

ОТЗЫВ

члена диссертационного совета, доктора медицинских наук, профессора Н. А. Шаназарова 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.

В настоящее время наблюдается неуклонный рост заболеваемости нейроэндокринными опухолями. Наиболее полные данные о заболеваемости этой нозологии мы получаем из регистра США SEER. С учетом численности населения США то в нашей стране ежегодно должно регистрироваться 7350 больных нейроэндокринными опухолями (население России 140000000 человек на 2012 г). Наиболее частая локализация (66%) именно желудочно-кишечный тракт.

Большой интерес представляет внедрение геномного секвенирования нового поколения в диагностический поиск при нейроэндокринных опухолях. В настоящий момент известно, что около 10% нейроэндокринных опухолей легкого и желудочно-кишечного тракта диагностируется у пациентов с наследственной отягощенностью. Эти синдромы включают множественную эндокринную неоплазию типа 1 (MEN1) и синдром фон Гиппель–Линдау, а также менее распространенный синдром нейрофиброматоза. Вне наследственных синдромов, наиболее перспективным представляется изучение частоты встречаемости патогенных мутаций BRCA в данной нозологии. Это позволит впоследствии выявить дополнительные опции для лекарственного лечения при исчерпанности стандартных протоколов лечения. Дополнительные молекулярные исследования могут впоследствии привести к открытию прогностических маркеров, которые могут помочь индивидуализировать лечение.

Влияние метаболического синдрома на опухоли желудочно-кишечного тракта также в настоящий момент представляют крайне актуальную задачу. В мировой литературе наибольший вклад в изучение влияния метаболического синдрома на онкологические заболевания внесли итальянские ученые.

Также перспективным направлением в современной онкологии представляется изучение влияния показателей системного воспаления. Известно, что хроническое системное воспаление является предрасполагающим фактором для таких процессов как пролиферация, прогрессирование опухолевого процесса и уклонение от иммунных механизмов защиты.

С учетом вышеизложенного, актуальность дополнительных исследований молекулярно-генетической гетерогенности нейроэндокринных опухолей, метаболического синдрома и факторов системного воспаления

№ 33-06-320 от 21.03.2014

позволит впоследствии усовершенствовать лечебно-диагностические подходы в онкологии.

Таким образом, тема диссертационной работы Андросовой А.В., несомненно, актуальна, а ее выполнение является своевременным.

Обоснованность и достоверность полученных результатов и выводов диссертации.

Достоверность полученных в ходе выполнения диссертационного исследования данных не вызывает сомнений, автором использован достаточный объем материала, включающий 298 историй болезни пациентов, 40 образцов опухолевой ткани.

В работе проведено ретроспективное изучение клинкоморфологических особенностей группы с болезни у пациентов с нейроэндокринными опухолями желудочно-кишечного тракта (исследованы пол, возраст, первичная локализация опухоли, локализация метастазов, карциноидного синдрома, проведенное лечение и другие показатели). Далее рассчитаны показатели безрецидивной выживаемости и общей выживаемости у пациентов с нейроэндокринными опухолями желудочно-кишечного тракта (проанализированы 298 историй болезни). Следующим этапом диссертационного исследования было ретроспективное исследование факторов системного воспаления (автором было проанализирована 71 история болезни) с целью определения их влияния на прогноз пациентов с нейроэндокринными опухолями желудочно-кишечного тракта. Влияние некоторых факторов метаболического синдрома на прогноз при нейроэндокринных опухолях желудочно-кишечного тракта автором было оценено при сравнении двух групп - 32 пациента с сахарным диабетом 2 типа и 34 пациента без сахарного диабета (группа контроля). Для изучения молекулярно-генетической гетерогенности высокодифференцированных нейроэндокринных опухолях желудочно-кишечного тракта автором было геномное секвенирование нового поколения у 40 пациентов с целью определения частоты патогенных соматических мутаций.

