

ОТЗЫВ

доктора медицинских наук, доцента, заведующего центром абдоминальной хирургии, Московского научно-исследовательского онкологического института имени П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России Трифанова Владимира Сергеевича на диссертационную работу 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 неоплазии (НЭН) представляют собой большую гетерогенную группу опухолей эпителиального происхождения. Сложность ультраструктурной организации, неопределенность иммуногистохимической экспрессии различных маркеров, варьирующие степени митотической активности и непредсказуемый клинический прогноз предопределили исторически существующие разногласия в терминологии НЭН. С тех пор как в 1907 году Зигфрид Оберндорфер определил высококодифференцированные нейроэндокринные опухоли желудочно-кишечного тракта с доброкачественным течением как «карциноиды», была создана не одна классификация. В настоящее время используется классификация ВОЗ, 5-я редакция которой вышла в 2022 году (WHO Classification of Tumours Editorial Board. Endocrine and Neuroendocrine tumours. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2022, 5-th ed.; vol. 8).

В настоящее время алгоритм выбора лечения нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта зависит от типа и локализации и основывается на классификации.

Однако, достаточно часто в клинической практике мы видим нетипичное течение заболевания. Это свидетельствует о том, что поиск дополнительных прогностических маркеров является актуальной задачей.

N 33-06-355 от 28.03.2024

Результаты полногеномного секвенирования ДНК высокодифференцированных нейроэндокринных опухолей и низкодифференцированных нейроэндокринных карцином продемонстрировали, что эти два подтипа НЭН обладают совершенно разным биологическим паттерном, клинико-патологическими особенностями и прогнозом (George J. et al., 2015; Tang L.H. et al., 2016; Scarpa A. et al., 2017).

Таким образом, углубленное понимание молекулярных характеристик нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта имеет важное значение, прежде всего, для подбора рациональной терапии.

В настоящее время крайне перспективным представляется исследование показателей системного воспаления в онкологии. Влияние факторов системного воспаления на прогноз пациентов доказано при онкологических заболеваниях различной локализации. Актуальным представляется и изучение влияния метаболического синдрома на течение нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта. Наиболее перспективными в данном отношении являются спорадические нейроэндокринные опухоли. Результаты подобных работ могут оказать значительное влияние на профилактику нейроэндокринных опухолей и выявление дополнительных прогностических факторов.

С этих позиций выполнение диссертационной работы «Клинико-морфологические особенности нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта» является актуальным и своевременным.

Научная новизна исследования, полученных результатов, выводов и практических рекомендаций, сформулированных в диссертации.

Автором диссертационного исследования впервые в Российской Федерации проведено исследование влияния показателей периферической крови и факторов системного воспаления у пациентов с нейроэндокринными опухолями желудочно-кишечного тракта.

Кроме того, Андросовой А.В. впервые были оценены прогностическая значимость сахарного диабета 2 типа, уровня глюкозы до начала лечения и индекса массы тела у пациентов с нейроэндокринными опухолями желудочно-кишечного тракта.

Также с целью определения частоты патогенных соматических мутаций в диссертационной работе проведено геномное секвенирование нового поколения у 40 пациентов.

Проведенные исследования позволили Андросовой А.В. разработать прогностическую шкалу неблагоприятного клинического течения нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта.

Практическая значимость полученных результатов для науки и практической деятельности.

Полученные результаты позволили автору создать шкалу факторов неблагоприятного прогноза для нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта и могут быть использованы в клинической практике врачом-онкологом.

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 опубликовано в последнее десятилетие. Такой всесторонний анализ позволил сформировать актуальную цель и задачи диссертационной работы.

Выводы вытекают из поставленных задач, достаточно аргументированы и отражают основные достигнутые результаты исследования. Практические рекомендации, которые сформулированы в диссертации обоснованы и могут использоваться в работе клинического онколога.

Достоверность результатов диссертационного исследования не вызывают сомнения, так как автором был использован большой объем данных. Андросовой А.В. проанализированы 298 медицинские карты пациентов с нейроэндокринными опухолями желудочно-кишечного тракта. При оценке влияния факторов системного воспаления в исследование был включен 71 пациент. При исследовании молекулярно-генетических особенностей нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта проведено геномное секвенирование нового поколения 40 опухолевых блоков нейроэндокринных опухолей.

