

## ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук Росторгуева Эдуарда Евгеньевича на диссертационную работу Нечаевой Анастасии Сергеевны

**«СУПРАТЕНТОРИАЛЬНЫЕ НЕЙРОБЛАСТОМЫ И  
ГАНГЛИОНЕЙРОБЛАСТОМЫ У ВЗРОСЛЫХ: КЛИНИЧЕСКИЕ,  
МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ, МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ  
ОСОБЕННОСТИ, ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ»,**

представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям: 3.1.10. – нейрохирургия и 3.1.6. – онкология, лучевая терапия.

Актуальность представленной работы связана с необходимостью углубленного изучения клинических, нейровизуализационных, а также молекулярно-генетических характеристик нейробластом (НБ) и ганглионейробластом (ГНБ) ЦНС, которые могут выступать в качестве диагностических, предиктивных и прогностических критериев заболевания.

Нейробластома (НБ) и ганглионейробластома (ГНБ) являются редкими и малоизученными эмбриональными опухолями ЦНС, которые характеризуется агрессивным течением. Заболеваемость НБ и ГНБ у взрослых пациентов достоверно неизвестна. У детей 9,2% всех первичных новообразований головного мозга приходится на эмбриональные опухоли ЦНС, а заболеваемость составляет 0,15 случаев на 100 000 в год. В настоящее время общепринятых стандартов адъювантной терапии для взрослых пациентов с супратенториальными НБ и ГНБ нет. Отечественные рекомендации по терапии первичных опухолей головного мозга (RUSCO), опубликованные в 2023 г., описывают возможные схемы химиотерапии у пациентов с НБ и ГНБ ЦНС, однако оставляют открытым вопрос дифференцированного подхода к выбору лучевой терапии. Также остается открытым вопрос влияния степени хирургической резекции на выживаемость взрослых пациентов с данными типами эмбриональных опухолей ЦНС.

Исходя из перечисленного выше, направление исследований, выбранное автором, является актуальным.

Исследование направлено на улучшение результатов лечения взрослых пациентов с нейробластомой и ганглионейробластомой супратенториальной локализации с учетом их клинических, нейровизуализационных, морфологических, молекулярно-генетических характеристик.

Проведенное исследование масштабно и выполнено на современном уровне. В ходе его выполнения были изучены особенности клинической картины, нейровизуализационные характеристики нейробластом и ганглионейробластом супратенториальной локализации у взрослых пациентов. Для уточнения молекулярно-генетического профиля опухолей были определены уровни экспрессии генов *ERC1*, *MGMT*, *TP53*, *PDGFR- $\alpha$* , *VEGF*, *C-kit*,  *$\beta$ -tubulin III* и их прогностическое значение.

Также автор оценила влияние локализации опухоли и степени хирургической резекции на безрецидивную и общую выживаемость пациентов с супратенториальной нейробластомой и ганглионейробластомой; изучила роль лучевой терапии и химиотерапии 1-й линии в увеличении продолжительности жизни этих больных.

Проведенное исследование обладает высоким уровнем научной новизны. В диссертационной работе, впервые в России на значительном объеме данных определены уровни экспрессии генов *ERC1*, *MGMT*, *TP53*, *PDGFR- $\alpha$* , *VEGF*, *C-kit*,  *$\beta$ -tubulin III* в нейробластомах и ганглионейробластомах супратенториальной локализации с оценкой их влияния на безрецидивную и общую выживаемость. Автором выявлены другие факторы, влияющие на продолжительность жизни больных с нейробластомами и ганглионейробластомами: локализация опухоли и распространенность поражения, и степень хирургической резекции. Автором впервые доказано, что наличие в опухоли ганглионарных клеток ухудшает прогноз заболевания у взрослых пациентов. Полученные результаты раскрывают новые особенности молекулярно-генетического профиля



нейробластом и ганглионейробластом и его связь с продолжительностью жизни больных.

Работа оформлена по традиционному плану, состоит из введения, обзора литературы, характеристики материала и методов, главы собственных исследований и обсуждения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего 169 источников, в том числе 23 отечественных и 146 зарубежных. Диссертация изложена на 148 страницах печатного текста, содержит 27 таблиц и 48 рисунков.

**Во введении** обоснована актуальность исследования, поставлена цель и задачи, представлены все необходимые характеристики работы, сформулированы положения, выносимые на защиту.

**Обзор литературы** изложен на 17 страницах машинописного текста, содержит анализ отечественной и зарубежной литературы (за 1969-2023 гг), касающейся проблем эпидемиологии, классификации, патогенеза, нейровизуализационной картины, лечения, морфологических, иммуногистохимических и молекулярно-генетических особенностей НБ и ГНБ. По содержанию подразделов данной главы принципиальных замечаний нет. Хотелось бы отметить необычность использования термина «метилиционный профиль», куда привычней из данных статей и книг термин «профиль метилирования». Также необычно выделение в обзоре литературы отдельного заключения, подраздел «РЕЗЮМЕ».

**Глава о материалах и методах исследования (глава 2)** содержит развернутую характеристику клинического материала и дизайна исследования, описание использованных подходов и методов (клинико-неврологического обследования, нейровизуализационных методов, методов хирургического лечения, патоморфологического исследования, иммуногистохимического и молекулярно-генетических методов (выделения РНК, синтез комплементарной ДНК, анализ экспрессии мРНК), подходов адьювантного лечения, оценки выживаемости и катамнеза, статистической обработки данных). Каждый метод и подход очень подробно описан (что

достаточно для воспроизведения другими исследователями). По содержанию подразделов данной главы замечаний нет.

