

ОТЗЫВ

на автореферат диссертационной работы Семьянихиной Александры Владимировны на тему «Молекулярно-генетическая диагностика при наследственном и спорадическом колоректальном раке», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.12 — Онкология и 03.02.07 – Генетика

Рак толстой кишки является одним из самых частых злокачественных новообразований человека, а в структуре смертности от онкологических заболеваний по данным Globocan в 2018 г. колоректальный рак занял второе место, уступив лишь раку легких. Негативные прогнозы ежегодного прироста числа вновь выявленных случаев среди молодого населения, высокий процент манифестации заболевания на III-IV стадиях, потребность сохранения высокого качества жизни больных трудоспособного возраста и максимальная элонгация периода ремиссии определяют важность изучения новых диагностических, лечебных и профилактических подходов к лечению колоректального рака. Научные достижения последних десятилетий в тестировании опухолевого генома определяют успехи персонализированной медицины, на которой базируются все современные стратегии комплексного лечения, особенно больных с генерализованным раком. Молекулярно-генетические нарушения выступают не только в качестве важных диагностических маркеров, но прогностических и предиктивных показателей эффективности специфического лечения. В связи с чем, актуальность, научная и практическая значимость диссертационного исследования Семьянихиной А.В. не вызывают сомнений.

Диссертационная работа выполнена на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. В своем исследовании автором представлен комплексный анализ молекулярно-генетических особенностей спорадического и наследственного колоректального рака. Выполнена оценка частоты мутационного *RAS/BRAF*-генотипа и статуса микросателлитной

нестабильности с последующим клинико-морфологическим анализом у больных генерализованным раком толстой кишки, представлена оценка влияния молекулярных маркеров, наряду с основными клиническими параметрами, на выживаемость без прогрессирования пациентов с распространённым процессом. Многофакторный анализ позволил определить независимое прогностическое влияние выявленных изменений в опухолевом геноме, а также определить прогностически неблагоприятные молекулярные подтипы метастатического колоректального рака.

В группе больных наследственным раком толстой кишки автором детально изучены фено-генотипические особенности больных синдромом Линча, выявленные анамнестические и клинические особенности позволили определить различное прогностическое значение мутационного профиля MMR-генов, частоту и спектр линч-ассоциированных злокачественных новообразований, что определило вывод о различных подходах к наблюдению больных колоректальным раком в составе синдрома Линча. Детально изучены клинические критерии наследственного неполипозного рака толстой кишки, показана их низкая диагностическая точность. В группе больных семейным аденоматозным полипозом изучена частота и спектр герминальных мутаций в гене *APC*, охарактеризованы фенотипические черты данной синдромальной патологии. Для части больных ДНК-диагностика проведена с применением технологий секвенирования нового поколения. Результаты использования мультигенной панели наглядно продемонстрировали эффективность современных методик генотипирования, позволяющих за единственный запуск прибора определить наследственную синдромальную принадлежность.

В целом, работа выполнена на высоком методологическом уровне, каждый этап диссертационного исследования аргументирован, достоверность представленных результатов достигнута применением адекватного статистического анализа, выводы и практические рекомендации следуют из основного исследования и отвечают задачам и целям диссертации.

Результаты диссертации представлены в 5 печатных работах в научных изданиях, рекомендованных перечнем ВАК при Минобрнауки России, а также на отечественных и международных конференциях. Автореферат полно и информативно отражает суть диссертационной работы, хорошо иллюстрирован, замечаний по его содержанию и оформлению нет.

Диссертационная работа Семьянихиной А.В. «Молекулярно-генетическая диагностика при наследственном и спорадическом колоректальном раке» содержит решение важных и актуальных современных задач клинической онкологии и генетики, является самостоятельной законченной научно-квалификационной работой. По значимости, научной и практической актуальности работа 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.

Заведующая лабораторией молекулярной биологии
ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
кандидат медицинских наук
Е.В. Райкина

Подпись к.м.н. Е.В. Райкиной заверяю.

