

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА Д 001.017.01 НА БАЗЕ
ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО БЮДЖЕТНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
ОНКОЛОГИИ ИМЕНИ Н.Н. БЛОХИНА» МИНИСТЕРСТВА
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ ПО ДИССЕРТАЦИИ НА
СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА МЕДИЦИНСКИХ НАУК

аттестационное дело № _____

дата защиты 01 апреля 2021 г., протокол № 9

О присуждении Поповой Анне Сергеевне, гражданке Российской Федерации, степени кандидата медицинских наук.

Диссертация «Возможности прогнозирования течения и индивидуализации терапии рака поджелудочной железы на основании молекулярно-генетических характеристик опухоли» в виде рукописи по специальности 14.01.12 – Онкология («медицинские науки») принята к защите 26 ноября 2020 года, протокол №34, диссертационным советом Д 001.017.01 на базе федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Москва, 115478, Каширское шоссе, д.24, Приказ о создании диссертационного совета №105/нк от 11.04.2012 г.).

Соискатель Попова Анна Сергеевна, 1993 года рождения, в 2015 году окончила федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова по специальности «Лечебное дело».

С 2017 года по 2020 год обучалась в аспирантуре по специальности 14.01.12 – Онкология на базе онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтического) №2 научно-исследовательского института (НИИ) клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина»

Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России).

В настоящее время не работает.

Диссертация выполнена в онкологическом отделении лекарственных методов лечения (химиотерапевтическом) №2 НИИ клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Научный руководитель:

Федянин Михаил Юрьевич, доктор медицинских наук, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, НИИ клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова, онкологическое отделение лекарственных методов лечения (химиотерапевтическое) №2, старший научный сотрудник.

Официальные оппоненты:

Андреяшкина Ирина Ивановна, доктор медицинских наук, государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы», отделение химиотерапии, ведущий научный сотрудник;

Стрельников Владимир Викторович, доктор биологических наук, доцент, федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова», лаборатория эпигенетики, заведующий.

дали положительные отзывы о диссертации.

Ведущая организация федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации в своем положительном заключении, составленном Шабуниним Алексеем Васильевичем,

доктором медицинских наук, профессором, членом-корреспондентом РАН, заведующим кафедрой хирургии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, и утвержденном Герасименко Мариной Юрьевной, доктором медицинских наук, профессором, проректором по научной работе и инновациям ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, указала, что диссертационная работа является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной задачи улучшения результатов лечения пациентов раком поджелудочной железы за счет прогнозирования течения и персонализации терапии. Диссертационная работа соответствует всем 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 искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – Онкология.

Соискатель имеет 18 научных публикаций, из них по теме диссертации — 9, из них 4 статьи опубликовано в журналах, рекомендованных перечнем ВАК при Минобрнауки России.

В диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных Поповой Анной Сергеевной работах. Научные публикации написаны в соавторстве, при личном вкладе соискателя не менее 75%, общий объем научных изданий составляет 1,5 печатных листа. Статьи соискателя имеют научно-теоретический и научно-практический характер. В опубликованных работах отражены основные представления о современной тактике лечения рака поджелудочной железы, представлены результаты применения платиносодержащего режима FOLFIRINOX в качестве индукционной химиотерапии рака поджелудочной железы и результаты исследования по

определению герминальных мутаций в генах гомологичной рекомбинации ДНК в российской популяции больных раком поджелудочной железы.

Наиболее значимые работы по теме диссертации:

1. Базин, И.С. Место химиотерапии в лечении локализованного рака поджелудочной железы / И.С. Базин, И.А. Покатаев, А.С. Попова, И.В. Базина, Я.Е. Чихарева // Злокачественные опухоли. – 2016. – №4, спецвыпуск 1. – С. 20-25.

2. Попова, А.С. Комбинированные режимы химиотерапии при раке поджелудочной железы / А.С. Попова, И.А. Покатаев, С.А. Тюляндин // Медицинский совет. – 2017. – №6. – С. 62-70.

3. Покатаев, И.А. Герминальные мутации в генах гомологичной рекомбинации в популяции пациентов раком поджелудочной железы: опыт одного центра / И.А. Покатаев, А.С. Попова, И.С. Абрамов, М.А. Емельянова, Т.В. Наседкина, Л.Н. Любченко, И.С. Базин, Е.В. Артамонова, М.Ю. Федянин, С.Ф. Меньшикова, С.А. Тюляндин // Злокачественные опухоли. – 2018. – Т. 8. – №. 3. – С. 5-12.

4. Покатаев, И.А. Эффективность и безопасность индукционной химиотерапии по схеме FOLFIRINOX при погранично резектабельном и нерезектабельном раке поджелудочной железы / И.А. Покатаев, И.С. Базин, А.С. Попова, Д.В. Подлужный, А.Г. Котельников, И.В. Сагайдак, Н.Е. Кудашкин, И.А. Файнштейн, Р.К. Валиев, А.В. Назаренко, С.Б. Алиева, М.Г. Абгарян, И.А. Гладилина, М.Ю. Федянин, О.В. Сежина, Д.А. Чекини, Х.Х. Эльснукаева, С.А. Тюляндин // Злокачественные опухоли. – 2018. – Т. 8. – №. 1. – С. 38-47.