Особенно хочется отметить высокий уровень статистической обработки полученных результатов, которая проведена адекватно и информативно. Результаты настоящего исследования иллюстрированы рисунками и содержатся также в таблицах.

Выбранные методические подходы соответствуют поставленным цели и задачам диссертационной работы и позволяют Андросовой А.В. сформулировать основные научные положения и выводы, объективность и достоверность которых сомнений не вызывают.

Оценка содержания диссертации, ее завершенность, подтверждение публикации автора.

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

В главе, посвященной литературному обзору, при сравнительном анализе научной литературы использовано достаточное количество источников. Приводится не менее 8 исследований, в том числе 1 мета-анализ, где продемонстрировано влияние показателей системного

воспаления на прогноз при нейроэндокринных опухолях ЖКТ. В работе проведен многофакторный анализ, который позволил установить, что показателями периферической крови, имеющими независимое статистически значимое влияния на время без прогрессирования больных НЭО ЖКТ, явились относительное число нейтрофилов и относительное число лимфоцитов периферической крови. Особую ценность работе придает NGS-исследование патогенных соматических мутаций и определение гетерогенности неоплазий в структуре НЭО ЖКТ. Выполнен анализа влияния мутаций НЭО ЖКТ анализируемой когорты больных на показатели выживаемости. В исследовании показано, что наличие или отсутствие сахарного диабета не влияет на общую выживаемость и выживаемость без прогрессирования, но в сочетании с наличием ожирения, он статистически значимо повышает риски смерти и прогрессирования пациентов с НЭО ЖКТ

В заключении отражены основные положения диссертационной работы. Автор доказывает, что степень злокачественности высокодифференцированных нейроэндокринных опухолей напрямую коррелирует с показателями выживаемости пациентов с нейроэндокринными опухолями.

Выводы и практические рекомендации научно обоснованы, соответствуют поставленным целям. Представленная автором научная работа является завершенным научным трудом.

Результаты диссертационной работы представлены на российских и международных конференциях и форумах. По теме диссертационной работы опубликовано 14 научных работ, в том числе 4 статьи в научных журналах, рекомендованных ВАК. Также хочется отметить публикации тезисов и постеров в рамках таких значимых международных конференций как ENETS и ASCO. 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 качестве пожелания рекомендую автору продолжить изучение частоты патогенных соматических мутаций при нейроэндокринных опухолях желудочно-кишечного тракта расширив выборку.

В порядке дискуссии хотелось бы задать автору вопросы:

1- В Вашем диссертационном исследовании у 39 (13,09%) опухолевых образцов при морфологическом исследовании была оценена степень злокачественности G3. Действительно ли все 39 образцов являлись «высокодифференцированными» нейроэндокринными опухолями, как обобщено Вами, или это терминологическое несоответствие?

2- Вами были получены статистически достоверные данные о том, что сахарный диабет 2 типа и повышение уровня глюкозы в крови на 1 ммоль/л повышает риск смерти в 3 раза при НЭО одной и той же локализации, а также о влиянии на общую выживаемость и выживаемость без прогрессирования уровня глюкозы. Как Вы учитывали этот фактор неблагоприятного прогноза при проведении многофакторного анализа?

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 научным исследованием, выполненным на высоком методологическом уровне, в котором получены важные научно-практические результаты, позволяющие оптимизировать оценку прогноза 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, доцент,
заведующий центром абдоминальной хирургии,
Московского научно-исследовательского
онкологического института имени П.А. Герцена –
филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии»
Минздрава России

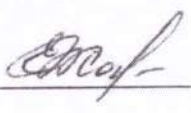
Трифанов Владимир Сергеевич



Подпись доктора медицинских наук, доцента В.С. Трифанова заверяю

Ученый секретарь
ФГБУ «НМИЦ радиологии»
Минздрава России

Жарова Елена Петровна



«22»марта 2024 г.

Московского научно-исследовательского
онкологического института имени П.А. Герцена –
филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии»
Минздрава России

Адрес: 125284, г. Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3

Тел.: +7 (495) 150-11-22

Е-mail: contact@nmicr.ru

Адрес официального сайта организации: <https://www.new.nmicr.ru>