

ОТЗЫВ НА АВТОРЕФЕРАТ

диссертационной работы Поповой Анны Сергеевны «Возможности прогнозирования течения и индивидуализации терапии рака поджелудочной железы на основании молекулярно-генетических характеристик опухоли», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 — Онкология

Диссертация Поповой Анны Сергеевны посвящена актуальной в настоящее время проблеме индивидуализации лечения рака поджелудочной железы на основании молекулярно-генетических характеристик опухоли. Прогноз данного заболевания остается неблагоприятным в связи с низким уровнем диагностирования на ранних стадиях, но даже в случае хирургического лечения рецидив заболевания возникает более чем в половине случаев. Вместе с тем, знание предикторов ответа опухоли на терапию позволяет улучшить прогноз пациентов и избежать неэффективных схем химиотерапии.

В автореферате автором в краткой форме изложены основные результаты диссертационной работы. Поставленные цель и задачи исследования имеют весомый научный и прикладной характер. Впервые в России автором исследован вопрос предиктивной и прогностической значимости циркулирующей опухолевой ДНК при резектабельном раке поджелудочной железы, что подчеркивает новизну исследования. Выделены проблемы, требующие дополнительного исследования, такие как отсутствие данных о паттерне мутаций в генах гомологичной рекомбинации ДНК в российской популяции больных раком поджелудочной железы.

По результатам выполненной работы диссертантом убедительно доказана эффективность препаратов платины при местно-распространенном и метастатическом раке поджелудочной железы в группе пациентов с мутациями в генах *BRCA1*, *BRCA2* и *PALB2*, выявленных методом полноэкзомного секвенирования. Неблагоприятный прогноз прооперированных пациентов был продемонстрирован в группе пациентов, у которых в крови после операции определялась циркулирующая опухолевая ДНК. При этом высокая частота прогрессирования наблюдалась независимо от проведения адъювантной химиотерапии. Данные результаты указывают на необходимость дальнейшего

изучения циркулирующей опухолевой ДНК при раке поджелудочной железы различных стадий.

Автореферат написан грамотным языком, полностью отражает все этапы проведенного исследования. Выводы соответствуют его задачам. Замечаний к автореферату нет.

Таким образом, по своей актуальности, содержанию, методическому уровню, научной новизне и практической значимости диссертационная работа Поповой А.С. отвечает требованиям «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013 г. (в редакции постановлений Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 г. № 335, от 02 августа 2016 г. № 748, от 29 мая 2017 г. № 650, от 28 августа 2017 г. № 1024 и от 01 октября 2018 г. № 1168), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – Онкология.

Даю согласие на сбор, обработку, хранение и передачу персональных данных в диссертационный совет Д 001.017.01 на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделением противоопухолевой лекарственной терапии №1 ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России

Владимирова Любовь Юрьевна

« 11 » 05 2021

Подпись д.м.н., проф. Владимировой Л.Ю. заверяю

Ученый секретарь ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России

доктор биологических наук, доцент

Дженкова Елена Алексеевна



Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Адрес: 344037, Российская Федерация, Ростовская область, г.Ростов-на-Дону, 14-я линия, 63
Телефон: +7 (863) 200 1000, +7 (863) 3000 200 E-mail: onko-sekretar@mail.ru

ОТЗЫВ НА АВТОРЕФЕРАТ

диссертации Поповой Анны Сергеевны «Возможности прогнозирования течения и индивидуализации терапии рака поджелудочной железы на основании молекулярно-генетических характеристик опухоли», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 — Онкология

Необходимость в малоинвазивных методах диагностики в совокупности с появлением все большего количества мишеней и таргетных препаратов привели к активному изучению метода «жидкостной биопсии» при различных злокачественных новообразованиях. Особенно важным данный метод представляется при раке поджелудочной железы, так как анатомическое расположение первичной опухоли и окружающая ее строма затрудняют выполнение забора достаточного для исследования материала. Зачастую неудовлетворительная эффективность стандартных режимов химиотерапии требуют определения новых предиктивных биомаркеров, которые смогут повлиять на тактику лечения рака данного заболевания.

В представленном автореферате последовательно изложены результаты полноэкзомного секвенирования генов гомологичной рекомбинации ДНК в российской популяции больных раком поджелудочной железы, а также определения циркулирующей опухолевой ДНК в крови пациентов. Научная новизна работы не вызывает сомнений. Большой объем клинического материала, применяемые методы молекулярного тестирования и статистической обработки данных указывают на достоверность полученных результатов. Мутации в генах гомологичной рекомбинации ДНК были выявлены в 12% случаев. Традиционная панель ПЦР-диагностики, применяемая для выявления мутаций в генах гомологичной рекомбинации ДНК при раке молочной железы и раке яичников, оказалась малоинформативной. Частота мутаций в генах *BRCA1/2* и *PALB2* составила 5,6%, при этом автором не выявлено факторов, ассоциированных с наличием мутаций, в связи с чем генетическое тестирование рекомендовано всем больным раком поджелудочной железы.

Во второй части автореферата представлен мета-анализ исследований, посвященных прогностической роли циркулирующей опухолевой ДНК (цОДНК) при раке поджелудочной железы различных стадий, на основании которого автором обоснована важность дальнейшего изучения метода. По данным собственного исследования положительный статус цОДНК после операции явился прогностическим фактором неблагоприятного прогноза. Полученные результаты указывают на необходимость дальнейшего изучения метода с целью определения временных рамок для выполнения забора крови и изучения различных схем лечения в послеоперационном периоде в зависимости от уровня цОДНК.