**Третья глава (результаты исследования)** состоит из 9 подглав, изложенных на 54 страницах машинописного текста.

Подглава 3.1 посвящена клинической характеристике пациентов с нейробластомой и ганглионейробластомой. Раздел описан корректно, снабжен необходимыми иллюстрациями и таблицами.

В подглаве 3.2 описаны нейровизуализационные характеристики нейробластом и ганглионейробластом до проведения лечения. Замечаний по данному разделу нет.

Подглава 3.3. посвящена результатам хирургического лечения. Раздел хорошо описан, несет интересную, клиническую информацию.

В подглаве 3.4. изложены результаты морфологического и иммуногистохимического исследований опухолей с оценкой пролиферации сосудов и эндотелия, клеточного и ядерного полиморфизма, наличия митозов и некрозов, оценкой индекса пролиферативной активности Ki-67.

Подглава 3.5. содержит результаты молекулярно-генетического исследования опухолей, а именно анализ экспрессии мРНК 7 генов (*TP53*, *MGMT*, *ERCC1*, *PDGFR- $\alpha$* , *VEGF*, *C-kit*,  *$\beta$ -tubulin III*). Раздел описан на современном уровне, но содержит единичные терминологические неточности, например «на предмет частоты встречаемости уровня экспрессии» (в современных публикациях по молекулярной биологии такое словосочетание не употребляется, считается некорректным). В данном разделе установленные важные корреляции между степенью пролиферации сосудов и уровнем экспрессии мРНК гена *VEGF*.

В подглаве 3.6 представлен анализ адъювантной терапии у взрослых пациентов с супратенториальными нейробластомами и ганглионейробластомами. Описаны различные схемы ЛТ и химиотерапии для пациентов. Данные представлены информативно, вопросов не вызывают.



Подглава 3.7 объединяет множество разделов, в которых раскрывается влияние клинических и молекулярно-генетических факторов, а также терапии на безрецидивную и общую выживаемость пациентов. Раздел хорошо написан, проведена корректная статистическая обработка данных. Показано, что морфологический тип опухоли значительно влияет на продолжительность жизни пациентов. А многофакторный регрессионный анализ показал, что уровни экспрессии мРНК генов *VEGF* и *C-kit* в общей группе больных стали независимыми предикторами возникновения более раннего рецидива заболевания. Также установлено, что схема ХТ у пациентов с НБ статистически значимо не влияет на продолжительность жизни и длительность безрецидивного периода. Но при этом максимальная медиана БРВ у данной группы пациентов была при проведении полихимиотерапии по схемам, включающим винкристин.

В подглаве 3.8 приведены два клинических случая, хорошо согласующихся с данными, полученными в предыдущих подглавах.

Подглава 3.9 является резюмирующей все полученные данные. На основании которых для взрослых пациентов с супратенториальными нейробластомой и ганглионейробластомой с учетом их клинических, нейровизуализационных, морфологических, молекулярно-генетических характеристик, была разработана научно-обоснованная схема тактики диагностики и лечения данной группы пациентов.

**Четвертая глава** посвящена обсуждению результатов исследования. Полученные в главе 3 результаты, насколько это возможно, сопоставлены с данными научной литературы. Объяснена значительная часть данных из предыдущей главы.

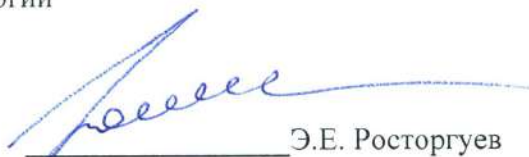
**В заключении** обобщены и проанализированы основные результаты диссертационного исследования. Замечание по поводу данного раздела работы нет. Выводы отражают полученные результаты.

Работа содержит значительный экспериментальный материал, подвергнутый всестороннему анализу, интересные обобщения, перечень

важных практических рекомендаций и перспективы дальнейшей разработки темы. Выявленные недостатки, заключающиеся в единичных терминологических неточностях и столь же единичных опечатках, не имеют принципиального значения.

Диссертация Нечаевой Анастасии Сергеевны, представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.10. и 3.1.6. «Супратенториальные нейробластомы и ганглионейробластомы у взрослых: клинические, морфологические, молекулярно-генетические особенности, тактика лечения», является оригинальной самостоятельной, законченной научно-квалификационной работой. По своей актуальности, объему выполненных исследований и практической значимости полученных результатов данная диссертационная работа полностью соответствует требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 г. (в редакции от 11.09.2021 г. № 1539), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.10. – нейрохирургия и 3.1.6. онкология, лучевая терапия.

Доктор медицинских наук, доцент,  
Руководитель отделением нейроонкологии  
ФГБУ «Национальный медицинский  
исследовательский центр онкологии»  
Министерства здравоохранения  
Российской Федерации

  
Э.Е. Росторгуев

Подпись официального оппонента, доктора медицинских наук, доцента  
Э. Е. Росторгуева заверяю:

Ученый секретарь ФГБУ «НМИЦ онкологии»  
Министерства здравоохранения  
Российской Федерации  
Доктор биологических наук, профессор

  
Е.А. Дженкова

федеральное государственное бюджетное учреждение "Национальный медицинский исследовательский центр онкологии" Министерства здравоохранения Российской Федерации

344037, Российская Федерация, г.Ростов-на-Дону, 14-я линия, 63  
+7 (863) 200 1000, +7 (863) 3000 200, [onko-sekretar@mail.ru](mailto:onko-sekretar@mail.ru)

14 сентября 2024 г.