

УТВЕРЖДАЮ

Проректор

по научной работе и инновациям

ФГБОУ ДПО РМАНПО

Минздрава России

д.м.н., профессор

М.Ю. Герасименко

М.Ю. Герасименко 2021.



ОТЗЫВ

ведущего учреждения – ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования»

Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической ценности диссертации

Поповой Анны Сергеевны на тему «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

Актуальность темы диссертации

В 2019 году в структуре онкологической заболеваемости в России на долю рака поджелудочной железы пришлось 3,1%, при этом данное заболевание ассоциировано с высокой смертностью. Отчасти это связано с тем, что на резектабельной стадии диагностируется только небольшой процент случаев из-за отсутствия эффективного скрининга и особенностей клинического течения. Несмотря на достижения в области диагностики, хирургии и лекарственной терапии, прогноз больных раком поджелудочной железы остается неудовлетворительным. Хирургическое лечение остается основным методом лечения для резектабельных стадий, однако, уровень 5-летней выживаемости

прооперированных пациентов составляет 10-25%. Треть же пациентов имеют местно-распространенный процесс зачастую с вовлечением сосудистых магистралей, что является противопоказанием к операции. Основным методом лечения данной группы пациентов, а также пациентов с отдаленными метастазами, является химиотерапия, однако, её опции сильно ограничены из-за повышенной резистентности рака поджелудочной железы. В связи с вышесказанным, требуются новые биомаркеры, которые позволят спрогнозировать течение данного заболевания и предсказать эффективность той или иной терапии.

Связь темы диссертации с планом соответствующих отраслей науки

Диссертационная работа Поповой А.С. выполнена в соответствии с планами научно-исследовательских работ НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России и посвящена решению актуальной проблемы улучшения результатов лечения рака поджелудочной железы за счет персонализации терапии. Тема диссертации утверждена на заседании Ученого Совета НИИ клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России (протокол № 1 от 11 февраля 2018 г.).

Научная новизна исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Одним из важных преимуществ работы Поповой Анны Сергеевны является определение частоты мутаций в генах гомологичной рекомбинации ДНК в российской популяции пациентов раком поджелудочной железы. Наличие мутаций оценивалось в 20 генах среди 626 пациентов, что делает данное исследование одним из крупнейших в мире. По результатам полноэкзомного секвенирования частота патогенных мутаций в генах гомологичной рекомбинации в российской популяции больных раком поджелудочной железы составила 12%. Однако, оставался открытым вопрос практической значимости

полученных результатов. Ранее среди ограниченной популяции российских пациентов оценивались частота аллелей 6 генов гомологичной рекомбинации с помощью высокоточного анализа плавления ДНК и встречаемость мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2* с помощью аллель-специфической ПЦР, однако, не оценивалась клиническая значимость выявленных мутаций. В литературном обзоре, приведенном в диссертационной работе Поповой А.С., показано, что по данным зарубежных исследований препараты платины имеют наибольшую эффективность при раке поджелудочной железы в случае дефицита гомологичной рекомбинации. В связи с этим в исследовании было определено влияние патогенных мутаций на прогноз пациентов и на эффективность противоопухолевого лечения. Так, методом полноэкзомного секвенирования в 5,6% случаев были определены мутации в генах *BRCA1*, *BRCA2* и *PALB2*, при этом метод ПЦР позволяет выявить только 14,3% из них. В группе пациентов с местно-распространенным и метастатическим раком поджелудочной железы, получавших в первой линии терапии платиносодержащий режим, при наличии мутаций в генах *BRCA/PALB2* объективный эффект наблюдался в 54,5% случаев, при наличии мутаций в других генах гомологичной рекомбинации – в 30,8%, и при диком типе исследованных генов – в 17,4% случаев. Наличие мутаций в генах *BRCA/PALB2* также было ассоциировано с лучшими показателями выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости пациентов в случае получения ими платиносодержащей схемы в первой линии терапии, что говорит о клинической значимости исследования данных генов с помощью секвенирования.

Помимо этого впервые в России была определена клиническая значимость метода «жидкостной биопсии», а именно циркулирующей опухолевой ДНК в крови пациентов с резектабельным раком поджелудочной железы. Автором было показано, что наличие циркулирующей опухолевой ДНК в плазме пациентов после операции ассоциировано с более высокой частотой прогрессирования заболевания независимо от наличия или отсутствия адъювантной терапии, что сказалось на показателе безрецидивной выживаемости.

Достоверность выводов и результатов исследования

Работа выполнена на большом клиническом материале: в первую часть исследования, посвященную определению мутаций в генах гомологичной рекомбинации ДНК, включено 626 пациентов, во вторую часть, посвященную определению прогностической значимости циркулирующей опухолевой ДНК, включено 66 пациентов. Автором выполнен мета-анализ и систематический обзор литературы с охватом всех аспектов диагностики и практической значимости генетических нарушений при раке поджелудочной железы, а также современных тенденций в области поиска новых прогностических маркеров, что обосновывает актуальность проведенного исследования. Список литературных источников включил 165 работ как отечественных, так и зарубежных авторов. Полученные в ходе обзора литературы данные показали различия в изучаемых популяциях, применяемых исследователями методах генетического тестирования, а также недостаточное изучение некоторых аспектов, таких как значимость циркулирующей опухолевой ДНК при резектабельном раке поджелудочной железы. Исходя из этого, автором были грамотно сформулированы цели и задачи исследования. В главе «Материалы и методы» подробно описан дизайн исследования.