Начальник отдела кадров
ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Н.И. Терехова

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации
117997 г. Москва, ГСП-7, ул. Саморы Машела, д. 1,;
тел.: +7 495 287 65 88;
e-mail: info@fnkc.ru

ОТЗЫВ

на автореферат диссертационной работы Семьянихиной Александры Владимировны на тему «Молекулярно-генетическая диагностика при наследственном и спорадическом колоректальном раке», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.12 — Онкология и 03.02.07 – Генетика

Несмотря на значимые достижения в диагностике, лечении и профилактике, рак толстой кишки остается одним из самых частых злокачественных новообразований, с неуклонным ежегодным приростом заболеваемости среди лиц молодого возраста и стабильно занимая ведущие места в структуре смертности от онкологических заболеваний. В четверти случаев колоректальный рак продолжает диагностироваться на этапе диссеминированного процесса. Современные комплексные подходы к лечению злокачественной патологии толстой кишки, особенно в группе генерализованных больных, базируются на данных молекулярного профиля опухоли. При этом генотипические особенности выступают не только предикторами эффективности специфической терапии, но и определяющими прогноз молекулярными маркерами. Современные возможности типирования индивидуального генома, картирование новых генов-кандидатов расширяют наши представления и о наследственной синдромальной патологии опухолей толстой кишки, где персонализация лечебно-диагностических и профилактических мероприятий наряду с обязательным медико-генетическим консультированием как пациента, так и его родственников основывается на результатах ДНК-тестирования. В связи с чем, актуальность изучения данной проблемы не вызывает сомнений, поиск новых таргетных мишеней с внедрение в клиническую практику результатов фундаментальных исследований и персонализация на их основе лечебно-профилактических подходов к лечению колоректального рака являются важными задачами современной онкологии и генетики.

Диссертационная работа Семьянихиной А.В. направлена на комплексное изучение молекулярно-генетических нарушений в опухолевом геноме у больных метастатическим раком толстой кишки с анализом клинико-морфологических данных и оценкой их прогностического значения, а также изучение значимости клинических критериев, гено-фенотипических особенностей пациентов с синдромом Линча и семейным аденоматозным полипозом, в т.ч. с применением методик высокопроизводительного секвенирования, а также влияния MMR-генотипа на выживаемость больных наследственным непалипозным колоректальным раком. Все исследования, а также медико-генетическое консультирование больных проведены на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Автором получены результаты, достоверность которых достигнута применением современных статистических методов анализа, научно аргументированы выводы и сформированы на их основе практические рекомендации, направленные на повышение эффективности оказания лечебно-диагностической и медико-генетической помощи больным спорадическими и наследственными формами рака толстой кишки.

По теме диссертации опубликовано 5 печатных работ в научных изданиях, рекомендованных перечнем ВАК при Минобрнауки России. Результаты исследования представлены на международных и отечественных конференциях. Замечаний по автореферату нет.

Диссертационная работа Семьянихиной А.В. «Молекулярно-генетическая диагностика при наследственном и sporadicком колоректальном раке», является законченной, самостоятельной научно-квалификационной работой, решающей важные и актуальные задачи клинической онкогенетики. По значимости и практической актуальности работа 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.

Заведующий онкологическим отделением
противоопухолевой лекарственной терапии
(с дневным стационаром) ФГБУ «ЦКБ с поликлиникой»
Управления делами Президента
Российской Федерации,
профессор РАН, доктор медицинских наук

Д.А. Носов

Подпись проф. РАН, д.м.н. Д.А. Носова заверяю.

22.04.2019

Заместитель главного врача
ФГБУ «ЦКБ с поликлиникой»
Управления Делами Президента
Российской Федерации



Е.В. Цыганков

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Центральная Клиническая Больница с Поликлиникой» Управления делами Президента Российской Федерации

121359, г. Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 15;
тел.: +7 (495) 530-01-11;
сайт: <http://www.cchp.ru/>