

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 «28» сентября 2023г., № 24

О присуждении Полянской Елизавете Максимовне, гражданину Российской Федерации, ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация «Прогностическое и предикторное значение циркулирующей в крови опухолевой ДНК у больных колоректальным раком» по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия принята к защите 11 мая 2023 года (протокол заседания №13) 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 Полянская Елизавета Максимовна «18» мая 1992 года рождения.

В 2015 году соискатель окончила государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова

Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) по специальности “Лечебное дело”.

В 2022 г. соискатель окончила аспирантуру на базе онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтическое) № 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.

Работает в должности врача-онколога в онкологическом отделении лекарственных методов лечения (химиотерапевтическое) № 2 НИИ клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

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

**Научный руководитель** - доктор медицинских наук Федянин Михаил Юрьевич, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Московский многопрофильный клинический центр “Коммунарка” Департамента здравоохранения г. Москвы», химиотерапевтическая служба, руководитель.

**Официальные оппоненты:**

**Цуканов Алексей Сергеевич**, доктор медицинских наук, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации, отдел лабораторной генетики, главный научный сотрудник;

**Рыков Иван Владимирович**, кандидат медицинских наук, Федеральное государственное учреждение здравоохранения Санкт-Петербургская клиническая

больница Российской академии наук, отделение онкологии и паллиативной помощи, заведующий

дали положительные отзывы о диссертации.

**Ведущая организация:** Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова департамента здравоохранения города Москвы», г. Москва, в своем положительном отзыве, подписанном Жуковой Людмилой Григорьевной, доктором медицинских наук, профессором, членом-корреспондентом РАН, заместителем директора по онкологии, указала, что диссертационная работа Полянской Елизаветы Максимовны на тему «Прогностическое и предикторное значение циркулирующей в крови опухолевой ДНК у больных колоректальным раком» является законченной, самостоятельно выполненной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований, осуществлено решение актуальной научной задачи – валидация оригинальной тест системы по выявлению цоДНК как маркера минимальной остаточной болезни, что в свою очередь позволит избежать химиотерапии части пациентов со II стадией колоректального рака и, наоборот, подтвердит обоснованность проведения последней у другой части этой категории пациентов. Научная работа имеет существенное значение для специальности 3.1.6 Онкология, лучевая терапия. По своей актуальности, научно-практической значимости диссертация Полянской Елизаветы Максимовны 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 18.03.2023 г. № 415), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

Соискатель имеет 23 опубликованных работ, в том числе по теме диссертации опубликовано 9 работ, из них в рецензируемых научных изданиях опубликовано 2 работы.

В опубликованных работах отражена оценка конкордантности мутационного статуса первичной опухоли и циркулирующей в крови опухолевой ДНК, приведена проспективная оценка прогностической роли циркулирующей в крови опухолевой ДНК при колоректальном раке в процессе противоопухолевого лечения при различных стадиях с применением оригинальной тест-системы; показаны выявленные взаимосвязи, позволяющие проводить стратификацию больных колоректальным раком по риску возникновения прогрессирования.

В диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных соискателем ученой степени работах. Научные публикации написаны в соавторстве, при личном вкладе соискателя не менее 75%, объем научных изданий составляет 0.79 печатных листов. Статьи соискателя имеют научно-теоретический и научно-практический характер.

**Наиболее значимые работы по теме диссертации:**

1. Полянская, Е.М. Оценка конкордантности мутационного статуса опухолевого материала и циркулирующей в крови опухолевой ДНК при колоректальном раке / Е.М. Полянская, М.Ю. Федянин, У.А. Боярских, А.А. Кечин, Е.А. Мороз, А.Н. Поляков, Н.Е. Кудашкин, Д.В. Подлужный, Е.А. Храпов, И.П. Оскоробин, Д.В. Шамовская, В.А. Алиев, З.З. Мамедли, А.А. Трякин, М.Л. Филипенко, С.А. Тюляндин // Тазовая хирургия и онкология. – 2022. – Т. 12. – №1. – С. 27–34. (журнал ВАК).

2. Полянская, Е.М. Прогностическое значение наличия в крови циркулирующей опухолевой ДНК как маркера минимального резидуального заболевания при колоректальном раке I–III стадии / Е.М. Полянская, М.Ю. Федянин, У.А. Боярских., А.А. Кечин, Е.А. Мороз, Е.А. Храпов, И.П. Оскоробин, Д.В. Шамовская, В.А. Алиев, З.З. Мамедли, А.А. Трякин,

М.Л. Филипенко, С.А. Тюлядин // Успехи молекулярной онкологии. – 2022. – Т. 9. – № 2. – С. 62–72. (журнал ВАК).