На диссертацию и автореферат поступили отзывы из:

федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Отзыв составлен заведующей отделением противоопухолевой лекарственной терапии №1, доктором медицинских наук, профессором Владимировой Л.Ю. В отзыве указано, что по своей актуальности, содержанию, методическому уровню, научной новизне и

практической значимости диссертационная работа 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;

Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая онкологическая больница №1 Департамента здравоохранения города Москвы». Отзыв составлен заведующей химиотерапевтическим отделением, кандидатом медицинских наук Денисовой Е.А. В отзыве указано, что по теоретической и практической значимости диссертационная работа 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;

Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)». Отзыв составлен заведующим отделением биотерапии, доктором медицинских наук Моисеенко Ф.В. В отзыве указано, что по актуальности, объему и уровню научно-методического исследования диссертационная работа 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;

Отзывы целиком положительные, замечаний нет.

Обоснование выбора оппонентов и ведущей организации. Оппоненты выбраны из числа компетентных в соответствующей отрасли науки ученых, имеющих публикации в соответствующей сфере исследования и давших на это свое согласие. Ведущая организация выбрана как центр, широко известный своими достижениями в области клинической онкологии, способный определить научную и практическую ценность диссертации, и имеющий ученых, являющихся безусловными специалистами по теме защищаемой диссертации, что подтверждается наличием научных трудов по рассматриваемым в диссертации проблемам.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

Разработаны методы молекулярного тестирования для определения мутаций в генах гомологичной рекомбинации ДНК и циркулирующей опухолевой ДНК (цоДНК) при раке поджелудочной железы.

Предложены новые прогностические и предиктивные маркеры, позволяющие определить тактику дальнейшего лечения и ведения больных раком поджелудочной железы различных стадий.

Доказана предиктивная значимость мутаций в генах *BRCA1*, *BRCA2*, *PALB2* для определения наиболее эффективного режима химиотерапии, а также доказана прогностическая значимость цоДНК в крови пациентов после операции.

Введены клинические рекомендации по генетическому тестированию больных раком поджелудочной железы.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

доказаны положения, вносящие вклад в расширение представлений о молекулярно-генетических характеристиках рака поджелудочной железы и возможностях индивидуализации терапии в зависимости от выявленных генетических нарушений.

Применительно к проблематике диссертации эффективно **использованы** методы полноэкзомного секвенирования генов гомологичной рекомбинации ДНК, количественной ПЦР и секвенирования нового поколения для определения цоДНК в крови пациентов.

Изложены аргументы того, что тест-системы ПЦР-диагностики для определения мутаций в генах гомологичной рекомбинации ДНК являются малоинформативными при раке поджелудочной железы, и что определение мутаций в генах *BRCA1*, *BRCA2* и *PALB2* с помощью секвенирования показано всем пациентам раком поджелудочной железы независимо от отягощенности наследственного анамнеза и возраста пациента.

Раскрыты основные преимущества определения мутаций в генах *BRCA1*, *BRCA2* и *PALB2* с помощью полноэкзомного секвенирования и применения малоинвазивного метода «жидкостной биопсии» при раке поджелудочной железы.

В данной работе **изучены** частота встречаемости мутаций в генах гомологичной рекомбинации ДНК в российской популяции пациентов раком поджелудочной железы и их влияние как на эффективность платиносодержащей химиотерапии, так и на прогноз течения болезни при резектабельных и распространенных стадиях. Определено влияние возраста пациента и отягощенного наследственного анамнеза на наличие мутаций в генах гомологичной рекомбинации ДНК. Проведен анализ чувствительности тест-системы для определения цоДНК и сравнение ее концентрации в крови пациентов с резектабельным и распространенным процессом. Оценена прогностическая значимость наличия цоДНК до и после операции в зависимости от наличия или отсутствия адъювантной химиотерапии.

Проведена модернизация алгоритма обследования больных раком поджелудочной железы и молекулярно-генетического анализа ДНК первичной опухоли и циркулирующей ДНК в крови пациентов, позволившие повысить информативность проводимого обследования.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:

Разработаны и внедрены алгоритм забора и хранения материала для генетического тестирования, определена методика полноэкзомного секвенирования генов гомологичной рекомбинации ДНК и схема определения клинической значимости выявленных мутаций, а также валидирована тест-система, позволяющая определять цоДНК в плазме крови пациентов.

Определены предиктивная значимость генов *BRCA1*, *BRCA2* и *PALB2* при распространенном раке поджелудочной железы и перспективы дальнейшего изучения и практического использования метода «жидкостной биопсии» при раке поджелудочной железы.

