

## **ОТЗЫВ**

члена диссертационного совета доктора медицинских наук, профессора, члена-корреспондента РАН Матвеева Всеволода Борисовича на диссертацию Семенова Дмитрия Владимировича на тему: «Персонализация комплексного лечения на основе клинико-морфологических факторов прогноза у больных с метастатическим раком почки», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по научным специальностям 3.1.6. Онкология, лучевая терапия, 3.1.13. Урология и андрология

### **Актуальность диссертационного исследования**

При первичной диагностике рака почки метастазы выявляются у 20-30% больных, а также в 20-50% случаях метастазы появляются при прогрессировании опухолевого процесса в различные сроки после хирургического лечения. Благодаря внедрению в клиническую практику современных таргетных и иммуноонкологических препаратов и их комбинаций в значительной степени улучшились показатели выживаемости больных метастатическим почечноклеточным раком (мПКР). Однако не существует четких критериев выбора лекарственной противоопухолевой терапии в настоящее время. В связи с этим актуальным является пересмотр существующих прогностических шкал с точки зрения гетерогенности больных мПКР в зависимости от локализации и количества метастазов, гистологического подтипа и степень дифференцировки опухоли.

Диссертация Семенова Дмитрия Владимировича посвящена разработке модифицированной прогностической модели для персонализации комплексного лечения у больных мПКР, которая может быть использована для внедрения при других формах метастатического рака, что является актуальным и перспективным с точки зрения дальнейшего развития данного направления в науке.

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

Впервые в результате ретроспективного клинического исследования в Российской Федерации проведен анализ и доказано влияние клинико-лабораторных показателей, патоморфологических характеристик опухоли, количества пораженных органов, времени возникновения и локализации метастазов на показатели выживаемости больных мПКР. Впервые в одно- и многофакторном анализе было оценено влияние дополнительных факторов прогноза на показатели выживаемости, частоту объективных ответов и времени без прогрессирования у больных мПКР. В реальной клинической практике изучены и установлены факторы, влияющие на показатели выживаемости больных мПКР при

выполнении циторедуктивных операций.

Автором предложена модифицированная прогностическая модель (SOSh) с учетом персонализированных факторов прогноза, разработана балльная система оценки выживаемости больных мПКР в зависимости от 8 независимых прогностических факторов. Согласно прогностической модели SOSh выделена третья и четвертая подгруппы неблагоприятного и очень неблагоприятного прогноза у больных мПКР. Использование данной модели может улучшить показатели выживаемости больных мПКР за счет персонализированного подхода к выбору системной противоопухолевой терапии.

Работа Семенова Дмитрия Владимировича вносит вклад в разработку персонализированного подхода к комплексному и комбинированному лечению больных с мПКР. Разработанная модифицированная модель прогноза по SOSh может иметь практическое применение.

### **Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Объем проведенного исследования достаточен для получения статистически значимых результатов. Методологическая часть объемна, содержательна, соответствует основным требованиям, предъявляемым к научному исследованию. Обработка результатов осуществлялась с применением адекватного программного обеспечения. Для статистической обработки использованы современные методы анализа. Диссертация иллюстрирована 166 рисунками, которые наглядны и соответствуют текстовой части. Таблицы отражают и суммируют полученные результаты. Материалы научного исследования отражены в 18 научных публикациях в журналах из перечня, утвержденного ВАК. Выводы сформулированы грамотно, обоснованы и соответствуют поставленным задачам.

### **Оценка содержания диссертации**

В диссертационной работе Семенова Д.В. был поставлен ряд задач, связанных с совершенствованием персонализированного подхода у больных мПКР. Работа является исследованием, которое позволило получить целый ряд новых данных, расширяющих наше представление о персонализации прогноза у больных мПКР.

Диссертация изложена на 497 страницах машинописного текста, включая перевод на английский язык. Библиографический список состоит из 282 источников, из которых большинство зарубежные.

Диссертация построена по традиционному плану.

Во введении актуальность исследования изложена с нескольких точек зрения. Во-первых, подчеркнута социальная значимость метастатического рака почки. Во-вторых, показано, что благодаря внедрению современных лекарственных противоопухолевых препаратов увеличились показатели выживаемости больных метастатическим раком почки. В-третьих, на сегодняшний день очень важен пересмотр существующих прогностических шкал с учетом гетерогенности мПКР.

Первая глава представляет собой обзор литературы, выполненный путем анализа большого количества литературных источников на тему научного исследования. Автор описал современные клиничко-морфологические факторы прогноза и возможности системной терапии мПКР.

Вторая глава содержит описание материалов и методов исследования. Дизайн исследования построен на общей характеристике больных, дозировках и режимах применения системной терапии, методов обследования и создания математических моделей прогнозирования выживаемости больных мПКР.