**На диссертацию и автореферат поступил отзывы из:**

Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая онкологическая больница №1 Департамента здравоохранения города Москвы». Отзыв подписан Лядовой Мариной Александровной, кандидатом медицинских наук, заведующей отделением химиотерапии. В отзыве указано, что диссертационная работа Полянской Е.М. на тему «Прогностическое и предикторное значение циркулирующей в крови опухолевой ДНК у больных колоректальным раком» представляет собой самостоятельную, законченную научно-квалификационную работу, посвященную актуальной задаче, имеющей важное значение для практического здравоохранения. По актуальности, новизне, научной и практической ценности полученных результатов диссертационная работа Полянской Е.М. 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 года №426, от 11 сентября 2021 г. №1539), 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;

Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). Отзыв подписан Доброхотовой Валентиной Зионовной, кандидатом медицинских наук, доцентом кафедры онкологии института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского. В отзыве отмечено, что автореферат полностью отражает содержание и основные

результаты диссертационной работы, которая 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 года №426, от 11 сентября 2021 г. №1539), 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 Цуканов Алексей Сергеевич, доктор медицинских наук, и Рыков Иван Владимирович, кандидат 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, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова департамента здравоохранения города Москвы», выбрана как учреждение, широко известное своими достижениями в области клинической онкологии, способное определить научную и практическую ценность диссертации, и имеющее 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** и валидирована оригинальная тест-система, позволяющая выявить циркулирующую опухолевую ДНК у пациентов с разными стадиями колоректального рака;

**предложены** суждения по заявленной тематике, на основании которых были разработаны оригинальные подходы к стратификации больных по риску возникновения прогрессирования на основании анализа циркулирующей в крови опухолевой ДНК после хирургического лечения, что позволит оптимизировать тактику лечения пациентов с разными стадиями колоректального рака;

**доказано**, что внедрение анализа циркулирующей опухолевой ДНК в клиническую практику позволит при локализованных стадиях колоректального рака выделить пациентов с наибольшими рисками прогрессирования после выполнения хирургического лечения, а при II стадии отобрать пациентов, которые не нуждаются в проведении адьювантной химиотерапии. При метастатическом колоректальном раке на основании анализа циркулирующей опухолевой ДНК возможно определить прогноз течения болезни, риск прогрессирования после метастазэктомии, изменения мутационного профиля опухоли в процессе лечения;

**введены** новые прогностические критерии для оценки риска прогрессирования после хирургического лечения для разных стадий колоректального рака.

**Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:**

**Доказаны**, на основании анализа большого количества пациентов, положения, вносящие вклад в расширение представлений о биологии рака толстой кишки, влияния молекулярно-биологических и клинических характеристик на эффективность противоопухолевого лечения при ранних и распространённых формах рака толстой кишки. Проведенное исследование позволило подтвердить тезис о том, что наличие циркулирующей опухолевой ДНК после операции является независимым прогностическим признаком прогрессирования при колоректальном раке;

По результатам собственного проспективного исследования убедительно **доказана** применимость подхода по определению циркулирующей опухолевой ДНК при колоректальном раке с использованием агностического генетического

теста; взаимосвязь вероятности выявления циркулирующей опухолевой ДНК и объемом опухолевой нагрузки; высокая конкордантность мутационного профиля первичной опухоли и циркулирующей опухолевой ДНК при раке толстой кишки; независимое негативное прогностическое значение циркулирующей опухолевой ДНК в отношении прогрессирования при I-III стадиях колоректального рака, а также после проведения метастазэктомий при IV стадии.

**изложены** доказательства, что наличие циркулирующей в крови опухолевой ДНК при колоректальном раке создает в клинической практике возможность замены оценки мутационного статуса опухолевого материала на анализ цоДНК для решения вопроса о повторном назначении таргетных препаратов во второй и последующих линиях лечения;

**раскрыта** возможность использования циркулирующей опухолевой ДНК как маркера оценки минимальной резидуальной болезни после хирургического лечения при локализованных стадиях колоректального рака, а также после метастазэктомий;

**изучены** основания для отказа от проведения адъювантной химиотерапии при II стадии колоректального рака в случае отсутствия после операции циркулирующей опухолевой ДНК;

**проведена модернизация** существующих прогностических критериев оценки риска прогрессирования после хирургического лечения для разных стадий колоректального рака.

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

**разработана и внедрена** в практическую деятельность НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина клиническая концепция применения результатов молекулярно-генетического анализа циркулирующей опухолевой ДНК при колоректальном раке для улучшения результатов лечения;

**определены** перспективы практического применения результатов исследования для оптимизации лечения больных локализованными и



распространенными стадиями рака толстой кишки. На основании проведенного исследования в проект рекомендаций по лечению пациентов с колоректальным раком Российского общества клинических онкологов в 2023 году внесены изменения по необходимости принимать во внимание информации по наличию циркулирующей опухолевой ДНК после хирургического лечения при II стадии по выбору адьювантного лечения;

**созданы** научно-обоснованные практические рекомендации по возможности использования разработанной тест системы для определения циркулирующей опухолевой ДНК. После регистрации валидированная в данном исследовании тест-система по выявлению циркулирующей опухолевой ДНК может быть введена в рутинную клиническую практику профильных клиник;

**представлены** предложения по направлениям дальнейших исследований, целью которых является повышение эффективности лечения больных данной патологии.

