

По своей актуальности, новизне, научной и практической ценности полученных результатов диссертация Козлова Вадима Викторовича полностью соответствует всем требованиям «Положения о присуждении ученых степеней» утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года №842 (в редакции постановлений Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 г. №335, от 20 марта 2021 г. №426, от 11 сентября 2021 г. № 1539), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а ее автор заслуживает присуждение ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 1.5.4. Биохимия, 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

Отзыв обсужден и одобрен на научно-практической конференции отделения противоопухолевой лекарственной терапии №3 отдела лекарственного лечения НИИ клинической онкологии имени академика РАН и

РАМН Н.Н. Трапезникова и лаборатории биохимии опухолей НИИ канцерогенеза ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, протокол заседания № 3 от «11» сентября 2023 г.

Первый заместитель директора

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России,  
заведующий отделением противоопухолевой лекарственной терапии №3 отдела лекарственного лечения НИИ клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова  
д.м.н. (14.01.12 – Онкология)

Константин Константинович

Научный консультант

лаборатории биохимии опухолей  
д.б.н. (03.00.04 — Биологическая химия)

Анатолий Владимирович

Подписи д.м.н. Лактионова Константина Константиновича и д.б.н. Лихтенштейна Анатолия Владимировича

Ученый секретарь

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина»  
К.м.н.

Ирина Юрьевна Кубасова

Контактная информация:

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Адрес: 115522, г. Москва, Каширское шоссе 24

Телефон: 8 (499) 324-24-24, e-mail: [Kanc1@ronc.ru](mailto:Kanc1@ronc.ru)

[www.ronc.ru](http://www.ronc.ru)