

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, главного научного сотрудника отдела лабораторной генетики Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации Цуканова Алексея Сергеевича на диссертационную работу 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 темы исследования

В выявлении и определении прогностических биомаркеров для стратификации риска пациентов с колоректальным раком скрыт огромный потенциал. Циркулирующая опухолевая ДНК стала многообещающим прогностическим биомаркером при индивидуальном ведении пациентов колоректальным раком. Это заболевание особенно подходит для жидкостной биопсии, поскольку при нем происходит значительное выделение циркулирующих фрагментов опухоли (клеток, ДНК, маркеров метилирования и т.д.).

Было показано, что циркулирующая опухолевая ДНК имеет несколько потенциальных применений, включая выявление минимальной остаточной болезни, мониторинг раннего рецидива, молекулярное профилирование и прогнозирование терапевтического ответа. Полезность циркулирующей опухолевой ДНК расширилась с ее первоначального использования в запущенных метастатических условиях до молекулярного профилирования и выявления механизмов приобретенной резистентности на ранних стадиях.

Также важно понимать, что существуют различные типы платформ для жидкостной биопсии циркулирующей опухолевой ДНК, каждая из которых имеет преимущества и недостатки при различных клинических показаниях. Анализ

циркулирующей опухолевой ДНК является многообещающей стратегией и, хотя он еще не внедрен в клиническую практику, продолжаются исследования, поставившие цель определить подходящий способ ее использования.

Таким образом, решение различных задач, направленных на улучшение результатов лечения больных колоректальным раком на основании анализа наличия циркулирующей в крови опухолевой ДНК определяет своевременность и актуальность работы Полянской Е.М. «Прогностическое и предикторное значение циркулирующей в крови опухолевой ДНК у больных колоректальным раком».

Научная новизна

Научная новизна диссертационной работы Полянской Е.М. не вызывает сомнений: впервые в Российской Федерации на значительном материале проведен проспективный анализ частоты выявления и спектра мутаций циркулирующей в крови опухолевой ДНК при различных стадиях колоректального рака, а также изучена взаимосвязь клинико-морфологических параметров с наличием опухолевой ДНК в крови при этой нозологии, а доказана конкурентность мутационного статуса опухолевого материала и циркулирующей в крови опухолевой ДНК.

Подобных исследований циркулирующей опухолевой ДНК при колоректальном раке в нашей стране ранее не проводилось. Значительный объем проанализированного материала позволил подтвердить, что наличие цоДНК после операции является независимым прогностическим признаком прогрессирования при колоректальном раке.

Обоснованность и достоверность полученных результатов, обоснованность выводов и практических рекомендаций

Работа выполнена на высоком научно-методическом уровне с использованием современных исследовательских методик, адекватных поставленным задачам. Достоверность результатов основывается на использовании оригинальной методики оценки циркулирующей в крови опухолевой ДНК при помощи комбинации современных технологий

молекулярного анализа: капельной цифровой ПЦР и высокопроизводительного секвенирования.

Достоверность результатов и выводов так же обеспечивается значительным объемом проанализированного клинического материала – всего в исследование было включено 556 больных и 1497 образцов плазмы, что является крупным исследованием по меркам мирового опыта изучения циркулирующей опухолевой ДНК при данной нозологии, и единственное на настоящий момент в Российской Федерации, посвященное колоректальному раку.

Научно-практическая значимость

Полученные в работе результаты анализа циркулирующей в крови опухолевой ДНК, позволяют сделать выводы о ее высокой концентрации в крови, а доказанная приемлемая конкордантность мутационного профиля цоДНК и первичной опухоли при метастатическом раке толстой кишки создает в клинической практике предпосылки для замены оценки мутационного статуса опухолевого материала на анализ цоДНК для решения вопроса о повторном назначении таргетных препаратов во второй и последующих линиях лечения.

Практические рекомендации по возможности использования полученных в ходе исследования результатов обоснованы и имеют клиническую значимость, что говорит о потенциальной возможности внедрения тест-системы по выявлению цоДНК в клиническую практику.

Структура и содержание диссертации

Диссертационная работа изложена в традиционном виде на 124 страницах печатного текста, включающего введение, 4 главы (обзор литературы, материалы и методы исследования, глава с собственными результатами, обсуждение полученных результатов), заключение, выводы и список литературы. Текст написан хорошим русским языком. Литературный указатель включает 138 источников, из которых 9 отечественных и 129 зарубежных. Диссертация содержит 24 иллюстрации, 29 таблицы.

