

Утверждаю
Директор
ГБУЗ МКНЦ имени А.С. Логинова ДЗМ,
Академик РАН,
доктор медицинских наук, профессор

И.Е. Хатьков



«07» сентября 2023 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы» о научно-практической значимости диссертационной работы Полянской Елизаветы Максимовны на тему «Прогностическое и предикторное значение циркулирующей в крови опухолевой ДНК у больных колоректальным раком», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

Актуальность диссертационной работы

Колоректальный рак по-прежнему является одним из наиболее распространенных злокачественным заболеванием во всем мире. В настоящее время стандартным методом лечения метастатического рака толстой кишки является хирургическое вмешательство с гистопатологическим стадированием и последующим проведением, по показаниям, адъювантной химиотерапии продолжительностью до 6 месяцев. В то время как польза адъювантной химиотерапии для пациентов раком толстой кишки III стадии была однозначно установлена, ее значение для пациентов со II стадией заболевания продолжает

обсуждаться. Только хирургическое вмешательство может вылечить более 80% пациентов раком толстой кишки II стадии, и в исследованиях адъювантной терапии явного улучшения общей выживаемости у этой когорты пациентов не наблюдалось. В настоящее время современные рекомендации предлагают рассматривать возможность адъювантной химиотерапии для пациентов раком толстой кишки II стадии только при гистопатологических характеристиках, предполагающих высокий риск прогрессирования, которые, возможно, с большей вероятностью выиграют от адъювантного системного лечения. Однако существующие определения понятия “высокий риск” неадекватны, поскольку у многих пациентов, имеющих признаки высокого риска прогрессирования, рецидивы заболевания не наблюдаются, в то время как у некоторых пациентов с заболеванием, которое имеет характеристики низкого риска, они наблюдаются. Кроме того, преимущество в выживаемости, обеспечиваемое адъювантной химиотерапией, остается скромным даже при выборочном лечении пациентов с заболеванием высокого риска, и поэтому многие пациенты подвергаются ненужной химиотерапии.

Более точное прогнозирование риска рецидива после операции по поводу рака толстой кишки II стадии могло бы разрешить эту клиническую дилемму, ограничив лечение группой пациентов, у которых заболевание имеет четко выраженные признаки высокого риска прогрессирования и которые, скорее всего, получают преимущество в выживаемости. На сегодняшний день усилия по уточнению риска рецидива неметастатического рака толстой кишки сосредоточены на исследовании удаленной опухоли с использованием различных биомаркеров. Ряд исследований демонстрирует, что некоторые биомаркеры опухоли коррелируют с высоким риском рецидива, однако коэффициенты риска, как правило, невелики, и их клиническое применение все еще остается спорным.

Анализ циркулирующей опухолевой ДНК является многообещающей альтернативной стратегией. Так, например, в 2022 году были опубликованы результаты рандомизированного австралийского исследования,

подтверждающего принципиальную возможность использования анализа циркулирующей опухолевой ДНК в качестве стратификационного фактора риска при определении необходимости проведения адъювантной химиотерапии при II стадии рака ободочной кишки.

В Российской Федерации данное исследование значения циркулирующей ДНК при колоректальном раке ранее не проводилось.

Диссертация Полянской Елизаветы Максимовны посвящена решению обозначенного выше актуального вопроса, а именно улучшению результатов лечения больных колоректальным раком при помощи анализа циркулирующей в крови опухолевой ДНК. Решение вопроса о необходимости проведения адъювантной химиотерапии на основании анализа циркулирующей опухолевой ДНК является значимым научным достижением в области онкологии и будет иметь важное практическое значение.

Связь с планами соответствующих отраслей науки

Диссертационная работа Полянской Елизаветы Максимовны выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Тема диссертационной работы на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия, утверждена на заседании ученого совета ученого совета 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 «11» ноября 2019 года, протокол № 9.

Научная новизна исследования, практическая значимость полученных результатов, выводов, рекомендаций, сформулированных в диссертации

Научная новизна исследования состоит в том, что это первая в Российской Федерации проспективная работа, посвященная оценке прогностической роли

циркулирующей в крови опухолевой ДНК при колоректальном раке. Для выполнения задач исследования в ходе определения цоДНК была применена оригинальная тест-система.

Автором была оценена взаимосвязь между наличием циркулирующей опухолевой ДНК в крови пациентов колоректальным раком и прогнозом заболевания в процессе противоопухолевого лечения.

Благодаря выявлению этих взаимосвязей возможно осуществлять стратификацию больных по риску развития прогрессирования после хирургического лечения, что в перспективе позволит оптимизировать тактику лечения пациентов с разными стадиями колоректального рака.

Автором на основании данных, полученных при валидации новой тест системы были определены минимально допустимые концентрации копий мутантной ДНК в 1 мкл плазмы для признания образца позитивным по цоДНК, и было продемонстрировано, 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 адъювантной химиотерапии. При метастатическом колоректальной раке на основании анализа цоДНК возможно определить потенциальных кандидатов для проведения хирургического лечения.

