

## ОТЗЫВ

члена диссертационного совета, доктора медицинских наук Мосояна Мкртича Семеновича 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 работы.

Диссертационная работа Семенова Дмитрия Владимировича посвящена решению одной из наиболее актуальных проблем современной онкоурологии — изучению клинико-морфологических факторов прогноза у больных метастатическим раком почки (мПКР) для формирования групп прогноза с целью определения персонализированного выбора противоопухолевого лекарственного лечения и циторедуктивных хирургических вмешательств. Исторически, на протяжении уже нескольких десятилетий лекарственная терапия не приводила к повышению показателей выживаемости, но за последние годы ситуация в корне изменилась.

В настоящее время существенно возросла роль современных иммуноонкологических препаратов, а также комбинаций с таргетными агентами. Однако мПКР является гетерогенным заболеванием, и в настоящее время назрела необходимость пересмотреть шкалу прогноза по IMDC с учетом дополнительных прогностических факторов.

В диссертационной работе на большом клиническом материале изучались прогностические факторы для определения групп прогноза и

создания модифицированной персонализированной модели у больных мПКР.

Перспективным направлением является изучение в модифицированной модели SOSH подгруппы неблагоприятного и очень неблагоприятного прогноза предиктивных факторов и их влияние на показатели выживаемости у больных мПКР.

Впервые оценено влияние циторедуктивных операций на показатели выживаемости с использованием модифицированной модели SOSH у больных мПКР неблагоприятного и очень неблагоприятного прогнозов.

Актуальность данной работы сомнений не вызывает.

Цель и задачи работы четко сформулированы и раскрываются по ходу исследования.

**Научная новизна исследования, полученных результатов, выводов, рекомендаций, сформулированных в диссертационной работе.**

Научная новизна обусловлена отличительной особенностью представленной диссертации, в которой реализован комплексный подход в решении поставленных в ней исследователем задач, позволивший создать персонализированную модифицированную модель прогноза SOSH у пациентов мПКР.

Автором изучены клинко-патоморфологические прогностические факторы у больных мПКР, влияющие на показатели выживаемости.

Осуществлен поиск факторов, достоверно влияющих на эффективность циторедуктивных хирургических вмешательств у пациентов мПКР.

Оценена эффективность системной терапии в гетерогенной группе неблагоприятного прогноза в реальной клинической практике.

**Значимость полученных результатов для науки и практической деятельности.**

Значимость диссертационной работы заключается в формулировке практических рекомендаций по применению разработанной автором модифицированной модели для пациентов с метастатическим почечноклеточным раком.

Автором получены актуальные данные, позволяющие судить о гетерогенности больных мПЖР в группах прогноза.

Сформулированные Семеновым Д.В. практические рекомендации могут быть применимы в реальной клинической практике исходя из анализа и статистической обработки клинических и патоморфологических факторов прогноза.

Все пункты четко сформулированы и имеют убедительную доказательность для внедрения в клиническую практику.

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

Материалом для данной диссертационной работы послужил анализ результатов лечения у 981 пациента. Число наблюдений вполне достаточно для проведения расчетов, что в совокупности с использованием верно подобранных статистических методик обеспечивает достоверность полученных результатов.

Важнейшим условием обоснованности результатов является разработка выверенного дизайна исследования; полностью соответствующего поставленным целям и задачам, что, безусловно, соблюдено в данной работе. Таким образом, в исследовании обеспечен высокий научно-методологический уровень, гарантирующий с одной стороны значимость полученных результатов, с другой — возможность сопоставлять их с данными других авторов не только в России, но и за рубежом. В целом,

представленные выводы и практические рекомендации полностью отражают решение поставленных задач.

Наиболее значимые результаты рецензируемой работы широко представлены в печатных изданиях. Всего по теме диссертации опубликовано 18 печатных работ в рекомендованном ВАК перечне, что удовлетворяет требованиям Положения о присуждении ученых степеней.

### **Оценка содержания диссертации, ее завершенность, подтверждение публикации автора.**

Диссертация изложена на 497 страницах, Для большей наглядности результаты иллюстрированы 166 рисунками и 207 таблицами. В структуре работы отображены общепринятые разделы: введение, обзор литературы, глава, в которой описываются материалы и методы исследования, пять глав собственных результатов, заключение, выводы и практические рекомендации.

Содержание введения традиционно. В нем представлена актуальность исследования. Сформулированы цель и задачи. Все поставленные задачи полностью соответствуют общей цели диссертации. Раскрыта научная новизна и научно-практическая значимость работы. Подробно изложено личное участие автора в проведении разных этапов научных изысканий, Четко сформулированы основные положения, выносимые на защиту.

