

«УТВЕРЖДАЮ»

Директор ФГБУ «НМИЦ  
онкологии им. Н.Н. Петрова»  
Минздрава России



*[Handwritten signature]*

А.М. Беляев

» *[Handwritten signature]*

2021 г.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Диссертация «Изучение предиктивных молекулярно-генетических маркеров эффективности терапии рака лёгкого» выполнена в научной лаборатории молекулярной онкологии федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

В 2015 году соискатель Тюрин Владислав Ильич окончил Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по специальности «медицинская биофизика». В период с 2015 по 2017 год прошёл обучение в клинической ординатуре ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» Минздрава России по специальности «лабораторная генетика».

В период подготовки диссертации соискатель Тюрин Владислав Ильич проходил обучение в аспирантуре федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации по направлению подготовки «клиническая медицина» - 31.06.01, направленность программы - онкология.

С 2013 года Тюрин В.И. работает в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России в научной лаборатории молекулярной онкологии в должности лаборанта-исследователя, с октября 2018 года также в должности

врача-лабораторного генетика лаборатории молекулярно-генетической диагностики (до 02.11.2020 основная должность - лаборант-исследователь, с 02.11.2020 основная должность - врач-лабораторный генетик).

Справка об успешной сдаче кандидатских экзаменов выдана 22 мая 2020 года федеральным государственным бюджетным учреждением «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель – член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор Имянитов Евгений Наумович, руководитель научного отдела биологии опухолевого роста ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России.

По итогам обсуждения принято следующее заключение: диссертация Тюрина Владислава Ильича «Изучение предиктивных молекулярно-генетических маркеров эффективности терапии рака лёгкого», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям: 3.1.6. – онкология, лучевая терапия, 1.5.4. – биохимия, является самостоятельно выполненной законченной научно-квалификационной работой. В диссертации выполнено систематическое исследование транслокаций рецепторных тирозинкиназ ALK, ROS1, RET в опухолях лёгкого, оценён спектр и встречаемость данных перестроек, выполнен анализ клинико-демографических характеристик обнаруженных случаев с транслокациями, определён оптимальный алгоритм молекулярно-генетического тестирования.

#### **Актуальность исследования**

Рак лёгкого является самым распространенным и опасным онкологическим заболеванием. Более 40% больных немелкоклеточным раком лёгкого являются неоперабельными уже на момент диагностики. За последние несколько десятилетий таргетная терапия значительно улучшила результаты лечения таких больных, однако для её назначения необходима качественная молекулярная диагностика. Детекция перестроек генов ALK, ROS1, RET представляет из себя непростую задачу, что обусловлено низкой частотой указанных перестроек, большим числом и разнообразием возможных вариантов транслокаций, а также отсутствием оптимального по сочетанию чувствительности, простоты исполнения и стоимости диагностического метода. Данная работа нацелена на оптимизацию молекулярно-генетического тестирования для отбора пациентов с раком лёгкого на терапию ингибиторами тирозинкиназ.

#### **Научная новизна исследования**

Впервые предложен комбинированный диагностический подход, основанный на использовании двух методик: оценки уровня несбалансированной экспрессии 5' и 3' концевых фрагментов перестраиваемых генов и типирования известных химерных транскриптов. Данный подход позволил не только выявить известные варианты транслокаций, но и идентифицировать новые ранее неописанные химерные транскрипты. Впервые определён спектр вариантов транслокаций генов ALK, ROS1, RET в российской популяции пациентов с раком лёгкого.

### **Научно-практическая значимость работы**

Данная работа представляется научно и практически значимой, так как в результате её выполнения автором был разработан дизайн ПЦР-тестов для выявления перестроек генов ALK, ROS1, RET. На основании полученных данных был сформулирован оптимальный алгоритм молекулярно-генетического тестирования пациентов с раком лёгкого. Диссертационная работа была выполнена в рамках основных направлений исследования научной лаборатории молекулярной онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, а полученные результаты работы были внедрены в научно-практическую деятельность подразделения (Акт внедрения результатов от 28 июля 2021г.).

### **Степень достоверности результатов исследования**

Достоверность полученных результатов и выводов обеспечена продуманным дизайном диссертационного исследования, большим объёмом анализируемой выборки (1000 образцов рака лёгкого), а также применением современных методов молекулярно-генетического анализа (обратно-транскрипционная ПЦР, РНК-секвенирование нового поколения).

### **Личное участие автора в получении результатов, изложенных в диссертации**

Личный вклад автора состоит в непосредственном выполнении молекулярно-генетических исследований, обобщении и анализе результатов работы.

### **Соответствие содержания исследования заявленным специальностям**

Основные результаты работы, научные положения и выводы, описанные в диссертационной работе, соответствуют специальностям: 3.1.6. – онкология, лучевая терапия и 1.5.4. – биохимия (медицинские науки).

**Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем**

По теме диссертации опубликовано 10 печатных работ, из которых 2 – в рецензируемых научных журналах и изданиях, рекомендованных ВАК, 8 – в зарубежных изданиях, индексируемых в базах данных Web of Science и Scopus. В диссертации соискателя отсутствуют заимствования материалов или отдельных результатов без ссылок на автора или источник заимствования.

