

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА

Д208.116.01, созданного на базе ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова» Минздрава России по диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от 27 октября 2021 г. № 18

О присуждении Степановой Марии Леонидовне, гражданке Российской Федерации, ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация «Роль молекулярно-генетического анализа в прогнозировании эффективности лечения у пациентов метастатическим EGFR-ассоциированным немелкоклеточным раком легкого» по специальности 14.01.12 – онкология принято к защите 16 июня 2021 /протокол №8/ диссертационным советом Д 208.116.01 на базе ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова» Минздрава России приказ Минобрнауки РФ и Федеральной службы по надзору в сфере образования и науки от 04.11.2012 г. № 105нк-447; /приказ Минобрнауки России № 222/нк от 13.03.2019 г. (197758, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, 70).

Соискатель Степанова Мария Леонидовна 1992 года рождения. В 2015 г. окончила лечебный факультет Сибирского государственного медицинского университета (г. Томск) по специальности «лечебное дело».

В 2017 г. завершила обучение в клинической ординатуре ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации по специальности «онкология».

Работает врачом-онкологом, заведующим отделением противоопухолевой терапии Онкологической клиники Луч и младшим научным сотрудником ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)».

Диссертация выполнена на базе отделения биотерапии ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)» и ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова» Минздрава России.

Научный руководитель:

Моисеенко Федор Владимирович, доктор медицинских наук, доцент, заведующий отделением химиотерапии ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)», научный сотрудник научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, профессор кафедры онкологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России.

Официальные оппоненты:

Орлов Сергей Владимирович – член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт медицинской приматологии» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, директор.

Сакаева Дина Дамировна – доктор медицинских наук, профессор, Клинический госпиталь «Мать и Дитя» заместитель главного врача по онкологии

Дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация - Федеральное государственное бюджетное учреждение "Национальный медицинский исследовательский центр онкологии" Министерства здравоохранения Российской Федерации, в своем положительном заключении, подписанным заведующей отделом лекарственного лечения опухолей, доктором медицинских наук, профессором Владимировой Любовью Юрьевной, указано, что диссертационная работа Степановой Марии Леонидовны на тему «Роль молекулярно-генетического анализа в прогнозировании эффективности лечения у пациентов метастатическим EGFR-ассоциированным немелкоклеточным раком легкого», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по научной специальности 14.01.12 – онкология является самостоятельной законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научно-практической задачи современной онкологии - улучшение результатов лечения пациентов с метастатическим EGFR –ассоциированным немелкоклеточным раком легкого, получающих терапию ингибиторами тирозинкиназ на основании данных молекулярно-генетического анализа цоДНК. По актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов и обоснованности выводов диссертационная работа Степановой Марии Леонидовны «Роль молекулярно-генетического анализа в прогнозировании эффективности лечения у пациентов метастатическим EGFR-ассоциированным немелкоклеточным раком легкого» соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук (п. 9-14 « Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. №842, с изменениями и дополнениями) и паспорту научной специальности «14.01.12 – онкология». Автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по научной специальности 14.01.12 – онкологии.

Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем. По материалам диссертации опубликовано 18 печатных работ, из них 3 публикации в центральных рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки РФ.

Наиболее значимые работы по теме диссертации:

М.Л. Степанова Эволюция лекарственной терапии рака легкого ингибиторами EGFR: новые аспекты / Л.В. Халикова, А.С. Жабина, Ф.В. Моисеенко // Практическая онкология. – 2019. – Т. 20. – № 1 – С. 52-63

В публикации представлен литературный обзор эволюции лекарственного лечения немелкоклеточного рака легкого и механизмов развития резистентности к ингибиторам тирозинкиназы. В статье представлены клинические случаи применения осимертиниба, как в первой, так и во второй линии лекарственной лечения у EGFR- ассоциированного НМРЛ. Участие автора в работе – 90%.

Моисеенко Ф.В. Предиктивное значение динамического определения циркулирующей опухолевой ДНК на фоне терапии осимертинибом у больных немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) с EGFR мутацией / **Степанова М.Л.**, Волков Н.М. и др. // Вопросы онкологии. - 2020. – Т. 66. - № 2 – С. 135-142

В публикации продемонстрирована роль исчезновения цоДНК в плазме через 2 мес. терапии ингибитором тирозинкиназы третьего поколения и ее корреляция на показатели выживаемости. Дана оценка токсичности терапии. Участие автора в работе – 80%.

Ф.В. Моисеенко Прогностическая значимость цоДНК у больных НМРЛ, активирующих мутаций EGFR / Н.М. Волков, А.С. Жабина, М.Л. Степанова и др. // Практическая онкология. – 2020. – Т. 21. – № 3 – С. 22- 30.

В публикации представлено проспективное клиническое исследование прогностического значения цоДНК с мутацией EGFR у больных аденокарциномой легкого, получающих ИТК в качестве лечения первой линии. Продемонстрировано, что отсутствие мутаций EGFR в цоДНК до начала лечения и исчезновение мутаций через 2 месяца терапии характеризует группу с благоприятным прогнозом течения заболевания. Участие автора в работе – 60%.