Во введении автор излагает общее состояние затронутой темы, определяет научную новизну, практическую значимость работы и положения, выносимые на

защиту, обосновывая необходимость своих исследований.

Первая глава - обзор литературы представлен в основном современными (последние 5 лет) публикациями и позволяет получить достаточно полное представление о текущем на данный момент состоянии разработок, касающихся циркулирующей ДНК. Автором описаны биологические основы и существующие в настоящее время методы определения циркулирующей опухолевой ДНК, подробно проанализирована проблема оценки конкордантности, а также описаны зарубежные исследования (в том числе продолжающиеся в настоящий момент), посвященные роли циркулирующей опухолевой ДНК при различных стадиях рака толстой и прямой кишки.

Вторая глава дает представление о дизайне исследования. В ней описываются особенности создания базы данных. Особое внимание уделено описанию формирования коллекции образцов ДНК из опухолевых тканей и крови и нюансам определения опухоль-специфических соматических мутаций в циркулирующей ДНК плазмы крови и парафиновых блоках пациентов с КРР при помощи капельной цифровой ПЦР и высокопроизводительного секвенирования.

Третья глава - собственные результаты, включает в себя анализ частоты и спектра мутаций, выявленных в блоках и циркулирующей в крови опухолевой ДНК при колоректальном раке, оценку конкордантности мутационного статуса опухолевого материала и циркулирующей в крови опухолевой ДНК. В этой главе описывается значение циркулирующей в крови опухолевой ДНК при локализованных стадиях колоректального рака, в том числе прогностическое значение, влияние на выживаемость и эффективность адъювантной химиотерапии. Заключительный раздел третьей главы посвящён роли циркулирующей в крови опухолевой ДНК при проведении метастазэктомий.

В четвертой главе представлено поэтапное обсуждение полученных результатов и сравнение их с мировыми данными.

В «Заключении» представлены ключевые моменты каждого из разделов диссертации, сформулированы итоги научного исследования, а также подготовлена почва для дальнейших изысканий, так как вопрос замены

традиционной биопсии для планирования химиотерапевтического лечения остается дискуссионным и требует дальнейших доказательств.

Выводы работы четко сформулированы, в полной мере обоснованы, логично вытекают из результатов изложенного оригинального исследования и полностью отражают суть поставленных задач.

Основные данные проведенного исследования опубликованы в научной печати, доложены на научных конференциях.

Существенных замечаний по диссертационной работе не выявлено.

К автору имеется два вопроса. В первом выводе говорится о чувствительности теста по изучению цоДНК, составившей 51,2% для всех стадий заболевания и 64,5% для метастатического КРР. В этой связи возникает вопрос – считает ли автор, что достигнутый показатель чувствительности тест-системы является достаточным для ее внедрения в рутинную клиническую практику для обследования пациентов с любой стадией колоректального рака? Какие потенциальные ограничения видит автор в применении данной тест-системы?

Заключение

Диссертационная работа Полянской Елизаветы Максимовны на тему «Прогностическое и предикторное значение циркулирующей в крови опухолевой ДНК у больных колоректальным раком», является самостоятельной, законченной научно-квалификационной работой, выполненной на высоком научном и методическом уровне с использованием современных методов исследования. В исследовании основании выполненного автором анализа циркулирующей в крови опухолевой ДНК, сделаны выводы о высокой концентрации циркулирующей в крови опухолевой ДНК, и доказана приемлемая конкордантность мутационного профиля цоДНК и первичной опухоли при метастатическом раке толстой кишки. Этот факт создает в клинической практике возможность замены оценки мутационного статуса опухолевого материала на анализ цоДНК, что имеет существенное значение для онкологии.

По своей актуальности, новизне, научно-практической значимости диссертационная работа 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 года №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

В соответствии с Федеральным законом от 27.07.2006 № 152-ФЗ «О персональных данных» настоящим даю согласия на сбор, обработку, хранение и передачу персональных данных в диссертационный совет 21.1.032.01 (Д 001.017.01), созданный на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

Главный научный сотрудник отдела лабораторной генетики

ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России

Доктор медицинских наук

(03.02.07 – генетика)

Цуканов Алексей Сергеевич

30.08.2023 г.

Подпись д.м.н. Цуканова А.С. «заверяю»

Ученый секретарь

ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России

Доктор медицинских наук



Титов Александр Юрьевич

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

123423, г. Москва, ул. Саляма Адила д. 2

Тел.: 8 (499) 642-54-41 (доб. 1332)

E-mail: info@gnck.ru