

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 21.1.032.01, СОЗДАННОГО
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 № _____

решение диссертационного совета от «06» февраля 2025 г., №1

О присуждении Сунь Хэнянь, гражданину Китайской народной республики, ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация «Клиническое значение микросателлитной нестабильности в лечении больных раком желудка» по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия принята к защите 21 ноября 2024 года (протокол заседания №24) диссертационным советом 21.1.032.01, созданным на базе 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), 115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24, приказ о создании диссертационного совета Министерства науки и высшего образования Российской Федерации №105/нк от 11.04.2012 г., №561/нк от 03.06.2021 г.

Соискатель Сунь Хэнянь, «10» декабря 1992 года рождения.

В 2018 году соискатель окончил федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации» (Сеченовский Университет) по специальности «Лечебное дело».

В 2023 году соискатель окончил аспирантуру на базе кафедры онкологии и лучевой терапии лечебного факультета федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Работает в должности врача-онколога в отделении абдоминальной онкологии №1 научно-исследовательского института клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Диссертация выполнена на кафедре онкологии и лучевой терапии лечебного факультета федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Экзамены кандидатского минимума сданы по дисциплинам: онкология - «25» мая 2022 г., иностранный язык (русский) - «07» июня 2021 г., история и философия науки - «02» июня 2021 г. Справка о сдаче кандидатских экзаменов №21 выдана 11 сентября 2023 года в федеральном государственном автономном учреждении «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель - доктор медицинских наук, профессор, академик РАН Стилиди Иван Сократович, федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, лечебный факультет, кафедра онкологии и лучевой терапии, профессор.

Официальные оппоненты:

Болотина Лариса Владимировна, доктор медицинских наук, федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена, отдел лекарственного лечения опухолей, отделение химиотерапии, заведующий;

Израилов Роман Евгеньевич, доктор медицинских наук, государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы», отдел высокотехнологичной хирургии и хирургической эндоскопии, руководитель

дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Санкт-Петербург, в своем положительном отзыве, подписанном Карачуном Алексеем Михайловичем, доктором медицинских наук, профессором, научное отделение опухолей желудочно-кишечного тракта, заведующий, и утвержденном доктором медицинских наук, профессором, членом-корреспондентом РАН Беляевым Алексеем Михайловичем, указала, что диссертационная работа Сунь Хэнянь является научно-квалификационной работой, в котором сформулированы научные и практические положения, совокупность которых может быть квалифицирована как решение важной задачи в клинической онкологии, оценена значимость выявления MSI в злокачественных новообразованиях желудка, как определяющего прогностического фактора для выбора лечебной тактики у данной категории пациентов. По своей актуальности, уровню и объему проведенных исследований, научной новизне полученных результатов и их практической значимости, способу решения поставленных задач диссертационная работа

Хэнянь Сунь соответствует всем требованиям пп. 9-14 «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 20 марта 2021 г. №426), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

Соискатель имеет 4 опубликованные работы, в том числе по теме диссертации опубликовано 4 работы, из них в рецензируемых научных изданиях опубликовано 3 работы.

В опубликованных работах отражены результаты комбинированного лечения резектабельного рака желудка в зависимости от MSI-статуса. Изучены молекулярно-генетические классификации у больных раком желудка. Проанализированы результаты лечения неoadъювантной химиотерапии у больных раком желудка с MSI-H-статусом. Определена целесообразность и ценность неoadъювантной химиотерапии у больных раком желудка с MSI-H-статусом.

В диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных соискателем ученой степени работах. Научные публикации написаны в соавторстве, при личном вкладе соискателя не менее 70%, объем научных изданий составляет 1,95 печатных листов. Статьи соискателя имеют научно-теоретический и научно-практический характер.

Наиболее значимые работы по теме диссертации:

1. Сунь, Х. Неoadъювантная химиоимунотерапия у пациентов раком желудка с микросателлитной нестабильностью / Х. Сунь, С. Н. Неред, А. А. Трякин, В. Е. Бугаев, А. М. Строганова, О. А. Кузнецова, Б. Чжун, О. Имаралиев, И. С. Стилиди // Вопросы онкологии. – 2023. – Т. 69. – №2. – С. 275-284.

2. Сунь, Хэнянь Результаты комбинированного лечения резектабельного рака желудка в зависимости от статуса микросателлитной нестабильности / Х. Сунь, С.Н. Неред, А.А. Трякин, Е.В. Артамонова, А.Е. Калинин, В.Е. Бугаев, А.М.

Строганова, Н.С. Бесова, П.П. Архири, В.И. Маршалл, Р.Ш. Абдулаева, И.С. Стилиди // Тазовая хирургия и онкология. – 2023. – Т. 13. – № 2. – С. 17-26.

