

## ОТЗЫВ

члена диссертационного совета, доктора медицинских наук, профессора Кашенко Виктора Анатольевича на диссертацию Андросовой 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.**

Нейроэндокринные опухоли желудочно-кишечного тракта регистрируются все чаще (по данным регистра США Surveillance, Epidemiology, and End Results отмечается рост на 720% за последние 30 лет). Данная нозология часто характеризуется скрытым течением, в связи с тем, что для болезни типична мимикрия симптомов, которая затрудняет дифференциальную диагностику.

Современные алгоритмы диагностики и лечения пациентов нейроэндокринными опухолями желудочно-кишечного тракта включают в себя обязательное на первом проведение иммуногистохимического исследования опухолевого материала и определение распространенности заболевания. Именно на этих данных и основывается выбор системной терапии. Однако, такой подход не всегда приводит клинического онколога к ожидаемым результатам лечения. Именно подобная гетерогенность нейроэндокринных опухолей подталкивает к поиску дополнительных прогностических маркеров.

Соискателем Андросовой А.В. проведено исследование влияния на течение нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта таких факторов как: уровень Ki-67 в опухолевом материале; некоторых факторов метаболического синдрома; факторов системного воспаления.

Хочется отметить, что исследование факторов системного воспаления в настоящее время в онкологии является крайне актуальным. Однако, в отношении пациентов с нейроэндокринными опухолями в Российской Федерации таких работ не проводилось. В мировой научной литературе таких работ недостаточно.

Таким образом, учитывая вышеизложенное, диссертационное исследование Андросовой А.В., целью которого явилось определение факторов неблагоприятного прогноза у пациентов с нейроэндокринными опухолями желудочно-кишечного тракта для повышения эффективности лечения онкологических пациентов, является актуальным и современным.

*№ 33-06-321 от 21.03.2024*

### **Оценка научной новизны.**

Автору диссертационного исследования удалось создать прогностическую шкалу неблагоприятного клинического течения нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта.

Впервые в Российской Федерации проведено исследование влияния показателей периферической крови и факторов системного воспаления у пациентов с нейроэндокринными опухолями желудочно-кишечного тракта. Также крайне интересным представляется изучение влияния метаболического синдрома на течение заболевания у пациентов с нейроэндокринными опухолями желудочно-кишечного тракта. И автором впервые были оценены прогностическая значимость сахарного диабета 2 типа, уровня глюкозы до начала лечения и индекса массы тела. В данном диссертационном исследовании впервые было проведено геномное секвенирование нового поколения у 40 пациентов с целью определения частоты патогенных соматических мутаций.

### **Практическая значимость полученных результатов для науки и практической деятельности.**

Полученные результаты позволили Андросовой А.В. сформулировать три пункта рекомендаций, которые заслуженно могут быть внесены в клиническую практику.

В диссертационном исследовании сформулированы следующие практические рекомендации:

- 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 опция для лечения больных нейроэндокринными опухолями желудочно-кишечного тракта, рекомендовано проведения секвенирование 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  $\leq$ 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.



Все три пункта являются обоснованными и представляются крайне перспективными

**Оценка достоверности и обоснованности научных положений, выводов, рекомендаций, сформулированных в диссертации.**

Достоверность результатов и основных выводов диссертационной работы Андросовой Александры Валерьевны не вызывает сомнения. Диссертационная работа основана на системном подходе к изучению проблемы и выполнена на высоком научно-методологическом уровне. Автор тщательно проанализировала и обобщила достаточное количество отечественных и зарубежных литературных источников (количество источников 111, из них 12 отечественных и 99 зарубежных). Дизайн исследования соответствует поставленным цели и задачам, количество исследуемых случаев достаточно для обеспечения достоверности полученных результатов, выводов и практических рекомендаций (проанализировано 298 историй болезни пациентов с нейроэндокринными опухолями желудочно-кишечного тракта).

Основные положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации полностью отражают содержание диссертации.

Обоснованность полученных результатов, основных положений, выносимых на защиту, а также выводов и практических рекомендаций подтверждается по итогам их сопоставления с данными других авторов, обсуждения на научных конференциях, внедрения в практику.

Выбранные методические подходы соответствуют поставленным цели и задачам диссертационного исследования и позволяют автору сформулировать основные научные положения и выводы, объективность и достоверность которых сомнений не вызывают.

**Личный вклад соискателя в разработку научной проблемы, репрезентативность материала.**

Диссертационная работа является самостоятельным, завершенным исследованием, в котором автором разработана прогностическая шкала для нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта. Автором самостоятельно в полном объеме проведен подбор материала из медицинской документации и отобраны образцы опухолей, проведена обработка материала с последующим анализом и обобщением полученных результатов.

Андросова А.В. сформулировала цель, задачи, и рабочие гипотезы, разработала методику исследования. Выполнил статистическую обработку цифрового материала, научно обосновала выводы и практические рекомендации.

**Оценка содержания диссертации, ее завершенность, подтверждение публикаций автора.**

Диссертация имеет классическую структуру и представлена на 176 страницах машинописного текста, содержит 39 таблиц, оформлена в соответствии с ГОСТ. Диссертационная работа включает в себя введение, обзор литературы, описания материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 111 источников.

По теме диссертационной работы опубликовано 14 научных работ (4 статьи в научных журналах и изданиях, рекомендованных ВАК и 10 тезисов, опубликованных в рамках российских и международных конференций).

Соискатель Андросова А.В. также представляла результаты диссертационной работы в рамках Всероссийского конкурс молодых ученых НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова и стала его лауреатом. Кроме того, апробация результатов работы проводилась в рамках конференций «Три кита клинической онкологии», 2022 и 2023 год, в рамках конференции «Фундаментальная наука и клиническая медицина – 2023». 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.).

Результаты диссертационного исследования внедрены в практику работы отделений противоопухолевой лекарственной терапии СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», а фундаментальные теоретические положения внедрены в учебный процесс преподавания на кафедре онкологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет».

Принципиальных замечаний по диссертации нет.

**В порядке дискуссии хотелось бы задать автору вопрос:**

- 1- Почему в диссертационной работе для изучения были выбраны именно показатели системного воспаления и метаболический синдром?
- 2- Учитывая полученные данные о роли метаболических нарушений в прогнозе нейроэндокринных опухолей может ли быть оправдан бариатрический



- компонент при выполнении оперативных вмешательств у данной категории больных?
- 3- Учитывая частоту встречаемости мутации BRCA при НЭО в вашем исследовании, как это может усовершенствовать тактику лечения этой группы больных?

**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.

Диссертационная работа Андросовой А.В. является самостоятельным завершённым научным исследованием, выполненном на высоком методологическом уровне, в котором получены важные научно-практические результаты для онкологии, позволяющие оптимизировать оценку прогноза нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта.

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.

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

Дата «18» марта 2024 г.

Член диссертационного совета  
доктор медицинских наук, профессор, заведующий  
кафедрой факультетской хирургии СПбГУ  
профессор (14.01.12 - Онкология)



Кашенко Виктор Анатольевич