Принципиальных замечаний к автореферату нет.

По теоретической и практической значимости диссертационная работа Поповой А.С. отвечает требованиям «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013 г. (в редакции постановлений Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 г. № 335, от 02 августа 2016 г. № 748, от 29 мая 2017 г. № 650, от 28 августа 2017 г. № 1024 и от 01 октября 2018 г. № 1168, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – Онкология.

Даю согласие на сбор, обработку, хранение и передачу персональных данных в диссертационный совет Д 001.017.01 на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Кандидат медицинских наук, заведующая
химиотерапевтическим отделением ГБУЗ «ГКОБ №1 ДЗМ»

Подпись к.м.н. Денисовой Е.А. заверяю:

Начальник отдела кадров



Преснова

04.03.2022

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая онкологическая больница №1 Департамента здравоохранения города Москвы»

Адрес: 129090, г. Москва, ул. Дурова 26, строение 2

E-mail: gkob1@zdrav.mos.ru Телефон: +7 966 115 53 35; +7 926 264-26-35

ОТЗЫВ НА АВТОРЕФЕРАТ

диссертационной работы Поповой Анны Сергеевны «Возможности прогнозирования течения и индивидуализации терапии рака поджелудочной железы на основании молекулярно-генетических характеристик опухоли», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 — онкология

Поиск путей, которые позволят повысить эффективность и улучшить отдаленные результаты применения цитостатических комбинаций, является одной из приоритетных задач в онкологии. Низкая чувствительность опухолей поджелудочной железы к современным вариантам лекарственной терапии определяет высокую значимость поиска новых маркеров для оптимального применения имеющихся в арсенале средств. Именно эти вопросы и были поставлены в исследовании диссертанта.

Отрадно, что автор диссертационной работы Попова Анна Сергеевна, поставив столь важные задачи в своем исследовании провела для их решения одно из крупнейших в мире исследований генов гомологичной рекомбинации ДНК и циркулирующей опухолевой ДНК в популяции больных раком поджелудочной железы. Автором показана практическая значимость определения мутаций в генах *BRCA1*, *BRCA2* и *PALB2*, на долю которых пришлось почти 6% случаев. Частота объективных эффектов при применении препаратов платины в первой линии терапии местно-распространенного и метастатического рака поджелудочной железы при наличии мутаций в генах *BRCA1/2* и *PALB2* составила 54,5%, в то время как в группе пациентов с мутациями в других генах гомологичной рекомбинации – 30,8%, в группе пациентов с диким типом исследованных генов – 17,4%. Особенно ярко эффект препаратов платины при их применении в первой линии наблюдался в группе пациентов с мутациями *BRCA1/2* и *PALB2* – медиана выживаемости без прогрессирования составила 12,7 мес., а медиана общей выживаемости – 22,9 мес. Мутации в других генах гомологичной рекомбинации ДНК не оказали влияния на эффективность препаратов платины, в связи с чем автор не рекомендует их определение в рутинной практике.

Концентрация циркулирующей опухолевой ДНК в плазме крови пациентов оценивалась среди 66 пациентов и оказалась выше в случае распространенного процесса. Наличие циркулирующей опухолевой ДНК в плазме крови пациентов после операции послужило фактором, ассоциированным с худшей медианой выживаемости без признаков заболевания независимо от адъювантной терапии. Шестимесячная выживаемость без признаков заболевания

в случае выявления циркулирующей опухолевой ДНК после операции составила 66%, в случае же её отсутствия – 91%. Полученные результаты служат основанием для дальнейшего изучения метода «жидкостной биопсии» не только при резектабельном, но и при распространённом раке поджелудочной железы.

Автореферат написан по традиционному плану и изложен на 23 страницах машинописного текста, иллюстрирован 1 таблицей и 15 рисунками. Выводы полностью соответствуют поставленным целям и задачам. Принципиальных замечаний к автореферату нет.

В целом, по актуальности, объёму и уровню научно-методического исследования диссертационная работа Поповой А.С. отвечает требованиям «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013 г. (в редакции постановлений Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 г. № 335, от 02 августа 2016 г. № 748, от 29 мая 2017 г. № 650, от 28 августа 2017 г. № 1024 и от 01 октября 2018 г. № 1168, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – Онкология.

Доктор медицинских наук, заведующий отделением биотерапии
ГБУЗ «Санкт-Петербургского клинического научно-практического центра
специализированных видов медицинской помощи (онкологического)»

Моисеенко Фёдор Владимирович

Даю согласие на сбор, обработку, хранение и передачу персональных данных в
диссертационный совет Д 001.017.01 на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина»
Минздрава России.

15.03.2021г.

Подпись доктора медицинских наук Моисеенко Ф.В. заверяю:

Начальник отдела кадров



Инусилова Екатерина Александровна

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Санкт-Петербургский клинический
научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи
(онкологический)»

197758, Санкт-Петербург, посёлок Песочный, Ленинградская ул., д. 68А, лит. А
Телефон: +7 (812) 573-91-58, +7 (812) 573-91-48 E-mail: nponkcentr@zdrav.spb.ru