

УТВЕРЖДАЮ

И.о. декана Медицинского факультета СПбГУ


И.Ю.Пчелин

«30» октября 2023 года

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет»

Диссертация «Клинико-морфологические особенности нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта» по научной специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия была выполнена Андросовой Александрой Валерьевной в рамках подготовки научно-педагогических кадров в аспирантуре на Кафедре Онкологии Медицинского института Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет».

Андросова Александра Валерьевна в 2007 году в городе Орел закончила среднюю школу №37 с серебряной медалью. В 2011 году закончила с отличием Федеральное государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Государственный Университет—учебно-научно-производственный комплекс» по специальности инженер по направлению «Биомедицинская инженерия». Параллельно в 2010 году была зачислена в Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Орловский государственный университет имени И.С. Тургенева (Медицинский

РК № 33-21-108 от 01.11.2023

институт), который 2016 году закончила по специальности «лечебное дело». В 2016 году - зачислена в клиническую ординатуру в Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени И.П. Павлова и в 2018 году получила сертификат о профессиональной подготовке врача-онколога. С 2018 года по настоящее время Андросова Александра Валерьевна врач-онколог онкологического химиотерапевтического отделения (противоопухолевой лекарственной терапии) № 10 в Санкт-Петербургском государственном учреждении здравоохранения «Городской клинический онкологический диспансер». В период с 2020 года по 2023 год проходила подготовку в очной аспирантуре на кафедре онкологии Медицинского факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Санкт-Петербургский государственный университет". Справка о сдаче кандидатских экзаменов 05/1-13-265 выдана Федеральным государственным бюджетным образовательным учреждением высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет» 11 сентября 2023 года.

Научный руководитель:

Орлова Рашида Вахидовна, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой онкологии Медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета, главный специалист по клинической онкологии Санкт-Петербургского государственного учреждения здравоохранения «Городской клинический онкологический диспансер».

Актуальность темы исследования

Нейроэндокринные опухоли представляют собой гетерогенную группу новообразований происходящих из нейроэндокринных клеток эмбриональной кишки, обладающих биологически активными свойствами.

Данная нозология является относительно редкой (заболеваемость 2 до 5 на 100 тысяч населения). Тем не менее, за последние 30 лет отмечен рост числа заболеваний нейроэндокринными опухолями на 720%. Наиболее часто данная нозология встречается в органах желудочно-кишечного тракта, по данным регистра США SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results).

Учитывая гетерогенность клинико-морфологических форм нейроэндокринных опухолей и различные подходы к их лечению в зависимости от морфологической формы, индекса пролиферации опухоли, а также наличие сложности дифференциальной диагностики требуется особое внимания к данной нозологии, так как правильно выбранное лечение влияет на показатели общей выживаемости данной когорты пациентов. В последние годы были предприняты международные усилия по улучшению понимания молекулярной биологии нейроэндокринных опухолей. Нейроэндокринные опухоли желудочно-кишечного тракта - это группа нейроэндокринных опухолей, которая крайне неоднородна по своему ответу на проводимое лечение. Основной для выбора тактики лечения нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта в настоящий момент являются только классификация по степени дифференцировки и локализация.

Автор поставила перед собой следующую цель - определение факторов неблагоприятного прогноза у пациентов с нейроэндокринными опухолями желудочно-кишечного тракта для повышения эффективности лечения онкологических пациентов.

Общая оценка работы.

Диссертация Андросовой Александры Валерьевны «Клинико-морфологические особенности нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта» является законченным самостоятельным научно-квалификационным трудом, посвященным актуальной проблеме здравоохранения.

Обоснованность и достоверность результатов

Обеспечение достоверности результатов данного исследования было внимательно проверено и проанализировано. Важно отметить, что достоверность данных была обеспечена несколькими ключевыми факторами.

В первую очередь, использовалась обширная выборка пациентов, включенных в исследование, что гарантировало наличие достаточного объема данных для надежности результатов и статистически значимых выводов. Также использовались современные клинические и статистические методы исследования. Полученные результаты подтверждены адекватными статистическими методами обработки данных, достаточно полно представлены. Выводы диссертации являются обоснованными, логически вытекающими из сути работы, сформулированы четко, соответствуют поставленным задачам и цели исследования. На основании проведенного анализа можно уверенно заключить, что полученные результаты обладают высокой достоверностью и могут служить основой для научных выводов и рекомендаций.

Научная новизна.

