

ОТЗЫВ

члена диссертационного совета, доктора медицинских наук Захаренко Александра 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.

Несмотря на тот факт, что нейроэндокринные опухоли являются относительно редкой нозологией (заболеваемость от 2 до 5 случаев на 100 тысяч населения), но последние несколько десятилетий отмечается стремительное увеличение заболеваемости данной патологией. Рост выявляемости нейроэндокринных опухолей, наиболее вероятно, связан с активным внедрением иммуногистохимического исследования опухолевого материала в диагностический поиск при онкологических заболеваниях.

Актуальность выбранной темы не оставляет сомнений, так как алгоритм лечения нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта на сегодняшний день определяется только локализацией и классификацией.

Соискателем Андросовой А. В. была проведена серия исследований, в которых изучались различные факторы и их возможная прогностическая ценность в течении нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта.

Таким образом, тема настоящего исследования актуальна, в ней есть нерешенные вопросы, на которые пытается ответить автор данного исследования.

Исследователь ставит перед собой цель - определить факторы неблагоприятного прогноза у пациентов с нейроэндокринными опухолями желудочно-кишечного тракта для повышения эффективности лечения онкологических пациентов и, как следствие, увеличение их выживаемости.

Для достижения поставленной цели выделены следующие задачи: оценить влияние показателей периферической крови, факторов системного воспаления, уровня Ki-67 в качестве прогностических факторов при нейроэндокринных опухолях желудочно-кишечного тракта; оценить влияния наличия сахарного диабета 2 типа, уровня глюкозы на инициальном этапе и индекса массы тела в качестве прогностических факторов при нейроэндокринных опухолях желудочно-кишечного тракта; оценить частоту встречаемости патогенных соматических мутаций и гетерогенность неоплазий в структуре нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта; разработать шкалу для оценки факторов неблагоприятного прогноза нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта.

Цель и задачи работы логически вытекают из заданной проблематики, четко и корректно сформулированы и раскрываются по ходу исследования.

Научная новизна исследования, полученных результатов, выводов, рекомендаций, сформулированных в диссертационной работе.

И теоретическая и практическая значимость данного научного труда бесспорна.

Автором оценено влияние показателей периферической крови на течение заболевания у пациентов с нейроэндокринными опухолями желудочно-кишечного тракта. Особенно стоит отметить вклад исследователя в изучение гетерогенности нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта посредством проведенного геномного секвенирования опухолевого материала. Данное исследование позволило оценить частоту патогенных соматических мутаций в структуре нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта.

Немалозначимым является изучение влияния метаболического синдрома на течение заболевания у пациентов с нейроэндокринными опухолями. Автором было тщательно изучено влияние на прогноз течения заболевания таких показателей как сахарный диабет 2 типа, инициальный уровень глюкозы и индекса массы тела.

Последовательно выполненная научная работа позволила Андросовой Александре Валерьевне разработать прогностическую шкалу неблагоприятного клинического течения нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта. Полученные результаты позволяют убедительно говорить о том, что геномное секвенирование нейроэндокринных опухолей является крайне перспективным направлением для персонализации лечебных подходов.

Значимость полученных результатов для науки и практической деятельности.

Значимость диссертационного исследования заключается в формулировке практических рекомендаций по применению разработанной автором шкалы факторов неблагоприятного прогноза для пациентов с нейроэндокринными опухолями желудочно-кишечного тракта.

Проведенное диссертантом исследование убедительно позволяет внедрить секвенирование нового поколения у пациентов с нейроэндокринными опухолями желудочно-кишечного тракта в практическое здравоохранение. Автором получены крайне важные данные, позволяющие судить о потенциально высоком уровне мутационной нагрузки у пациентов с нейроэндокринными опухолями желудочно-кишечного тракта. Так при исследовании опухолевого материала 40 пациентов выявлено 9 случаев с патогенными вариантами соматических мутаций.