#### **Оценка достоверности результатов исследования выявила:**

работа выполнена на высоком научно-методическом уровне и основана на большом клиническом материале (всего в базу данных исследования была внесена информация о 556 больных, для анализа использовались 1497 образцов плазмы), а также использованию современных методов молекулярной диагностики для определения циркулирующей опухолевой ДНК. Примененные методики соответствовали цели и задачам исследования.

**теория** настоящего исследования основывалась на данных ранее проведенных исследований по возможности выделения из крови опухолевого суррогата - циркулирующей опухолевой ДНК, содержащей геномные изменения, присущие опухоли, что потребовало валидации разработанной тест-системы по ее выделению;

**идея базируется** на возможности проводить оценку наличия минимальной резидуальной болезни после хирургического лечения, основываясь на выявлении

циркулирующей опухолевой ДНК в реальном времени, используя в качестве субстрата плазму крови;

**использованы** данные мирового опыта по выделению циркулирующей опухолевой ДНК, на основании которых была разработана и валидирована тест система, примененная в настоящем исследовании;

**установлена** высокая чувствительность разработанной тест системы по выявлению генетических альтераций как опухолевом материале, так и в плазме крови, что позволяет применение данного анализа в реальной клинической практике в качестве альтернативы традиционной биопсии при соблюдении правил транспортировки, хранения образцов и преаналитического этапа; прогностическая ценность теста по выявлению минимальной резидуальной болезни после хирургического лечения, что позволят сделать выводы о возможности изменения лечебных подходов на послеоперационном этапе. При сравнении результатов, полученных соискателем, и данных, полученных ранее по рассматриваемой тематике и опубликованных в литературе, установлено качественное и количественное совпадение авторских результатов с результатами, представленными в независимых источниках;

**использованы** современные методы молекулярной диагностики для определения циркулирующей опухолевой ДНК; современные методики получения и статистической обработки информации. Проспективное исследование проведено на большом однородном клиническом материале: в него были включены данные 556 больных локализованными и распространенными опухолями толстой кишки, которым проводилось лечение в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина в период с 2016 г. по 2021 г. Применялись современные методики обработки информации: в рамках статистического анализа проведено вычисление медиан исследуемых признаков, построение кривых дожития по методу Каплана-Майера, а также сравнительный анализ качественных признаков, в частности частоты объективных эффектов с использованием критерия  $\chi^2$  или точного критерия Фишера для малых выборок; сравнительный анализ отдаленных

результатов лечения проводился с использованием лог-рангового критерия и критерия Breslow; различия между группами по каждому признаку считались статистически значимыми при значении  $p < 0,05$ ; Статистический анализ проводился с помощью программ статистического пакета SPSS (IBM® SPSS® Statistics v. 20), программ Graph Pad v.5.0 и Microsoft® Excel® 2010.

**Личный вклад соискателя состоит** в планировании всех этапов диссертационной работы; проведении анализа отечественной и зарубежной литературы по данной научной тематике; личной курации и консультировании больных; получении, анализе и интерпретации данных об особенностях течения заболевания и результатах наблюдения за пациентами, включенными в исследование; апробации, внедрении и публикации результатов исследования; участии в разработке дизайна и концепции исследования, оценке эффективности проводимой терапии и отдаленных результатов лечения; сборе материала для анализа, формировании базы данных и проведении статистического анализа полученной информации и формулировки выводов на основании обнаруженных результатов.

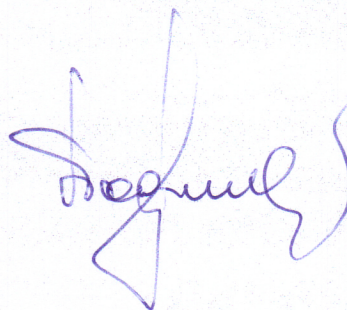
Соискатель Полянская Елизавета Максимовна ответила на задаваемые ей в ходе заседания вопросы и привела собственную аргументацию.

На заседании «28» сентября 2023 года диссертационный совет принял решение: за решение актуальной научной задачи - оптимизации лечения больных колоректальным раком на основании оценки циркулирующей в крови опухолевой ДНК в процессе противоопухолевого лечения при различных стадиях онкологического процесса с применением оригинальной тест-системы, имеющей значение для развития онкологии, присудить Полянской Елизавете Максимовне ученую степень кандидата медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 17 человек, из них 13 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.м.н., профессор



Подвязников С.О.

Ученый секретарь  
диссертационного совета,  
д.м.н., профессор  
28 сентября 2023 г.



Кадагидзе З.Г.