Созданы и представлены методические рекомендации по генетическому тестированию всех пациентов раком поджелудочной железы на предмет наличия мутаций в генах *BRCA1*, *BRCA2* и *PALB2* независимо от возраста и отягощенности наследственного анамнеза.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

Работа выполнена на высоком методологическом уровне, на достаточном по количеству наблюдений клиническом материале, использованные методики соответствовали поставленным задачам.

Теория построена на известных данных литературы, о том, что мутации в генах гомологичной рекомбинации ДНК влияют на эффективность препаратов платины и PARP-ингибиторов при *BRCA*-ассоциированных опухолях, таких как рак молочной железы, рак яичников и рак поджелудочной железы, а также, что наличие цоДНК в крови пациентов является фактором неблагоприятного прогноза.

Идея базируется на детальном изучении результатов клинических исследований зарубежных и российских авторов. Частота мутаций в генах гомологичной рекомбинации ДНК и их практическая значимость до сих пор не определялись в российской популяции пациентов раком поджелудочной железы. Выполнен систематический обзор и мета-анализ исследований, посвященных прогностической роли цоДНК при раке поджелудочной железы различных стадий. Практическая значимость метода «жидкостной биопсии» при резектабельном процессе недостаточно изучена и ясно не определена.

Установлено, что мутации в генах гомологичной рекомбинации ДНК в российской популяции пациентов раком поджелудочной железы встречаются в 12% случаев, из них 5,6% приходится на долю генов с известной практической значимостью *BRCA1*, *BRCA2* и *PALB2*. Чаще всего мутации встречаются в гене *BRCA2*, что не противоречит данным зарубежной литературы. Наибольшую эффективность применение препаратов платины как в первой, так и в последующих линиях терапии распространенного рака поджелудочной железы, показало в случае наличия мутаций в генах *BRCA1*, *BRCA2* и *PALB2*, тогда как при мутациях в других генах системы гомологичной рекомбинации эффективность препаратов платины была минимальна, что также соответствует данным большинства исследований зарубежных авторов. ЦоДНК в крови пациентов с резектабельным раком поджелудочной железы чаще определялась до операции, чем после нее, при этом наличие цоДНК после операции негативно влияло на прогноз пациентов. По данным проведенного мета-анализа работ зарубежных авторов, цоДНК является фактором неблагоприятного прогноза как при резектабельном, так и при распространенном процессе.

Использованы современные методы молекулярной диагностики и статистической обработки данных: сравнительный анализ количественных и качественных признаков, сравнительный анализ выживаемости с помощью Логрангового теста, расчет выживаемости методом Каплана-Майера. Пороговое значение для возраста пациентов при анализе мутаций в генах гомологичной

рекомбинации ДНК определялось с помощью построения ROC-кривой. Взаимосвязь различных факторов и наличия цоДНК в крови пациентов оценивалась с помощью серии корреляционных и регрессионных анализов. Влияние признаков на прогноз заболевания оценивалось с помощью регрессионного анализа Кокса. Статистический анализ данных проводился с использованием программ Microsoft Excel 2007 и IBM SPSS Statistics v. 20.0.

Личный вклад соискателя состоит в планировании всех этапов диссертационной работы, тщательном проведении анализа отечественной и зарубежной литературы по данной научной тематике, непосредственном участии в лечении пациентов, сборе материала для исследования, сборе и анализе данных 626 пациентов раком поджелудочной железы, обработке и интерпретации полученных результатов генетического исследования и отдаленных результатов лечения пациентов. Автором самостоятельно проанализированы полученные данные и подготовлены публикации по основным результатам выполненной работы.

Выводы диссертационного совета

Диссертационная работа Поповой Анны Сергеевны на тему «Возможности прогнозирования течения и индивидуализации терапии рака поджелудочной железы на основании молекулярно-генетических характеристик опухоли», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является самостоятельным и законченным научно-квалификационным исследованием. Совокупность сформулированных в ней научных положений можно квалифицировать как решение актуальной задачи клинической онкологии – персонализации терапии рака поджелудочной железы. Методологический подход, уровень и объем проведенных исследований достаточны. Научные работы, опубликованные по теме диссертации, и автореферат полностью отражают основные положения диссертационной работы.

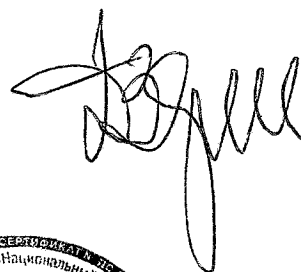
Представленная работа Поповой Анны Сергеевны соответствует всем требованиям «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного

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 искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – Онкология.

На заседании 01 апреля 2021 года диссертационный совет принял решение присудить Поповой Анне Сергеевне ученую степень кандидата медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 17 человек, из них 10 докторов наук по специальности 14.01.12 – Онкология «медицинские науки», из утвержденного состава диссертационного совета 25 человек, проголосовали «за» присуждение ученой степени – 17, «против» присуждения ученой степени - нет, «недействительных бюллетеней» — нет.

Заместитель председателя
диссертационного совета,
д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН



Заридзе Д.Г.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
д.м.н., профессор



Кадагидзе З.Г.

01 апреля 2021 г.