Полученные результаты позволили Андросовой А.В. сформулировать практические рекомендации, которые могут быть применимы в рутинной клинической практике.

Установленные рекомендации выведены исходя из анализа и статистической обработки клинических, гистологических и иммуногистохимических данных. Все пункты четко сформулированы и имеют убедительную доказательность для внедрения в клиническую практику.

Степень обоснованности научных положений, выводов, рекомендаций, сформулированных в диссертации.

Диссертационная работа основана на системном подходе к изучению проблемы и выполнена на высоком научно-методологическом уровне. Автор тщательно проанализировал и обобщил достаточное количество отечественных и зарубежных литературных источников (проанализировано 111 источников).

Дизайн исследования соответствует поставленным цели и задачам. Размер выборки обеспечивает достоверность полученных результатов, выводов и практических рекомендаций.

Основные положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации диссертационного исследования основаны на достаточном объеме клинического материала (проанализирована база данных, которая включает 298 историй болезни пациентов с диагнозом нейроэндокринные опухоли желудочно-кишечного тракта и 40 образцов опухолевой ткани), адекватном современном дизайне работы, использовании современных методов статистической обработки данных.

При геномном секвенировании нового поколения подготовка библиотек для секвенирования осуществлялось с помощью NimbleGen SepCapEZ Choice («Roche») и рекомендуемых производителем реактивов. Секвенирование проводилось на приборе Illumina MiSeq («Illumina»).

В диссертационной работе Андросовой Александрой Валерьевной использованы современные методы обследования, соответствующие цели и задачам работы.

Обоснованность полученных результатов, основных положений, выносимых на защиту, а также выводов и практических рекомендаций подтверждаются по итогам их сопоставления с данными других авторов.

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

Практические рекомендации имеют важное прикладное значение для оценки прогностического значения факторов системного воспаления (исходный уровень относительного числа нейтрофилов, исходный уровень относительного числа лимфоцитов и расчетный показатель - нейтрофильно-лимфоцитарный индекс), уровня Ki67 при нейроэндокринных опухолях желудочно-кишечного тракта.

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

Оценка содержания диссертации, ее завершенность, подтверждение публикации автора

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

Результаты диссертационной работы представлены на российских и международных конференциях и форумах. По теме диссертации, опубликовано 14 научных работ, в том числе 4 - статьи в научных журналах и изданиях, рекомендованных ВАК.

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

Принципиальных замечаний по диссертационной работе нет. Общая оценка высокая.

В порядке дискуссии хотелось бы задать автору вопросы, ответы на которые не отразятся на положительной оценке работы:

1. Планируется ли применение разработанной шкалы для оценки опухолевого ответа на лечение впоследствии?
2. Выполнялся ли анализ факторов системного воспаления и изменение их показателей во время проводимого лечения?

Заключение

Диссертации 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 является научным исследованием, самостоятельно выполненным автором на высоком методологическом уровне, в котором содержится решение научной задачи, имеющей важное значение для развития онкологии, а именно разработана шкала факторов неблагоприятного прогноза течения и раннего прогрессирования нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта. Диссертация является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научной задачи, имеющей значение для развития медицинской отрасли знаний.

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

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.

Заведующий кафедрой онкологии ФПО,

руководитель отдела онкохирургии

НИИ хирургии и неотложной медицины ФГБОУ ВО

Первый Санкт-Петербургский государственный

медицинский университет им. И.П. Павлова,

доктор медицинских наук, доцент (14.01.12 - Онкология)



Захаренко Александр Анатольевич

«12» марта 2024 г.

Ученый секретарь

ФГБОУ ВО Первый Санкт-Петербургский

государственный медицинский университет имени

академика И.П. Павлова Минздрава России

доктор медицинских наук, профессор



Беженарь Виталий Федорович

«12» марта 2024 г.

Контактная информация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 197022, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. Тел.: 8 (812) 338-78-95; e-mail: info@1spbgmu.ru