Проведенное автором диссертационной работы исследование позволило сделать ряд практически значимых выводов, использованная для выполнения целей работы тест-система по выявлению цоДНК представляется перспективной для применения в рутинной клинической практике, при условии ее регистрации. Полученные результаты и рекомендации могут быть использованы врачами, вовлеченными в лечение рака толстой кишки.

Обоснованность и достоверность полученных результатов и сформулированных выводов

Работа выполнена на высоком научно-методическом уровне с использованием современных исследовательских методик, адекватных поставленным задачам. Работа построена с учетом принципов доказательной медицины. Основные положения диссертации базируются на достаточном клиническом материале.

Задачи исследования четко подчинены решению поставленной цели, что формирует представление о работе, как о целостном законченном исследовании. Выводы аргументированы, вытекают из проведенных автором исследований и в полном объеме соответствуют поставленным задачам.

Личный вклад автора

Автором лично или при ее непосредственном участии выполнена вся научно-исследовательская работа, а также подготовлены к публикации материалы по теме диссертации. Оформление диссертации и автореферата выполнены автором самостоятельно.

Общая характеристика диссертационной работы

Диссертационная работа Полянской Елизаветы Максимовны характеризуется внутренним единством, логической последовательностью изложения материала. Текст диссертации представлен на 124 страницах машинописного текста, написана в традиционном формате, состоит из введения, 4 глав, заключения, выводов, списка условных сокращений, списка литературы. Работа иллюстрирована 24 рисунками и 29 таблицами.

Глава I представляет собой обзор литературы, в котором диссертантом продемонстрирован анализ современных публикаций по исследуемой проблеме. В обзоре широко представлены исследования, посвященные роли циркулирующей опухолевой ДНК, а также способах ее выделения и интерпретации полученных данных, возможности использования циркулирующей опухолевой ДНК при оценке течения заболевания.

Глава II Материалы и методы представляет структуру и объем выполненных исследований.

В Главе III описаны результаты, полученные в ходе проведения диссертационной работы. Представлен анализ частоты и спектра мутаций, выявленных в блоках и циркулирующей в крови опухолевой ДНК при колоректальном раке, а также оценка конкордантности мутационного статуса опухолевого материала и циркулирующей в крови опухолевой ДНК. Отдельно оценено значение цоДНК как маркера минимального резидуального заболевания при I-III стадиях колоректального рака и при проведении метастазэктомий, ее прогностическое значение и влияние на выживаемость. Особое внимание уделено оценке эффективности проведенной адъювантной химиотерапии, в зависимости от выявления цоДНК.

Глава IV представляет обсуждение полученных результатов и сопоставление их с данными мировой литературы.

Выводы отражают результаты диссертационной работы. Список литературы включает 138 источников, в том числе 9 отечественных и 129 зарубежных.

Диссертация выполнена и оформлена согласно требованиям, предъявляемым к диссертационным работам. Замечаний принципиального характера к структуре и оформлению диссертации нет. Автореферат полностью отражает содержание диссертации.

По материалам диссертации опубликовано 9 научных работ, из них 2 научные статьи в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационная работа соответствует паспорту специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия и направлениям исследований п. 2. «Исследования по изучению этиологии и патогенеза злокачественных опухолей, основанные на достижениях ряда естественных наук (генетики, молекулярной биологии,

морфологии, иммунологии, биохимии и др.)», п. 3. «Разработка и совершенствование программ скрининга и ранней диагностики».

Замечания по диссертации

По содержанию диссертационной работы принципиальных замечаний нет, однако часть используемых сокращений не является общепринятыми, что несколько затрудняет восприятие представляемого материала, а другая часть – не имеет русифицированной расшифровки. Так, например, disease free survival переведена как выживаемость без признаков болезни и, соответственно, сокращена до ВБПБ, а не общепринятым сокращением ВБП; minimal residual disease переведена как минимальная резидуальная болезнь (МРБ), а не минимальная остаточная болезнь (МОБ), и т.д. Тем не менее, это ни в коей мере не изменяет научной сущности работы и не умаляет ее практическое значение.

Заключение

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 КРР и, наоборот, подтвердит обоснованность проведения последней у другой части этой когорты 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 постановления 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.

Диссертационная работа и отзыв ведущей организации на диссертацию Полянской Елизаветы Максимовны обсужден и одобрен на заседании научного отдела общей онкологии ГБУЗ МКНЦ имени А.С. Логинова ДЗМ, протокол № 2 от «17» августа 2023 г.

Заместитель директора по онкологии
ГБУЗ МКНЦ имени А.С. Логинова ДЗМ,
чл-корр. РАН, д.м.н., проф.

Людмила Григорьевна Жукова

согласен на сбор, обработку, хранение и передачу моих персональных данных

Л.Г. Жукова

Подпись чл-корр. РАН, д.м.н., проф. Жуковой Л.Г. заверяю

Ученый секретарь

ГБУЗ МКНЦ имени А.С. Логинова ДЗМ,

К.М.Н.



Т.А. Косачева

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы
«Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова
Департамента здравоохранения города Москвы»

Почтовый адрес: 111123, г. Москва, Шоссе Энтузиастов,86, стр.6

Тел.:7(495) 304-30-39,

E-mail: info@mknc.ru, <https://www.mknc.ru>