

«УТВЕРЖДАЮ»

Директор

ФГБУ «РНЦР» Минздрава России,
академик РАН, профессор

В.А. Солодкий



«10» марта 2020 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

федерального государственного бюджетного учреждения «Российский научный центр рентгенорадиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической значимости диссертационной работы Семьянихиной Александры Владимировны «Молекулярно-генетическая диагностика при наследственном и спорадическом колоректальном раке», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.12 — Онкология, 03.02.07 – Генетика.

Актуальность темы исследования

Рак толстой кишки, несмотря на все успехи последних лет в своевременной диагностике и оптимизации лечебно-профилактических подходов, продолжает оставаться одним из ведущих онкологических заболеваний, с высокой заболеваемостью среди лиц молодого населения, при этом, в более чем половине случаев у больных диагностируется III-IV стадия. Одним из важных условий достижения длительной ремиссии в данной группе больных, наряду с пациентами с возвратом заболевания, является персонификация лечебных подходов, основанная на изучении опухолевого генома и поиска потенциальных терапевтических мишеней и прогностических маркеров. Наряду со специфическими изменениями в опухоли, оценка индивидуального генотипа, определение синдромальной принадлежности, в случае наследственно-обусловленных форм колоректального рака, также является важным инструментом

при планировании стратегии диагностики, профилактики и лечения опухолевой патологии толстой кишки. В связи с чем, актуальность представленной диссертационной работы безусловна, а потребность оптимизации молекулярно-генетической диагностики рака толстой кишки, одного из важных социально-значимых онкологических заболеваний, приоритетна и не вызывает сомнений.

Связь с планами соответствующих отраслей науки

Диссертационная работа Семьянихиной А.В. непосредственно связана с планами научно-исследовательских работ и выполнена в соответствии с основными направлениями программы научных исследований НИИ клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России и посвящена изучению этиологии и патогенеза злокачественных опухолей толстой кишки, разработке и совершенствованию программ скрининга и ранней диагностики sporadических и наследственных форм колоректального рака.

Новизна полученных результатов, вывод и рекомендаций, сформулированных в диссертации

В диссертационной работе впервые в России выполнена комплексная оценка молекулярно-генетических особенностей метастатического колоректального рака с учетом основных патогенетических нарушений. Полученные результаты *RAS/BRAF*-генотипирования и оценки MSI-статуса в опухолевой ткани с подробной клинической аннотацией позволили автору, после статистического анализа, в т.ч. с выполнением многофакторного анализа, сформировать прогностические группы больных генерализованным раком толстой кишки в зависимости от молекулярного профиля опухоли, оценить независимый прогностический вклад каждого генетического предиктора, а также ведущих клинических показателей, в риск прогрессирования заболевания у пациентов.

Впервые в России автором оценено влияние патологического MMR-генотипа на показатели выживаемости у больных с синдромом Линча. На

основании индивидуальных генотипических особенностей определены различия в клиническом течении заболевания и прогнозе у больных неполипозным колоректальным раком. ДНК-диагностика в группе пациентов с наследственным раком толстой кишки выполнена с применением современных диагностических методик, секвенирования нового поколения с использованием разработанной таргетной мультигенной панели.

Степень достоверности и апробация результатов работы

Достоверность результатов исследования, основанные на них выводы и практические результаты, достигнуты формированием достаточного объема выборки, как в группе спорадического, так и наследственного рака, несмотря на орфанность патологии, применением регламентированных методов ДНК-диагностики, проведением адекватного статистического анализа (в т.ч. многофакторного, с учетом клинических и молекулярных предикторов для больных генерализованным раком толстой кишки). Апробация результатов диссертации состоялась 09 октября 2018 года на совместной научной конференции лаборатории клинической онкогенетики, клинических подразделений, централизованного клинико-лабораторного отдела НИИ клинической онкологии им. акад. РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, а также кафедры онкологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет). По теме диссертационной работы опубликовано 5 печатных работ в научных изданиях, рекомендованных перечнем ВАК при Минобрнауки России. Основные положения работы представлены на научно-практических отечественных и международных конференциях.

Значимость для науки и производства полученных автором диссертации результатов

Научная значимость исследования не вызывает сомнений, диссертационная работа выполнена на высоком методологическом уровне, полученные автором результаты и выводы являются научно-исследовательским опытом, являющимся плацдармом для дальнейших научных работ. Автором исследованы

фундаментальные молекулярно-генетические нарушения, влияющие не только на биологическое поведение опухоли и определяющие прогноз заболевания, но имеющие клиническое приложение. Так, впервые показано влияние *RAS/BRAF*-генотипа не только на прогноз заболевания и в качестве предиктивного маркера на назначение таргетной терапии, но и как потенциального маркера, определяющего целесообразность хирургического лечения в группе больных диссеминированным раком. Для больных синдромом Линча впервые оценено влияние патологического MMR-генотипа на показатели общей и опухоль-специфической выживаемости. Обоснование MSI-тестирования в качестве ведущего скринингового исследования для исключения синдрома Линча подтверждено в диссертационной работе низкой диагностической точностью клинических критериев отбора для MMR-генотипирования. Комплексная фенотипическая оценка в группе больных наследственными формами колоректального рака позволила автору сформулировать выводы и на их основе представить практические рекомендации по наблюдению больных с синдромом Линча, обозначить различный прогноз течения рака толстой кишки в зависимости от MMR-генотипа. Применение современных методик ДНК-генотипирования обозначило высокую клиническую и диагностическую значимость мультигенного тестирования с применением таргетных панелей.

