

ОТЗЫВ

члена диссертационного совета, доктора медицинских наук, профессора Веры Андреевны Горбуновой на диссертацию Ан드로совой Александры Валерьевны на тему «Клинико-морфологические особенности нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по научной специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

Актуальность диссертационного исследования.

Высокодифференцированные нейроэндокринные опухоли (НЭО) составляют основную категорию нейроэндокринных неоплазий. Они имеют происхождение из нейроэндокринных клеток, разбросанных по всему организму и могут встречаться в различных органах. Наиболее частая локализация – это органы желудочно-кишечного тракта (60,9%) и легкие (27,4%).

В последние десятилетия отмечается значительный рост заболеваемости нейроэндокринными неоплазиями. Это связано как с улучшением диагностики и внедрением иммуногистохимического исследования опухолевого материала, так и с реальным ростом заболеваемости.

К сожалению, нейроэндокринные опухоли часто диагностируют на распространенной стадии (по данным регистра США SEER, 50% пациентов на момент установления диагноза уже имеют метастазы). Запущенность заболевания на момент постановки диагноза наиболее вероятно связана с мимикрией симптомов, которая затрудняет дифференциальную диагностику нейроэндокринных опухолей.

Выбор тактики лечения для нейроэндокринных опухолей определяется локализацией опухолевого процесса, степенью дифференцировки и пролиферативной активностью опухоли (G, Ki 67), от которых зависит прогноз.

Выявление дополнительных прогностических факторов является актуальной задачей.

Актуальность воспалительных маркеров была определена как критическая для нескольких типов опухолей, включая и нейроэндокринные опухоли. Нейроэндокринные клетки могут стимулироваться хроническим воспалением, что приводит к гиперплазии и неопластической трансформации. Поскольку модуляция воспалительного ответа представляет собой терапевтическую цель, воспалительные маркеры могут использоваться как дополнительные прогностические факторы.

И именно поиск дополнительных факторов прогноза явился целью исследований, которые провела Александра Валерьевна Андросова в своей диссертационной работе. Автором изучено влияние показателей системного воспаления и некоторых параметров метаболического синдрома на течение и прогноз заболевания у пациентов с НЭО.

Были оценены следующие показатели: лейкоциты, нейтрофилы, лимфоциты, моноциты, эозинофилы и тромбоциты периферической крови и были рассчитаны следующие индексы: нейтрофильно-лимфоцитарный индекс (НЛИ), тромбоцитарно-лимфоцитарный индекс, лимфоцитарно-моноцитарный индекс, производное НЛИ. Оценены также параметры метаболического синдрома (индекс массы тела, уровень глюкозы до начала терапии, наличие или отсутствие сахарного диабета 2 типа).

Одним из несомненных достижений данной диссертационной работы явилось использование автором новой методики оценки геномных нарушений – NGS-

секвенирование нового поколения 40 образцов опухолевой ткани пациентов с высокодифференцированными нейроэндокринными опухолями желудочно-кишечного тракта. Расширение знаний о молекулярно-генетической природе нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта является в настоящий момент важной задачей, решение которой позволит усовершенствовать алгоритмы лечения и диагностики данной нозологии.

Вышеизложенные обстоятельства свидетельствуют о том, что диссертационная работа Андросовой А.В., посвященная изучению влияния факторов системного воспаления, некоторых параметров метаболического синдрома и молекулярно-генетической гетерогенности нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта, несомненно, является актуальной, а ее выполнение своевременным. Полученные автором данные о значении провоспалительных факторов и наиболее частых мутациях предвосхищают исследовательские направления, представленные на международном Европейском конгрессе ENETS в марте 2024г. Факторы системного воспаления имеют прямое отношение к микроокружению опухоли, поскольку показано, что воспалительное микроокружение вызывает опухолевую трансформацию; этим исследованиям посвящено большое количество проспективных работ.

Степень обоснованности научных положений, выводов, рекомендаций, сформулированных в диссертации. Научная задача, которой посвящена рецензируемая диссертационная работа, обоснована анализом основных достижений и теоретических положений исследований, изложенных в 111 источниках обзора литературы, большинство из которых опубликованы в последнее десятилетие. Это позволило сформировать актуальную цель и задачи исследования.

Изложенные в диссертационной работе научные положения, выводы и рекомендации основаны на анализе данных о 298 больных НЭО ЖКТ, подтверждены достаточным объемом изучаемого материала по каждой из поставленных задач, четким представлением автора о последовательном и грамотном планировании этапов исследования и логичном решении сформулированных задач. Автором использован новейший метод молекулярно-генетического исследования – секвенирование следующего поколения (NGS) у 40 пациентов, что является достаточно большим опытом в руках одного исследователя и что позволило автору выявить наиболее часто встречаемые мутации - BRCA 1 (3/7,5%) и BRCA 2 (3/7,5%), имеющие значение в перспективных лечебных программах.

Путем тщательного анализа автору удалось выявить значимые дополнительные факторы неблагоприятного прогноза и с высокой достоверностью при $p=0,0013$ доказать, сочетание более 2-х из этих факторов увеличивает риск прогрессирования на 67%.

Автором использованы адекватные методы статистического анализа, который был использован по основным положениям диссертационной работы. Основные положения научной работы, выводы и практические рекомендации аргументированы, обоснованы и достоверно отражают суть выполненного исследования.

Выводы работы вытекают из поставленных задач, достаточно аргументированы и отражают основные достигнутые результаты исследования. Практические рекомендации, сформулированные в диссертации, также обоснованы и могут быть использованы в практической деятельности клинического онколога.

По теме диссертации опубликовано 14 научных работ, в том числе 4 статьи в научных журналах и изданиях, рекомендованных ВАК.

Достоверность и новизна научных положений, выводов, рекомендаций.