**Список научных работ соискателя ученой степени, в которых опубликованы результаты диссертационной работы:**

1. Orlov S.V., Iyevleva A.G., Filippova E.A., Lozhkina A.M., Odintsova S.V., Sokolova T.N., Mitushkina N.V., **Tiurin V.I.**, Preobrazhenskaya E.V., Romanko A.A., Martianov A.S., Ivantsov A.O., Aleksakhina S.N., Togo A.V., Imyanitov E.N. Efficacy of lorlatinib in lung carcinomas carrying distinct ALK translocation variants: The results of a single-center study//Translational Oncology, 2021, Vol. 14, No 8, P. 101121
2. Preobrazhenskaya E.V., Iyevleva A.G., Suleymanova A.M., **Tiurin V.I.**, Mitiushkina N.V., Bizin I.V., Ivanstov A.O., Gorustovich O.A., Shelekhova K.V., Kachanov D.Y., Varfolomeeva S.R., Roschin V.Y., Kazakova A.N., Litvinov D.V., Shamanskaya T.V., Savelov N.A., Suspitsin E.N., Imyanitov E.N. Gene rearrangements in consecutive series of pediatric inflammatory myofibroblastic tumors//Pediatric Blood & Cancer, 2020, Vol. 67, No 5, P. e28220.
3. Mitiushkina N.V., Kholmatov M.M., **Tiurin V.I.**, Romanko A.A., Yatsuk O.S., Sokolova T.N., Ivantsov A.O., Kuligina E.S., Stepanov I.A., Belyaev A.M., Togo A.V., Imyanitov E.N. Comparative analysis of expression of mutant and wild-type alleles is essential for reliable PCR-based detection of MET exon 14 skipping//Biochimie, 2019, Vol. 165, P. 267-274.
4. Mitiushkina N.V., Kholmatov M.M., Venina A.R., **Tiurin V.I.**, Yanus G.A., Sokolova T.N., Yatsuk O.S., Zaitseva O.A., Ivantsov A.O., Kuligina E.Sh., Togo A.V., Imyanitov E.N. PCR-based detection of EGFR, ALK, KRAS and BRAF mutations in Russian patients with lung adenocarcinoma: a single-center experience//Neoplasma, 2018, Vol. 65, No. 06, P. 972-979.
5. Lavdovskaia E.D., Iyevleva A.G., Sokolenko A.P., Mitiushkina N.V., Preobrazhenskaya E.V., **Tiurin V.I.**, Ivantsov A.O., Bizin I.V., Stelmakh L.V., Moiseyenko F.V., Karaseva N.A., Orlov S.V., Moiseyenko V.M., Korzhenevskaya M.A., Zaitsev I.A., Kozak A.R., Chistyakov I.V., Akopov A.L., Volkov N.M., Togo A.V., Imyanitov E.N. EGFR T790M Mutation in TKI-Naïve Clinical Samples:

Frequency, Tissue Mosaicism, Predictive Value and Awareness on Artifacts // Oncology Research and Treatment, 2018, Vol. 41, No. 10, P. 634-642.

6. Mitiushkina N.V., **Tiurin V.I.**, Iyevleva A.G., Kholmatov M.M., Filippova E.A., Moiseyenko F.V., Levchenko N.E., Sardaryan I.S., Odintsova S.V., Lozhkina A.M., Volkov N.M., Karaseva N.A., Moiseyenko V.M., Orlov S.V., Imyanitov E.N. Variability in lung cancer response to ALK inhibitors cannot be explained by the diversity of ALK fusion variants//Biochimie, 2018, Vol. 154, P. 19-24.

7. Demidova I., Grinevich V., Avdalian A., Imyanitov E., Gikalo M., Savelov N., Novikova I., Samuilenkova O., **Tiurin V.**, Ulianova E., Tsimafeyeu I., Tjulandin S. Detection of ALK rearrangements in 4002 Russian patients: The utility of different diagnostic approaches//Lung Cancer, 2017, Vol. 103, P. 17-23.

8. Iyevleva A.G., Raskin G.A., **Tiurin V.I.**, Sokolenko A.P., Mitiushkina N.V., Aleksakhina S.N., Garifullina A.R., Strelkova T.N., Merkulov V.O., Ivantsov A.O., Kuligina E.Sh., Pozhariski K.M., Togo A.V., Imyanitov E.N. Novel ALK fusion partners in lung cancer//Cancer Letters, 2015, Vol. 362, No. 1, P. 116-121.

9. Моисеенко Ф.В., **Тюрин В.И.**, Левченко Н.Е., Левченко Е.В., Иевлева А.Г., Имянитов Е.Н., Митюшкина Н.В. Использование молекулярно-генетического теста на транслокацию ROS1 при раке легкого для выявления единичных опухолевых клеток (описание клинического случая)//Вопросы Онкологии, 2018, Т. 64, N 3, С. 331-334.

10. Нефедов А.О., **Тюрин В.И.**, Имянитов Е.Н., Митюшкина Н.В. Использование молекулярно-генетического тестирования для подтверждения диагноза первично-множественного рака лёгкого (ПМРЛ): описание клинического случая//Вопросы Онкологии, 2017, Т. 63, N 4, С. 655-656.

### Заключение

Диссертационная работа Тюрина Владислава Ильича «Изучение предиктивных молекулярно-генетических маркеров эффективности терапии рака лёгкого» рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям: 3.1.6. – онкология, лучевая терапия и 1.5.4. – биохимия.

Заключение принято на расширенном заседании научной лаборатории молекулярной онкологии федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Присутствовало на заседании 26 чел.

Результаты голосования: «за» – 26 чел., «против» – нет, «воздержалось» – нет.

Протокол № 7/2021 от «30» июля 2021 г.

Д.м.н.,  
учёный секретарь ФГБУ  
«НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова»  
Минздрава России

 А.О. Иванцов