

ОТЗЫВ

**официального оппонента, доктора медицинских наук
Андреяшкиной Ирины Ивановны на диссертационную работу
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**

Актуальность темы исследования

Низкая частота диагностирования на ранних стадиях, малая эффективность противоопухолевой терапии и неблагоприятное течение заболевания обуславливают высокую долю рака поджелудочной железы в структуре смертности населения России от злокачественных новообразований. При резектабельном процессе на первый план выходит хирургическое лечение, однако, частота рецидивов остается высокой, несмотря на проводимое адъювантное лечение, и может достигать 75%. В случае распространенной стадии заболевания основным методом лечения является лекарственная терапия, однако, большинство исследований оказались безуспешными ввиду молекулярных характеристик опухоли, а также ее микроокружения. Высокая токсичность применяемых режимов химиотерапии и их неудовлетворительная эффективность требуют поиска новых подходов в лечении рака поджелудочной железы.

Представленная диссертационная работа посвящена возможности индивидуализации терапии рака поджелудочной железы на основании молекулярных характеристик опухоли, что соответствует неразрешенной потребности клинической практики. Изучение новых прогностических и предиктивных маркеров при раке поджелудочной железы даст возможность избежать неэффективного и токсичного лечения.

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

Актуальность исследования, выполненного Поповой А.С., большой объем выборки – 692 пациента с резектабельным и распространенным раком поджелудочной железы, применение современных методов молекулярно-генетического тестирования и методов статистического анализа позволяют с уверенностью сказать о достоверности полученных результатов. Обзор литературы, посвященный проблеме дефицита гомологичной рекомбинации, и выполненный мета-анализ исследований, оценивающих клиническую значимость циркулирующей опухолевой ДНК при раке поджелудочной железы, полноценно обосновывают цель и задачи проведенного исследования. Полученные результаты о предиктивной роли мутаций в генах *BRCA1*, *BRCA2* и *PALB2* могут оказать влияние на сложившуюся практику, а разработанная тест-система для определения циркулирующей опухолевой ДНК послужить началом для дальнейших исследований в данной области.

Оценка содержания диссертации

Диссертация представлена на 115 страницах, построена по традиционному плану и состоит из следующих разделов: введение, обзор литературы, материалы и методы, результаты исследования, их обсуждение, заключение и выводы, список литературы и приложение. Также работа иллюстрирована 19 рисунками и 11 таблицами, перечень литературы включает 165 источников.

Во введении автор описывает современное состояние проблемы, обосновывает необходимость поиска новых молекулярно-генетических маркеров с целью улучшения прогноза пациентов с раком поджелудочной железы. Автором ясно определены задачи исследования и положения, выносимые на защиту.

Глава «Обзор литературы» разделена на два основных раздела. В первом разделе автор дает полное представление о механизмах гомологичной рекомбинации ДНК при раке поджелудочной железы. Далее, основываясь на принципах доказательной медицины, автор анализирует данные зарубежных и

отечественных авторов о частоте встречаемости и риске носительства мутаций в генах гомологичной рекомбинации ДНК. Представлены данные об эффективности препаратов платины при дефиците гомологичной рекомбинации, однако, небольшой размер выборок и гетерогенность применяемых авторами методов диагностики, отсутствие полноценных данных о паттерне и частоте мутаций в генах гомологичной рекомбинации ДНК в российской популяции пациентов с раком поджелудочной железы подчеркивают практическую значимость проведенного автором исследования. Второй раздел главы посвящен методу «жидкостной биопсии» и его перспективам в качестве дополнительного инструмента, позволяющего диагностировать прогрессирование заболевания и молекулярные изменения, происходящие в опухоли под действием проводимого лечения.

В главе «Материалы и методы» автор подробно описал дизайн исследования, процесс сбора клинического материала и последовательно изложил процедуру молекулярной диагностики. Также представлена методология выполнения мета-анализа исследований, посвященных прогностической значимости определения циркулирующей опухолевой ДНК в крови больных раком поджелудочной железы, четко определены критерия включения и исключения, а также методы статистического анализа.

В третьей главе представлены результаты исследования. Полноэкзомное секвенирование 20 генов гомологичной рекомбинации ДНК среди 626 пациентов показало наличие мутаций в 12% случаев, при этом чаще всего мутации определялись с гене *BRCA2*, что не противоречит данным мировой литературы. Почти 6% патогенных мутаций пришлось на долю генов с известной клинической значимостью, таких как *BRCA1*, *BRCA2* и *PALB2*, что послужило причиной для дальнейшего разделения пациентов на группы при анализе отдаленных результатов лечения. Только в 14% случаев мутации в генах *BRCA/PALB2* были определены с помощью ПЦР, таким образом, подчеркивая важность полноэкзомного секвенирования перечисленных генов. Согласно отдаленным результатам выживаемости пациентов с резектабельным процессом наличие мутаций в генах