Достоверность полученных результатов, в том числе изложенных в научных положениях, выводах и рекомендациях, подтверждается тщательным и разносторонним изучением клинического материала с использованием статистических методов математического анализа в современных версиях компьютерных программ (SPSS).

В арсенале исследования использован значительный объем современных методов, что позволило всесторонне и аргументировано решить поставленные в работе задачи.

В работе Андросовой А.В. было ретроспективное исследование факторов системного воспаления у пациентов с нейроэндокринными опухолями желудочно-кишечного тракта. Также автором изучено влияние некоторых факторов метаболического синдрома (инициальный уровень глюкозы, индекс массы тела, наличие сахарного диабета 2 типа) на прогноз при нейроэндокринных опухолях желудочно-кишечного тракта. Результаты, которые получены при секвенировании нового поколения опухолевого материала высокодифференцированных нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта для определения частоты патогенных соматических мутаций, могут быть далее использованы как в научных исследованиях, так и практически при лечении больных с НЭО

Научная новизна исследования заключается в разработке прогностической шкалы неблагоприятного клинического течения нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта. В шкале используются следующие показатели: Ki-67 >5%, относительное число нейтрофилов >58,30%, относительное число лимфоцитов \leq 30%, нейтрофильно-лимфоцитарный индекс >1,85. Наличие у больного >2 факторов неблагоприятного прогноза течения заболевания увеличивает риск прогрессирования заболевания на 67% ($p=0,0013$).

Личный вклад соискателя в разработку научной проблемы, репрезентативность материала.

Автором самостоятельно в полном объеме проведен подбор материала из медицинской документации и отобраны образцы опухолей для секвенирования нового поколения, проведена обработка клинико-морфологического материала с последующим анализом и обобщением полученных результатов.

Андросова А.В. сформулировала цель, задачи и рабочие гипотезы. Автор выполнила статистическую обработку цифрового материала, что позволило научно обосновать выводы и практические рекомендации.

Оценка содержания диссертации, ее завершенность, подтверждение публикации автора.

Диссертация Андросовой А.В. оформлена в традиционном стиле. Работа включает введение, обзор литературы (глава 1) с привлечением 111 источников, главы 2-«Материалы и методы», далее 5 глав с результатами собственных исследований, выводы и практические рекомендации и изложена на 176 страницах машинописного текста. Диссертация иллюстрирована 39 графиками и 39 рисунками.

Во введении показана актуальность выбранной темы, определены цель и задачи исследования. Следует отметить при анализе литературы умение автора подать изучаемый материал - обстоятельно и с тактичным выражением собственной позиции.

Также хочется подчеркнуть высокий методологический уровень работы, связанный с применением в широком объеме современных методов исследования, особенно геномное секвенирование нового поколения.

Результаты собственных исследований обстоятельно и логично представлены в 3, 4, 5, 6 и 7 главах диссертационной работы.

Автором в 3 главе проведен разносторонний анализ базы данных пациентов (298 историй болезни) и проведены расчеты времени без прогрессирования и общей выживаемости в зависимости от множества факторов. Полученные автором данные не противоречат общепризнанным данным мировой литературы.

Глава 4 посвящена исследованию факторов системного воспаления при нейроэндокринных опухолях желудочно-кишечного тракта.

В 5 главе автором выполнено исследование метаболического синдрома при нейроэндокринных опухолях желудочно-кишечного тракта, с помощью сравнения группы пациентов с сахарным диабетом 2 типа и группы контроля.

Глава 6 посвящена результатам геномного секвенирования нового поколения. Было проведено молекулярно-генетическое исследование 40 опухолевых образцов высокодифференцированных нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта. В результате в 9 образцах найдены патогенные соматические мутации.

В 7 главе, проведенное автором исследование позволило выявить независимые дополнительные прогностические факторы, значимо влияющие на риск развития прогрессирования нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта, что позволило создать шкалу для использования в клинической практике.

В главе «Заключение» проведено обсуждение полученных результатов и далее сформулированы выводы, которые логично вытекают из поставленных задач и изложенных материалов диссертации.

Результаты диссертационной работы внедрены в научно-клиническую и педагогическую практику СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер» и кафедры онкологии медицинского университета Санкт-Петербургского государственного университета.

Принципиальных замечаний по диссертации нет.

В порядке дискуссии хотелось бы задать автору вопрос:

Каковы дальнейшие перспективы Вы видите на основании полученных Вами результатов?

С учетом всего вышесказанного полагаю:

Содержание диссертации Андросовой А.В. «Клинико-морфологические особенности нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта» соответствует научной специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

Диссертация является научно-квалификационной работой, в которой содержится важное решение научной задачи в области онкологии - Андросовой А.В. удалось создать прогностическую шкалу для нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта.

Нарушений пунктов 9, 11 Порядка присуждения Санкт-Петербургским государственным университетом ученой степени кандидата медицинских наук соискателем ученой степени мною не установлено.

Диссертация соответствует критериям, которым должны отвечать диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, установленным приказом от 19.11.2021 № 11181/1 «О порядке присуждения ученых степеней в Санкт-Петербургском государственном университете» и рекомендована к защите в СПбГУ, а ее автор Андросова Александра Валерьевна заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

Член диссертационного совета

Доктор медицинских наук, профессор,

Главный научный консультант отделения противоопухолевой лекарственной терапии №1 отдела лекарственного лечения НИИ клинической онкологии им. акад. РАН и РАМН Н.Н.Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им.Н.Н.Блохина» Минздрава России..

Горбунова Вера Андреевна _____

Дата «15» марта 2024 г.

Подпись профессора В.А. Горбуновой заверяю

Ученый секретарь ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

Кандидат медицинских наук

Кубасова Ирина Юрьевна _____

Дата «15» марта 2024 г.