Оценка содержания работы

Диссертационная работа оформлена на 232 страницах машинописного текста и состоит из введения, 4 глав (обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты исследования, обсуждение результатов исследования), заключения, выводов, списка сокращений и списка литературы. Текст диссертации иллюстрирован 60 таблицами и 53 рисунками. Список литературы включает 5 отечественных и 298 зарубежных источников.

Во «Введении» автором определена актуальность исследования, сформулированы цель и задачи, представлены теоретическая и практическая значимость диссертационной работы, а также положения, выносимые на защиту.

В главе «Обзор литературы» автором подробно освещено современное представление о патогенезе и молекулярной классификации колоректального рака, роли MAPK-киназного пути и геномной нестабильности с их клиническим приложением. В подглаве, посвященной наследственной патологии опухолей толстой кишки, представлены наследственные синдромы, ассоциированные с колоректальным раком, детально проанализированы синдром Линча и семейный аденоматозный полипоз. Представленный полно, развернуто и доступно, обзор литературы позволяет определить место и значение диссертационной работы.

Вторая глава диссертационной работы подробно описывает материалы и методы исследования. Для достижения статистически значимых результатов в первую исследовательскую группу для изучения соматического профиля опухоли в исследование включены 140 больных генерализованным колоректальным раком. Вторая группа объединила 143 пациентов с формально-генетическими диагнозами синдром Линча и семейный аденоматозный полипоз. Представлена подробная клиничко-анамнестическая характеристика больных. Все методы исследования четко и подробно изложены, соответствуют основным требованиям ДНК-тестирования. Статистическая оценка результатов исследования выполнена с помощью программ Excel и IBM SPSS Statistics.

В главах «Результаты собственного исследования» и их «Обсуждение» детально охарактеризованы, статистически верно проанализированы и интерпретированы собственные данные, полученные в ходе выполнения диссертации, а также выполнено их сравнение с результатами международных и отечественных исследований по теме работы. Автором представлены клиничко-морфологические отличия метастатического колоректального рака в зависимости от *RAS/BRAF*-генотипа и MSI-статуса. Комплексно проанализирован молекулярный профиль опухоли у больных различной возрастной категории, а также с учетом первичной локализации опухоли. Многофакторный анализ позволил определить независимое прогностическое влияние на выживаемость без прогрессирования как молекулярных, так и клинических маркеров. В группе больных наследственным колоректальным раком подробный фено-

генотипический анализ определил клинические различия течения колоректального рака, спектр вторых первичных опухолей у больных с синдромом Линча, а также различный вклад патологического MMR-генотипа в выживаемость больных наследственным неполипозным колоректальным раком. Детально представлены результаты NGS-тестирования.

В «заключении» автор представил основные положения диссертационной работы. «Выводы» и «Практические рекомендации» завершают работу, определяя научно-значимые достижения работы и определяя их прикладное значение.

Автореферат составлен корректно, полностью отражает суть и содержание диссертации. По теме диссертационной работы опубликовано 5 печатных работ в научных изданиях, рекомендованных перечнем ВАК при Минобрнауки России.

Рекомендации по применению результатов и выводов диссертационной работы

Представленные практические рекомендации, сформированные по результатам диссертационного исследования, направлены на повышение оказания специализированной лечебно-диагностической и медико-генетической помощи больным колоректальным раком, и позволяют персонализировать стратегию лечения больных, формировать группы риска, прогнозировать течение заболевания, а в группе больных наследственными формами заболевания определять риски развития вторых первичных опухолей, прогноз здоровья потомству и планировать деторождение. Результаты и выводы исследования могут быть использованы в практической деятельности врачей-онкологов, колопроктологов, генетиков.

Заключение

Диссертационная работа Семьянихиной А.В. «Молекулярно-генетическая диагностика при наследственном и спорадическом колоректальном раке», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является законченной научно-квалификационной работой, содержащей решение актуальной задачи онкологии и медицинской генетики, что имеет важное

значение для повышения качества оказания лечебно-диагностической и медико-генетической помощи больным колоректальным раком.

Значимость и новизна представленных результатов не вызывают сомнений, диссертационная работа полностью соответствует всем требованиям «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 02 августа 2016 г. № 748, от 29 мая 2017 г. № 650, от 28 августа 2017 г. № 1024 и от 01 октября 2018 г. № 1168), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.12 – Онкология и 03.02.07 – Генетика.

Отзыв заслушан и обсужден на научно-практической конференции научно-исследовательского отдела молекулярной биологии и экспериментальной терапии опухолей ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России (протокол №_3_ от «_18_» _марта_ 2020 г.).

Заведующая лабораторией молекулярной биологии и цитогенетики
ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России,
доктор биологических наук



Г.П. Снигирева

Заведующий хирургическим отделением
абдоминальной онкологии с койками хирургии
ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России
кандидат медицинских наук



С.В. Гончаров

Подписи д.б.н. Г.П. Снигиревой и к.м.н. С.В. Гончарова «Заверяю».

Заместитель директора по научной работе
ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России
д.м.н., профессор

Н.В. Нуднов

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научный центр рентгенорадиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, г. Москва, ул. Профсоюзная, д. 86; тел.: +7(495)333-91-20; e-mail: mailbox@rncrr.ru.