3. Ignatova E. Clinical significance of molecular subtypes of gastrointestinal tract adenocarcinoma / E. Ignatova, E. Kozlov, M. Ivanov, V. Mileyko, S. Menshikova, H. Sun, M. Fedyanin, A. Tryakin, I. Stilidi // World J Gastrointest Oncology. – 2022. – Vol. 14. – № 3. – С. 628–645.

4. Авдюхин, И. Г. Периоперационная химиотерапия в режиме FLOT у больных операбельной аденокарциномой желудка и кардиоэзофагеального перехода (I–III тип по классификации SIEWERT). Опыт НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина / И. Г. Авдюхин, И. Н. Перегородиев, Хэнянь Сунь, А. Е. Калинин, С. Н. Неред, Н. С. Бесова, А. А. Трякин, Е. В. Артамонова, Т. А. Титова, Е. С. Обаревич, Е. О. Игнатова, Н. А. Козлов, О. В. Россомахина, Н. А. Шишкина, Е. С. Колобанова, О. А. Малихова, М. Г. Абгарян, М. П. Никулин, П. П. Архири, Л. А. Вашакмадзе, Э. А. Сулейманов, И. С. Стилиди// Злокачественные опухоли. – 2022. – Т. 12. – №4. – С. 5-13.

На диссертацию и автореферат поступили отзывы из:

государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая онкологическая больница №1 Департамента здравоохранения города Москвы», г. Москва. Отзыв подписан Покатаевым Ильей Анатольевичем, доктором медицинских наук, руководителем службы химиотерапевтического лечения онкологического центра №1. В отзыве указано, что диссертационная работа Сунь Хэнянь «Клиническое значение микросателлитной нестабильности в лечении больных раком желудка» является актуальной научно-квалификационной работой, в которой решена задача, имеющая важное значение для улучшения результатов лечения больных раком желудка за счет дифференцированного подхода к комбинированному лечению с учетом статуса микросателлитной нестабильности опухоли. Диссертация полностью соответствует требованиям пп. 9-14 «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 20 марта 2021 г. №426, от 11 сентября 2021 г. №1539, от 26 октября 2023 г. №1786, от 25 января 2024 г. №62), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия;

ООО «ХАВЕН», клинического госпиталя Лапино, группы компаний «Мать и дитя», Московская область, г. Одинцово. Отзыв подписан Глуховым Евгением Вячеславовичем, кандидатом медицинских наук, хирургом-онкологом отделения торако-абдоминальной онкологии. В отзыве указано, что диссертационная работа Сунь Хэнянь «Клиническое значение микросателлитной нестабильности в лечении больных раком желудка» является самостоятельной, законченной научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная задача, имеющая важное значение для практического здравоохранения. Диссертация полностью соответствует требованиям пп. 9-14 «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 20 марта 2021 г. №426, от 11 сентября 2021 г. №1539, от 26 октября 2023 г. №1786, от 25 января 2024 г. №62), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается тем, что Болотина Лариса Владимировна, доктор медицинских наук, и Израйлов Роман Евгеньевич, доктор медицинских наук, выбраны из числа компетентных в соответствующей отрасли науки ученых, являющихся

экспертами по специальности диссертации, имеющих публикации в соответствующей сфере исследования и давших на это свое согласие.

Ведущая организация, федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 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:

разработана научная концепция, комплексная оценка клинικο-морфологических и молекулярно-генетических характеристик, позволяющая улучшить результатов лечения больных раком желудка с учетом статуса микросателлитной нестабильности опухоли;

предложены - определение статуса микросателлитной нестабильности и ее необходимость для выбора тактики лечения больных резектабельным раком желудка;

доказано, что проведение периоперационной химиотерапии возможно лишь у пациентов с местно-распространенным раком желудка с MSS-статусом, в то время как у пациентов с MSI статусом рекомендуется проведение химиотерапии с комбинацией ингибиторов иммунных контрольных точек;

введены в рутинную практику лечения больных раком желудка с учетом статуса микросателлитной нестабильности.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

доказаны положения, вносящие вклад в расширение представлений о течении заболевания, особенностях эффективности различных методов лечения

рака желудка на основании клинико-морфологических характеристик и статуса микросателлитной нестабильности;

применительно к проблематике диссертации результативно **использован** метод сравнения различных схем лечения больных раком желудка с учетом микросателлитной нестабильности с использованием методик современного статистического анализа;

изложены теоретически обоснованные аргументы о необходимости исследования статуса микросателлитной нестабильности опухоли;

раскрыты основные преимущества и детальный анализ клинико-морфологических и молекулярно-генетических характеристик, обеспечивающий персонализированный подход к лечению пациентов и оценку прогностических факторов;

изучены клинико-морфологические характеристики рака желудка с MSI-статусом микросателлитной нестабильности. Впервые в России проведена оценка прогностического значения MSI-статуса в отношении отдаленных результатов лечения и эффективности комбинированного лечения с применением современных режимов химиотерапии. Оценена частота полной регрессии опухоли после периоперационной химиотерапии, показатели 1-годичной и 2-годичной выживаемости. Впервые оценена эффективность периоперационной химио-иммунотерапии РЖ с MSI-статусом;

проведена модернизация существенных подходов диагностики и лечения пациентов раком желудка, основанная на оценке отдаленных результатов, позволивших эффективно оптимизировать диагностику и лечение проводимого исследования.