Обзор литературы размещен на 48 листах машинописного текста, что вполне достаточно для всестороннего освещения изучаемой проблемы. Источники, которые приведены в обзоре, в основном, датированы последними пятью годами. Последовательно представлена информация обо всех изучаемых в работе проблемах, начиная с прогностических факторов у больных мПКР, заканчивая результатами системной терапии. Изложенный материал обоснованно указывает на необходимость проведения той или иной части исследования. Общий библиографический указатель содержит 282 автора, из которых только 21 являются русскоязычными, и подтверждает

актуальность и малую освещенность в отечественной литературе рассматриваемых вопросов.

Во второй главе представлена характеристика клинического материала и используемых методов, Начинается она с распределения общей когорты больных включающей в себя 981 пациентов, на группы. Детальная клиническая характеристика наблюдаемых групп по клинικο-патоморфологическим прогностическим факторам дана в каждой из соответствующих трех главах с собственными результатами исследования.

В пятой главе подробно приведен анализ предиктивных факторов, влияющих на показатели выживаемости у больных мПКР при проведении циторедуктивных операций.

В шестой главе детально отображен анализ проведения системной терапии у 981 больного мПКР и оценены результаты по 1 – 6 линиям лечения.

Заключительная седьмая глава посвящена разработке моделей прогноза на основе большого клинического материала больных мПКР. На основе изучения клинικο-морфологических особенностей мПКР для формирования групп прогноза с целью определения персонализированного выбора противоопухолевого лекарственного лечения и циторедуктивных хирургических вмешательств создана модифицированная модель прогноза по SOSh. В модифицированной модели SOSh подгруппы неблагоприятного и очень неблагоприятного прогноза выявлены предиктивные факторы и их влияние на показатели выживаемости у больных мПКР. Оценено влияние циторедуктивных операций на показатели выживаемости с использованием модифицированной модели SOSh у больных мПКР неблагоприятного и очень неблагоприятного прогнозов.

В общем заключении автором приведено краткое обобщение полученных результатов с акцентом на наиболее значимые из них. Выводы исследования вытекают из полученных результатов и полностью соответствуют сформулированным цели и задачам.

В целом диссертация написана хорошим литературным языком, хотя и имеются некоторые стилистические неточности. Критических замечаний, ошибок и предложений при рецензии данной работы не выявлено. Несомненно, диссертационная работа является актуальной и облачает научной новизной и значимостью.

В порядке уточнения хотелось бы обсудить с соискателем следующие вопросы:

1. Влияет ли степень дифференцировки опухоли, а также количество метастазов на показатели выживаемости у больных мПЖР?
2. В настоящее время большое значение уделяется изучению гетерогенной группы больных мПЖР промежуточного прогноза. Проводили ли в Вашей работе изучение данной группы, и какие результаты Вы получили?

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исходя из вышеперечисленного можно заключить, что диссертационная работа Семенова Дмитрия Владимировича на тему: «Персонализация комплексного лечения на основе клинико-морфологических факторов прогноза у больных с метастатическим раком почки» выполненная на высоком методологическом уровне, представляет собой законченный научно-квалификационный труд, в рамках которого на основе выполненных исследований сформулированы положения, совокупность которых можно квалифицировать как достижение в научно-практической медицине. Имеется решение актуальной научной проблемы, а именно разработка модифицированной модели прогноза по SOSh у больных. Содержание диссертации Семенова Д.В. на тему: «Персонализация комплексного лечения на основе клинико-морфологических факторов прогноза у больных с метастатическим раком почки» соответствует научным специальностям 3.1.6. Онкология, лучевая терапия, 3.1.13. Урология и андрология. Диссертация соответствует критериям, которым

должны отвечать диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук, установленным приказом от 19.11.2021 № 11181/1 «О порядке присуждения ученых степеней в Санкт Петербургском государственном университете» и рекомендована к защите в СПбГУ, а ее автор Семенов Дмитрий Владимирович заслуживает присуждения искомой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.6. Онкология, лучевая терапия, 3.1.13. Урология и андрология.

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

Член диссертационного совета

доктор медицинских наук, заведующий кафедрой урологии с курсом роботической хирургии с клиникой ИМО ФГБУ «НМИЦ имени В.А.Алмазова» МЗ РФ

Мосоян М.С. \_\_\_\_\_ (подпись) 23.09.2024 (дата)

Подпись д.м.н. М.С. Мосояна «заверяю»,

Ученый секретарь ФГБУ «НМИЦ имени В.А.Алмазова» МЗ РФ,

д.м.н., профессор

Недошивин А.О. \_\_\_\_\_ (подпись) 23.09.2024 (дата)