В диссертационной работе Андросовой Александры Валерьевны: 1) впервые в Российской Федерации проведено исследование влияния показателей периферической крови и факторов системного воспаления у пациентов с нейроэндокринными опухолями желудочно-кишечного тракта на общие показатели выживаемости и прогноз; 2) впервые были оценены прогностическая значимость сахарного диабета 2 типа, уровня глюкозы до начала лечения и индекса массы тела и доказано отсутствие влияние исследуемых факторов метаболического синдрома на течение заболевания у пациентов с нейроэндокринными опухолями желудочно-кишечного тракта; 3) впервые было проведено геномное секвенирование нового поколения (ngs) у 40 пациентов с нейроэндокринными опухолями желудочно-кишечного тракта целью определения частоты патогенных соматических мутаций; 4) выявленные независимые дополнительные прогностические факторы, значимо влияющие на риск развития прогрессирования нейроэндокринных

опухолей желудочно-кишечного тракта, что позволяет создать шкалу для использования в клинической практике; 5) впервые создана прогностическая шкала неблагоприятного клинического течения заболевания у пациентов с нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта

Личное участие автора в получении результатов, изложенных в диссертации.

Автор данного исследования выполнил обширный анализ российской и зарубежной литературы по проблеме диагностики, лечения, поиску дополнительных прогностических факторов нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта. Она разработала дизайн исследования, включая методы сбора данных, провела самостоятельный анализ историй болезни пациентов.

В дальнейшем автор провела анализ разнообразных данных, включая клинические, инструментальные и лабораторные показатели. Далее автор самостоятельно проводила сбор гистологических препаратов и совместно с научной лабораторией проводила пересмотр микропрепаратов. Анализ полученных результатов проводила самостоятельно под контролем научного руководителя. Она интерпретировала и изложила полученные данные, сформулировала выводы, положения, которые подлежат защите, и предоставил практические рекомендации.

Автор самостоятельно разработала шкалу неблагоприятного прогноза для пациентов с нейроэндокринными опухолями желудочно-кишечного тракта. При изучении нового метода оценки факторов неблагоприятного прогноза автор исследования также собирал данные для статистического анализа.

Ее вклад в накопление информации составил 80%, а в анализ информации, формирование результатов и написание диссертации — 100%. Это свидетельствует о высокой самостоятельности исследователя и качестве проведенной ей работы. Особенно следует отметить, что автор полностью

написала текст диссертационного исследования и перевела его на английский язык.

Практическая значимость.

Результаты данного исследования имеют высокую практическую значимость и позволяют выявить дополнительные прогностические маркеры для оптимального планирования лечения пациентов с нейроэндокринными опухолями желудочно-кишечного тракта.

Анализ всех полученных клинических и морфологических особенностей нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта позволил автору выделить следующие рекомендации для усовершенствования алгоритмов лечения пациентов с нейроэндокринными опухолями желудочно-кишечного тракта:

1. У больных нейроэндокринными опухолями желудочно-кишечного тракта на этапе первичной диагностики с целью определения прогноза течения заболевания и выбора оптимальной тактики лечения целесообразно определять следующие факторы: исходный уровень относительного числа нейтрофилов, исходный уровень относительного числа лимфоцитов, нейтрофильно-лимфоцитарный индекс, Ki 67.
2. При исчерпанности основных зарегистрированных опций для лечения нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта, рекомендовано проведения секвенирования нового поколения.
3. По результату многофакторного анализа автору удалось выявить факторы неблагоприятного прогноза течения и раннего прогрессирования нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта - Ki-67>5%, относительное число нейтрофилов>58,30%, относительное число лимфоцитов≤30%, нейтрофильно-лимфоцитарный индекс >1,85. Наличие у больного >2 факторов неблагоприятного прогноза течения заболевания увеличивало риск прогрессирования заболевания на 67%: $p=0,0013$; OR=1,67, 95% ДИ 1,05–1,78.

Структура и объем диссертации.

Диссертационная работа представлена на 176 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов собственных исследований и их обсуждения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Работа иллюстрирована 39 таблицами и 39 рисунками. Работа имеет традиционное строение и включает следующие разделы:

Введение: в данном разделе автор обосновывает актуальность исследования, формулирует цели и задачи, описывает положения, выносимые на защиту. **Глава 1 Обзор литературы:** в этой главе автор проводит анализ российской и зарубежной литературы по проблеме исследования, рассматривает существующие теории и методы, а также представляет обзор основных трудов, связанных с темой. **Глава 2 Материалы и методы исследования:** в данной главе автор описывает дизайн исследования, включая выборку пациентов, методы сбора и анализа данных, статистические методы исследования. **Глава 3 Клинико-эпидемиологические особенности нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта у пациентов в российской федерации согласно регистру Санкт-петербургского государственного учреждения здравоохранения «Городской клинический онкологический диспансер».** Главной особенностью главы является обширный и разносторонний анализ регистра пациентов с нейроэндокринными опухолями желудочно-кишечного тракта. Описаны основные клинико-эпидемиологические особенности нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта, а также влияние этих особенностей на время без прогрессирования и общую выживаемость. **Глава 4 Исследование факторов системного воспаления при нейроэндокринных опухолях желудочно-кишечного тракта:** в главе приведен анализ прогностической значимости относительных индексов, характеризующих уровень эндогенной интоксикации и индекса пролиферации на показатели выживаемости больных нейроэндокринными опухолями желудочно-