В третьей главе изучено влияние клиничко-морфологических факторов на показатели выживаемости, которые либо уже включены в известные прогностические модели, либо рассматриваются в качестве потенциальных факторов прогноза. Выявлена неоднородность группы промежуточного прогноза больных мПКР в зависимости от количества неблагоприятных факторов. Выполнено сравнение влияния факторов на показатели выживаемости у больных благоприятного, промежуточного и неблагоприятного прогнозов по шкале IMDC. Изучены факторы прогноза в группах больных мПКР с различными безрецидивными периодами.

Четвертая глава посвящена изучению особенностей метастатического процесса у больных мПКР. Установлено, что на показатели выживаемости больных мПКР влияет количество пораженных органов, время возникновения и локализации метастазов, патоморфологические характеристики опухоли и клиничко-лабораторные показатели. Получены два патента: 1) «Алгоритм лечения солитарных метастазов рака почки в кости» и 2) «Алгоритм лечения единичных метастазов рака почки в кости». Проанализирована зависимость показателей выживаемости у больных с синхронными и метасинхронными метастазами рака почки.

Пятая глава посвящена оценке факторов прогноза и их влияния на эффективность циторедуктивных операций у больных мПКР. Автором выполнен одно- и многофакторный анализ прогностических факторов при выполнении данных циторедуктивных вмешательств. Дополнительными прогностическими факторами являются степень дифференцировки опухоли, тип и количество метастазов, а также наличие метастазов в кости, легкие и головной

мозг.

Шестая глава содержит анализ результатов системной терапии по линиям у 981 больного метастатическим раком почки. При назначении пациентам новой линии терапии было отмечено снижение частоты полного и частичного ответа, при этом также снижалась частота прогрессирования.

Седьмая глава посвящена созданию математических моделей для прогнозирования выживаемости и исходов больных мПКР. Автором создана логистическая регрессионная модель прогноза показателей 5-летней ОВ больных мПКР и проведена ее оценка с помощью ROC-анализа. Получен патент на промышленный образец «Схема-алгоритм модели для прогнозирования выживаемости больных мПКР». В исследовании модифицирована балльная система оценки прогноза жизни больных мПКР с учетом 8 независимых персонализированных прогностических факторов (тип и количество метастазов, степень дифференцировки опухоли по Fuhrman, уровень гемоглобина, статус ECOG, наличие/отсутствие циторедуктивной нефрэктомии и метастазэктомии в анамнезе, наличия/отсутствия висцеральных метастазов). В предложенной автором модели SOSh в группе неблагоприятного прогноза были изучены прогностические факторы у больных метастатическим почечноклеточным раком и оценено их влияние на показатели выживаемости. В модели SOSh гетерогенная группа неблагоприятного прогноза была разделена на 2 подгруппы: группу неблагоприятного и очень неблагоприятного прогноза у больных метастатическим почечноклеточным раком. Изучено влияние циторедуктивных операций и системной терапии 1 и 2 линии на показатели выживаемости у больных метастатическим раком почки.

Выводы и практические рекомендации соответствуют основным положениям диссертации. Оформление диссертации и списка литературы соответствует требованиям, предъявляемым ВАК. В целом работа заслуживает положительной оценки.

В рамках дискуссии хотелось бы услышать ответы на следующие вопросы:

1. Считаете ли Вы необходимым создание современных номограмм у больных с различными локализациями метастазов у больных раком почки?

2. Планируете ли Вы дальнейшие исследования по теме диссертационной работы и какие современные прогностические предикторы возможно помогут в определении персонализированного подхода в комплексной терапии больных с метастатическим почечноклеточным раком?

## Заключение

Диссертация Семенова Дмитрия Владимировича на тему: «Персонализация комплексного лечения на основе клинико-морфологических факторов прогноза у больных с метастатическим раком почки» является законченной научно-квалификационной работой, имеющей значение для онкологии и урологии. Диссертация соответствует основным требованиям, установленным Приказом от 19.11.2021 № 11181/1 «О порядке присуждения ученых степеней в Санкт-Петербургском государственном университете», а соискатель Семенов Дмитрий Владимирович заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по научной специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия, 3.1.13. Урология и андрология.

Нарушений пунктов 9, 11 Порядка присуждения Санкт-Петербургским государственным университетом ученой степени ученой степени доктора наук соискателем ученой степени мною не установлено.

Член диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующий отделением онкоурологии НИИ клинической онкологии им. академика Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, заместитель директора по инновационной деятельности ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

Матвеев В.Б. \_\_\_\_\_ (подпись) 24.09.24 (дата)

Подпись Матвеева В.Б. заверяю:

Ученый секретарь ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, кандидат медицинских наук

Кубасова И.Ю. \_\_\_\_\_ (подпись) 24.09.2024 (дата)



Контактная информация:  
ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России  
11522, г. Москва, Каширское шоссе, 24  
Тел: (499) 324-44-89  
v.matveev@ronc.ru