В третьей главе представлены результаты собственного исследования. Применение в первой линии химиотерапии платиносодержащих схем лечения в группе пациентов с мутациями *BRCA1/2* и *PALB2* позволило достигнуть увеличения медианы выживаемости без прогрессирования с 8,3 мес. до 12,7 мес. ($p < 0,01$), а медианы общей выживаемости с 9 мес. до 22,9 мес. ($p = 0,04$). Мутации в других генах гомологичной рекомбинации не оказали влияния на эффективность препаратов платины в первой линии терапии. Пол пациента и отягощенность семейного анамнеза по *BRCA*-ассоциированным опухолям не показали влияния на риск носительства мутаций в генах *BRCA1/2* и *PALB2* в отличие от наличия в анамнезе *BRCA*-ассоциированной метакронной опухоли и возраста пациента. Но при отсутствии метакронных опухолей в анамнезе доля

пациентов с мутациями *BRCA1/2* или *PALB2* составила 4,7%, что является достаточной частотой для того, чтобы рекомендовать генетическое тестирование пациентам без первично-множественных *BRCA*-ассоциированных злокачественных опухолей. Циркулирующая опухолевая ДНК при резектабельном раке поджелудочной железы была выявлена до операции в 40,5% случаев, после операции – в 27%. Наличие циркулирующей опухолевой ДНК в плазме после операции оказалось статистически значимо ассоциировано с более короткой медианой выживаемости без признаков заболевания независимо от проведения адъювантной химиотерапии.

Использованные в работе методы диагностики, количество исследованного материала и включенных пациентов, методы статистической обработки данных указывают на высокий уровень достоверности полученных результатов в соответствии с принципами доказательной медицины. Выводы диссертационной работы целиком соответствуют поставленным целям и задачам.

Значимость полученных результатов для науки и практики

Диссертационная работа имеет важный теоретический и практический вклад, так как показана значимость метода полноэкзомного секвенирования в определении мутаций в генах гомологичной рекомбинации ДНК при раке поджелудочной железы, а так же впервые разработана тест-система, позволяющая определять специфичные для этого заболевания мутации в циркулирующей ДНК.

Полученные в ходе работы результаты показали значимость генетического консультирования всех больных раком поджелудочной железы с целью исследования мутаций в генах *BRCA1*, *BRCA2* и *PALB2*, так как патогенные мутации в этих генах влияют на тактику лечения данных пациентов. Дальнейшее изучение проблемы генетиками и онкологами позволит определить паттерн мутаций в генах *BRCA/PALB2* при раке поджелудочной железы, а также варианты с клинической значимостью с целью разработки воспроизводимой и эффективной тест-системы. Определение же циркулирующей опухолевой ДНК при резектабельном раке поджелудочной железы позволяет выявить группу

пациентов, требующих активного наблюдения и применения наиболее эффективных режимов химиотерапии в адъювантном режиме с возможным применением лучевой терапии. Таким образом, результаты диссертационной работы могут помочь индивидуализировать лечение пациентов с целью улучшения прогноза заболевания.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Полученные автором результаты по оценке клинической значимости мутаций в генах *BRCA1*, *BRCA2* и *PALB2* следует активно применять врачам-онкологам и генетикам в клинических центрах, осуществляющих специализированную помощь больным раком поджелудочной железы. Представляется перспективным дальнейшее изучение метода «жидкостной биопсии» при раке поджелудочной железы, особенно при распространенном процессе, так как данный метод может позволить малоинвазивно в реальном времени оценивать молекулярные изменения, происходящие в опухоли под действием лечения, а также опосредованно определять опухолевую нагрузку.

Результаты научной работы были представлены в виде доклада на конференции Российского общества клинической онкологии, а также в виде постерных докладов на конгрессе по раку желудочно-кишечного тракта ESMO 2020 года, в связи с этим целесообразно их отражать в лекционном материале в рамках курсов повышения квалификации врачей-онкологов.

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Поповой Анны Сергеевны на тему «Возможности прогнозирования течения и индивидуализации терапии рака поджелудочной железы на основании молекулярно-генетических характеристик опухоли» является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной задачи улучшения результатов лечения пациентов

Информация о лице, утвердившем отзыв ведущей организации

Герасименко Марина Юрьевна,

Доктор медицинских наук,

Профессор

Основное место работы – ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России

Проректор по научной работе и инновациям.

Даю согласие на обработку персональных данных

Подпись доктора медицинских наук, профессора Герасименко Марины Юрьевны заверяю.

Ученый секретарь

ФГБОУ ДПО РМАНПО

Минздрава России



Савченко Л.М.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации

123993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр.1.
Тел. +7 (499) 252-21-04, E-mail: rmapo@rmapo.ru