На диссертацию и автореферат поступили отзывы от:

- Одинцовой Светланы Валентиновны – кандидата медицинских наук, врача-онколога онкологического отделения №9 (химиотерапии) Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. ак. И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

- Покатаева Ильи Анатольевича – доктора медицинских наук, руководителя службы химиотерапевтического лечения ГБУЗ «Городская клиническая онкологическая больница № 1» Департамента здравоохранения города Москвы;

- Кутуковой Светланы Игоревны – кандидата медицинских наук, доцент, врача-онколога отделения хирургических методов лечения №10 Санкт-петербургского государственного бюджетного учреждения «Городской клинический онкологический диспансер».

Отзывы положительные, замечаний не содержат.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается их известными научными разработками в области онкологии и в частности, лечения рака легкого.

Член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор Орлов Сергей Владимирович. Член ряда международных научных обществ. Ведёт исследования, посвящённые проблемам разработки и испытаний новых лекарственных препаратов в онкологии, исследования новых молекулярно-генетические маркеров и методов персонализированной терапии при раке легкого. Автор 210 научных работ, в том числе 2 монографий и 3 авторских свидетельств.

Доктор медицинских наук, профессор Сакаева Дина Дамировна заместитель главного врача по онкологии Клинического госпиталя «Мать и Дитя». Является признанным специалистом в области лекарственного лечения онкологических заболеваний, в том числе немелкоклеточного рака легкого.

Ведущая организация - Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации является одним из ведущих научно-практических медицинских учреждений России, которое имеет большой опыт использования передовых технологий в сфере комбинированного лечения онкологических заболеваний, в том числе опухолей легкого.

Диссертационным советом, на основании выполненного соискателем исследования, сделан вывод о том, что диссертационная работа Степановой Марии Леонидовны «Роль молекулярно-генетического анализа в прогнозировании эффективности лечения у пациентов метастатическим EGFR-ассоциированным немелкоклеточным раком легкого»

по специальности 14.01.12 под научным руководством доктора медицинских наук Моисеенко Федора Владимировича, является законченной самостоятельной научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная задача улучшения результатов лечения пациентов с метастатическим EGFR – ассоциированным немелкоклеточным раком легкого, получающих терапию ингибиторами тирозинкиназ путём оптимизации лечебной тактики на основании учёта данных молекулярно-генетического анализа цоДНК.

Новизна исследования состоит в том, что:

Установлена частота выявления мутации T790M при прогрессировании на фоне терапии ингибиторами тирозинкиназы первого-второго поколений с помощью молекулярно-генетического анализа цоДНК;

Продемонстрирована возможность продолжения эффективного лечения теми же ингибиторами тирозинкиназы при бессимптомном прогрессировании, заболевания;

Разработан и внедрен диагностический метод, позволяющий выделять пациентов, получающих терапию осимертинибом, группу с положительным прогнозом;

Разработана и апробирована оригинальная диагностическая платформа для исследования механизмов резистентности к ингибиторам тирозинкиназы третьего поколения, в частности, мутации C797S, методом жидкостной биопсии.

Установлено, что резистентность к ингибиторам тирозинкиназы первого – второго поколения через мутацию T790M наблюдалась чаще при делециях в экзоне 19. Показана возможность успешного продолжения терапии ингибиторами тирозинкиназы первого-второго поколений при бессимптомном прогрессировании заболевания. Изучено прогностическое клиническое значение динамического исследования мутаций EGFR; определена связь их исчезновения на фоне терапии осимертинибом с показателями: общей продолжительности жизни, частотой объективных ответов и длительностью интервала времени без прогрессирования опухоли.

Результаты исследования внедрены в практическую деятельность ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)».

Научное значение работы заключается в том, что показано значение учета данных молекулярно-генетических исследований в повышении эффективности лечения онкологических больных.

Практическое значение работы состоит в том, что доказана возможность выявления мутаций EGFR T790M при прогрессировании на фоне терапии ингибиторами тирозинкиназы, и формирование на основе этих данных групп пациентов с благоприятным прогнозом.

Достоверность полученных результатов и обоснованность научных положений диссертационной работы Степановой Марии Леонидовны определяется достаточными объемами баз данных, использованием современных методов анализа, информационных технологий и статистической обработки.

Степанова М.Л. лично провела анализ литературы, разработала дизайн исследования, принимала участие в лечении данной категории больных, собрала, обработала материалы и подготовила к печати публикации.

Диссертация соответствует критериям внутреннего единства, что подтверждается логичностью и последовательностью изложения материала в соответствии с поставленными задачами. Сделанные автором выводы логически связаны с задачами исследования и базируются на защищаемых автором научных положениях.

Диссертационная работа представляет собой научно-квалификационную работу, которая соответствует критериям, установленным п. 9 «Положения о порядке присуждения

ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. №842, изложенного (в редакциях от 21.04.2016 г. № 335; от 02.08.2016 г. № 748 и 01.10.2018 № 1168), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук.

На заседании № 18 от 27 октября 2021 г. диссертационный совет принял решение присудить Степановой Марии Леонидовне ученую степень кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология.


При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 23 человек, участвовавших в заседании, из них 8 докторов наук по специальности 14.01.12 – онкология, из 29 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за - 22, против - 0, недействительных бюллетеней - 1

Председатель
диссертационного совета




Майстренко Д.Н.

Ученый секретарь
диссертационного совета


Генералов М.И.

27.10.2021