гомологичной рекомбинации ДНК не оказало статистически значимого влияния как на выживаемость без признаков заболевания, так и на общую выживаемость. Однако, при выявлении циркулирующей опухолевой ДНК в плазме пациентов после операции выживаемость без признаков заболевания пациентов оказалась достоверно ниже независимо от проведенной адъювантной терапии, чем при отсутствии циркулирующей опухолевой ДНК. Полученные данные говорят о перспективности дальнейшего изучения роли циркулирующей опухолевой ДНК при раке поджелудочной железы в качестве фактора, предсказывающего прогноз заболевания и говорящего о необходимости интенсификации адъювантной терапии. В целом, концентрация циркулирующей опухолевой ДНК в плазме пациентов с распространенным процессом оказалась выше, чем при локализованном, в связи с чем данный показатель может опосредованно указывать на распространенность опухолевого процесса.

Препараты платины показали свою эффективность в группе пациентов с местно-распространенным и метастатическим раком поджелудочной железы, однако, особенно выраженным эффект оказался в подгруппе пациентов с мутациями в генах *BRCA/PALB2*: применение платиносодержащей схемы химиотерапии позволило достигнуть медианы общей выживаемости в почти 23 мес., в то время как в случае применения бесплатинового режима показатель составил 9 мес. Оценка стандартных факторов риска носительства мутации в генах *BRCA1/2* и *PALB2*, таких как пол, возраст пациента, отягощенность персонального и семейного анамнеза по *BRCA*-ассоциированным опухолям показала целесообразность тестирования всех пациентов с впервые выявленным раком поджелудочной железы на предмет наличия мутаций в данных генах.

Согласно полученным результатам мета-анализа 17 исследований циркулирующая опухолевая ДНК является фактором неблагоприятного прогноза как при локальном, так и при распространенном раке поджелудочной железы. Однако, небольшое количество работ при резектабельном раке поджелудочной железы и различия в применяемых методах исследования подчеркивают научную значимость полученных автором результатов.

В главе «Обсуждение» автор аргументировано, сравнивая с современными клиническими рекомендациями и данными зарубежной литературы, анализирует полученные результаты, указывая на недостатки и достоинства проведенного исследования. Полноценно раскрыта проблема гетерогенности опухоли и необходимости дальнейших исследований «жидкостной биопсии» при раке поджелудочной железы для отработки единой унифицированной методологии.

В «Заключении» четко отражены основные результаты работы и даны рекомендации по внедрению их в клиническую практику. Выводы грамотно сформулированы и соответствуют поставленным задачам. В целом, работа написана грамотным научным языком и изложена в принятой для диссертаций форме.

Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций

Выводы, полученные в результате представленного исследования, четко соответствуют поставленным задачам и обладают важным практическим значением. Большая база данных, включившая разнообразных по характеристикам больных раком поджелудочной железы, получивших консультацию или лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина» Минздрава России, применяемые методы молекулярно-генетического анализа, достаточная длительность наблюдения и высокий научно-методический уровень работы свидетельствуют о достоверности полученных результатов. По итогам своей работы автор рекомендует генетическое тестирование всех больных раком поджелудочной железы на предмет наличия герминальных/соматических мутаций в генах *BRCA1*, *BRCA2* и *PALB2*, что получило отражение в клинических рекомендациях АОР и Российского общества клинической онкологии. Циркулирующая опухолевая ДНК представляет собой перспективный метод неинвазивной диагностики, который заслуживает дальнейшего изучения при раке поджелудочной железы перед непосредственным внедрением в клиническую практику.

Заключение

Диссертационная работа Поповой Анны Сергеевны «Возможности прогнозирования течения и индивидуализации терапии рака поджелудочной железы на основании молекулярно-генетических характеристик опухоли» является завершенной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной задачи – поиска новых прогностических и предиктивных маркеров при раке поджелудочной железы с целью улучшения прогноза пациентов. Диссертационная работа соответствует всем требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения 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 искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – Онкология.

Заместитель главного внештатного специалиста – онколога ДЗМ,
ведущий научный сотрудник отделения химиотерапии
ГБУЗ МКНЦ им. А.С. Логинова ДЗМ,
доктор медицинских наук (14.01.12 – Онкология)


Андреяшкина Ирина Ивановна

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


10.03.2021 г.

Подпись д.м.н. Андреяшкиной И.И. заверяю:

Ученый секретарь ГБУЗ МКНЦ им. А.С. Логинова ДЗМ,

кандидат медицинских наук




Косачева Татьяна Александровна

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы»

Адрес 111123, г. Москва, шоссе Энтузиастов, 86, стр.6, тел. +7(495)304-74-23
www.mknc.ru, E-mail: info@mknc.ru