При проведении геномного секвенирования нового поколения (NGS) в опухолевом материале определялись следующие гены – ATM, ATR, BARD1, BRCA1, BRCA2, BRIP1, CDH1, CDK12, CHEK1, CHEK2, EPCAM, FANCL, MLH1, MSH2, NBN, NF1, PALB2, PMS2, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD54L, STK11, TP53, POLE, KRAS, NRAS, BRAF, EGFR, ERBB2, PIK3CA, MET ex14, BAT25, BAT26, NR21, NR24, MONO27, KIT, PDGFRA, Pi3Ca. Подготовка библиотек для секвенирования осуществлялось с помощью NimbleGen SepCapEZ Choice («Roche») и рекомендуемых производителем реактивов. Секвенирование проводилось на приборе Illumina MiSeq («Illumina»).

Статистическая обработка полученных результатов проведена адекватно и информативно. Результаты настоящего исследования иллюстрированы рисунками и содержатся также в таблицах с соответствующими комментариями.

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

Новизна исследования, полученных результатов и выводов диссертации.

Автором проанализировано влияния показателей периферической крови и факторов системного воспаления у пациентов с нейроэндокринными опухолями желудочно-кишечного тракта.

Также Андросовой А.В. впервые были оценены прогностическая значимость сахарного диабета 2 типа, уровня глюкозы до начала лечения и индекса массы тела.

Впервые было проведено геномное секвенирование нового поколения у 40 пациентов с целью определения частоты патогенных соматических мутаций.

Впервые создана прогностическая шкала неблагоприятного клинического течения нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта ($Ki-67 > 5\%$, относительное число нейтрофилов $> 58,30\%$, относительное число лимфоцитов $\leq 30\%$, нейтрофильно-лимфоцитарный индекс $> 1,85$ и наличие у больного > 2 факторов неблагоприятного прогноза течения заболевания увеличивало риск прогрессирования заболевания на 67% : $p = 0,0013$).

Впервые изучено влияние некоторых факторов метаболического синдрома (сахарный диабет 2 типа, инициальный уровень глюкозы и индекса массы тела) на прогноз заболевания у пациентов с нейроэндокринными опухолями желудочно-кишечного тракта.

Практическая значимость полученных результатов для науки и практической деятельности полученных соискателем результатов.

Полученные результаты позволили разработать сформулировать три пункта рекомендаций, которые заслуженно могут быть внесены в клиническую практику:

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 больных нейроэндокринными опухолями желудочно-кишечного тракта, рекомендовано проведение 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

большого >2 факторов неблагоприятного прогноза течения заболевания увеличивало риск прогрессирования заболевания на 67% ($p=0,0013$).

Научная задача, которой посвящена рецензируемая 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 актуальные цель и задачи диссертации. 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 патологоанатомов.

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

Оценка содержания диссертации, ее завершенность, подтверждение публикации автора.

Диссертация изложена на 176 страницах машинописного текста, содержит 39 таблиц и 39 рисунков, оформлена в соответствии с современными требованиями, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 111 источников, в том числе 12 отечественных и 99 зарубежных.

Результаты исследования диссертации 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 вопросы:

- 1- Какие перспективы имеются у секвенирования нового поколения при нейроэндокринных опухолях желудочно-кишечного тракта?
- 2- Чем обусловлен, на ваш взгляд, резкий скачок заболеваемости более чем в 170 раз всего за 18 лет?
- 3- В качестве пожелания: в практических рекомендациях, пункт 3 хотелось бы увидеть более четкую формулировку.

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.

В диссертационной работе Андросовой А.В. содержится решение важной научной задачи в области онкологии. Автору, в результате

проведенных исследований, удалось создать прогностическую шкалу для 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.

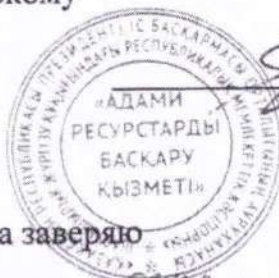
Нарушений пунктов 9, 11 Порядка присуждения Санкт-Петербургским государственным университетом ученой степени кандидата медицинских наук соискателем ученой степени мною не установлено.

Член диссертационного совета

Доктор медицинских наук, профессор,
заместитель директора по стратегическому
развитию, науке и образованию
Шаназаров Насрулла Абдуллаевич

Дата «20» марта 2024 г.

Подпись профессора Н.А. Шаназарова заверяю



*Вед. совет. Олег
Александрович*