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

разработаны и внедрены результаты исследования: определение статуса микросателлитной нестабильности необходимо для выбора тактики лечения больных резектабельным раком желудка, проведение периоперационной

химиотерапии возможно лишь у пациентов с местно-распространенным РЖ с MSS-статусом, в то время как у пациентов с MSI статусом целесообразно избегать проведения стандартной периоперационной химиотерапии;

определены перспективы практического использования полученных результатов для индивидуального подхода в лечении больных раком желудка, пациентам с местно-распространенным РЖ с MSI-статусом рекомендуется проведение химиотерапии с комбинацией ингибиторов иммунных контрольных точек, т.к. такой подход даёт высокую частоту полного патоморфологического ответа опухоли на лечение;

созданы и представлены практические рекомендации, согласно которым пациентам с местно-распространённым РЖ с MSI-статусом рекомендуется проведение химиотерапии в комбинации с ингибиторами иммунных контрольных точек, так как данный позволяет достичь полного патоморфологического ответа опухоли на лечение, перспективы дальнейшей разработки темы по молекулярной диагностике больных раком желудка.

Оценка достоверности результатов исследования выявила, что:

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

теория построена на подробном анализе литературы в области онкологии и генетики и является логичным следующим шагом, базирующемся на основе ранее проведенных работ;

идея базируется на ретроспективном анализе практических результатов диагностики и лечения пациентов раком желудка;

использованы - сравнение авторских данных и данных, полученных ранее по рассматриваемой тематике, современные методики обработки информации: в рамках статистического анализа проведено вычисление медиан исследуемых признаков, сравнительный анализ качественных признаков, в частности частоты информативных результатов пункций и их кратности с использованием критерия

χ^2 или точного критерия Фишера для малых выборок; для расчета 95% доверительного интервала – метод Уилсона; статистический анализ данных проводился с использованием программ Microsoft Excel, RStudio (версия 2023.09.0+463).

установлена частота выявления MSI-статуса в российской популяции больных раком желудка составила 8,5%. MSI-статус наблюдается чаще при резектабельном РЖ (11,7%), чем при диссеминированном (3,3%) ($p < 0,001$). MSI-статус ассоциирован с женским полом, пожилым возрастом, локализацией опухоли в нижней трети желудка и кишечным типом опухоли по P. Lauren. Частота прогрессирования у больных РЖ в процессе периоперационной химиотерапии (FLOT/FOLFIRINOX) выше у пациентов с MSI-статусом опухоли, чем при опухолях с MSS-статусом. Ни у одного из пациентов с MSI-статусом после предоперационной химиотерапии не было зафиксировано значительного патоморфологического ответа (степень TRG 1 или 2), тогда как среди пациентов с MSS-опухолями ответ был достигнут в 25% случаев. Предоперационная химиоиммунотерапия позволяет достичь полной морфологической регрессии опухоли у 50% пациентов с резектабельным РЖ с MSI-статусом;

использованы современные методики обработки информации: в рамках статистического анализа проведено вычисление медиан исследуемых признаков, сравнительный анализ качественных признаков, в частности частоты информативных результатов пункций и их кратности с использованием критерия χ^2 или точного критерия Фишера для малых выборок; для расчета 95% доверительного интервала – метод Уилсона; статистический анализ данных проводился с использованием программ Microsoft Excel, RStudio (версия 2023.09.0+463).

Личный вклад соискателя состоит в участии всех этапов диссертационной работы, проведении анализа отечественной и зарубежной литературы по данной научной тематике, непосредственно сборе данных 827 больных раком желудка проходивших лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии им.

Н.Н. Блохина» Минздрава России с 2019 г. по 2023 г. Создана и наполнена база данных, разработан дизайн исследования. Статистическая обработка данных, интерпретация полученных результатов и оформление диссертационной работы. Соискателем подготовлены основные публикации по выполненной работе на основании набранного материала.

На заседании «06» февраля 2025 года диссертационный совет принял решение: за решение актуальной научной задачи - улучшение результатов лечения больных раком желудка за счет дифференцированного подхода к комбинированному лечению с учетом статуса микросателлитной нестабильности опухоли, имеющей значение для развития онкологии, присудить Сунь Хэнянь ученую степень кандидата медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 17 человек, из них 11 докторов наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия «медицинские науки», участвовавших в заседании, из 25 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за - 17, против - нет, недействительных бюллетеней - нет.

Председательствующий
диссертационного совета,
д.б.н., профессор



Красильников М.А.

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



Кадагидзе З.Г.

«06» февраля 2025 г.