кишечного тракта. Глава 5 Исследование метаболического синдрома при нейроэндокринных опухолях желудочно-кишечного тракта: автором было проведено проспективное исследование, в которое было включено 34 пациента с нейроэндокринными опухолями желудочно-кишечного тракта с наличием сахарного диабета 2 типа и 30 пациентов без сахарного диабета 2 типа в качестве группы контроля для оценки влияния метаболического синдрома на течение заболевания у пациентов с нейроэндокринными опухолями желудочно-кишечного тракта (помимо влияния сахарного диабета 2 оценено влияние индекса массы тела пациентов, уровень глюкозы до начала терапии, наличие карциноидного синдрома). Глава 6 Геномное секвенирование нового поколения: автором приведены результаты проведенного исследования (геномное секвенирование нового поколения) у 40 пациентов с нейроэндокринными опухолями желудочно-кишечного тракта. Глава 7 Разработка алгоритма выбора оптимальной тактики первичного лечения больных – в данной главе проведена оценка диагностической значимости факторов неблагоприятного прогноза у больных нейроэндокринными опухолями желудочно-кишечного тракта. На основании результатов лечения автором разработана прогностическая шкала для пациентов с нейроэндокринными опухолями желудочно-кишечного тракта. Диссертационное исследование завершается выводами, которые полностью раскрывают поставленную цель и задачи исследования. Практические рекомендации конкретизируют прикладное и научное применение полученных в диссертационном исследовании результатов. Список сокращений: здесь перечислены сокращения и сокращенные обозначения, использованные в работе. Список литературы: в этом разделе представлены все использованные источники, включая отечественные и зарубежные публикации, включающего 12 отечественных и 99 зарубежных источников, что свидетельствует о широкой области исследования и глубокой проработке литературных источников.

Специальности, которым соответствует диссертация.

Диссертация «Клинико-морфологические особенности нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта» Андросовой Александры Валерьевны по проблематике, набору поставленных задач и используемым методам полностью соответствует специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия

Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных автором.

Апробация результатов работы проводилась в рамках конференций «Три кита клинической онкологии», 2022 и 2023 (выступление с докладом по результатам проведенного исследования), в рамках конференции «Фундаментальная наука и клиническая медицина – 2023» (выступление с докладом по результатам проведенного исследования).

Основные положения диссертации и результаты работы доложены на Всероссийской научно-практической конференции «Нейроэндокринные опухоли: вопросы лечения» (г. Ростов-на-Дону, 6 декабря 2021 г.); на конференции «Три кита клинической онкологии» (г. Санкт-Петербург, 2022 г.).

У Андросовой Александры Валерьевны имеется 25 научных работ, из которых 12 тезисов, опубликованных в рамках значимых российских и международных конференций, 13 статей в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации

Наиболее значимые работы по теме диссертации:

1. Клинико-эпидемиологические характеристики нейроэндокринных опухолей ЖКТ на основе одноцентрового регистра / А.В. Андросова, Р.В. Орлова, А.К. Иванова [и др.] // Медицинский алфавит. – 2022. – Т. 1, № 5. – С. 7-14. – <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-5-7-14>.
2. Определение патогенных соматических мутаций в структуре нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта / А.А. Андросова, Р.В. Орлова, М.Г. Гордиев [и др.] // Приволжский

онкологический вестник. – 2023. – Т. 14, № 1. – С. 29-37. – doi: 10.32000/2078-1466-2023-1-29-37.

3. Роль некоторых факторов системного воспаления в течении нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта / А.В. Андросова, Р.В. Орлова, А.К. Иванова [и др.] // Фарматека. – 2022. – Т. 29, № 7. – С. 83-88. – <https://dx.doi.org/10.18565/pharmateca.2022.7.83-88>.

Диссертация прошла обсуждение на заседании Кафедры Онкологии медицинского факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургского государственного университета» Протокол №6 от 23.10.2023г. По итогам обсуждения принято следующее заключение:

Заключение

Диссертация «Клинико-морфологические особенности нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта» Андросовой Александры Валерьевны на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по научной специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия может быть рекомендована к защите в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет»

Заведующий кафедрой факультетской онкологии Федерального бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет», доктор медицинских наук, профессор



Р.В. Орлова