

УТВЕРЖДАЮ

Проректор на научной работе и инновациям
ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России

д.м.н., доцент

К.Б. Мирзаев

29 2024 г.



ОТЗЫВ

ведущего учреждения - Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической значимости диссертационной работы Нечаевой Анастасии Сергеевны «Супратенториальные нейробластомы и ганглионейробластомы у взрослых: клинические, морфологические, молекулярно-генетические особенности, тактика лечения», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям: 3.1.10. Нейрохирургия и 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

Актуальность темы выполненной работы и ее связь с соответствующими отраслями науки и практической деятельностью

Актуальность темы диссертационного исследования Нечаевой Анастасии Сергеевны не вызывает сомнений. Супратенториальные нейробластомы и ганглионейробластомы, как одни из типов злокачественных эмбриональных опухолей центральной нервной системы, встречаются редко, особенно во взрослом возрасте. и поэтому на сегодняшний день являются недостаточно изученными новообразованиями. В 2021 году ганглионейробластома была введена в рубрику «нейробластома с активацией гена FOXR2» 5-й редакции Классификаций опухолей центральной нервной системы Всемирной организации здравоохранения без наличия обоснованных литературных данных об однородности молекулярно-генетических и клиническо-прогностических характеристик нейробластом и

ганглионейробластом. В современной медицинской литературе практически отсутствуют исследования, направленные на изучение факторов (клинических, нейровизуализационных, морфологических), влияющих на прогноз заболевания у взрослых пациентов с супратенториальными нейробластомами и ганглионейробластомами. В последние годы стали появляться научные труды, демонстрирующие молекулярно-генетическую неоднородность эмбриональных опухолей центральной нервной системы с выявлением диагностических маркеров, однако изучение прогностической роли молекулярно-генетических характеристик нейробластом и ганглионейробластом не проводилось.

На настоящий момент отсутствуют общепринятые стандарты адъювантной терапии для взрослых пациентов с первичными нейробластомами и ганглионейробластомами центральной нервной системы. Актуальным остается вопрос дифференцированного подхода к проведению краниоспинального облучения, к выбору схем химиотерапии.

В связи с вышеизложенным, изучение молекулярно-генетических и морфологических факторов прогноза при супратенториальных нейробластомах и ганглионейробластомах взрослых пациентов является крайне актуальной и современной научной задачей. Отсутствие персонифицированного терапевтического подхода при этой патологии диктует необходимость углубленного изучения и разработки лечебно-диагностических стратегий с учетом факторов прогноза.

Научная новизна исследования, полученные результаты, выводы и рекомендации, сформулированных в диссертации

Диссертационное исследование Нечаевой А.С. посвящено актуальной проблеме современной нейроонкологии – улучшение результатов лечения взрослых пациентов с первичными супратенториальными нейробластомами и ганглионейробластомами. Для достижения поставленной цели диссертантом проведен тщательный и углубленный анализ отдаленных результатов терапии (безрецидивная и общая выживаемость пациентов) с оценкой клинических,

нейровизуализационных параметров, морфологических и молекулярно-генетических характеристик опухолей. Впервые на значительном объеме данных определены статистически значимые уровни экспрессии мРНК генов ERCC1, MGMT, TP53, PDGFR- α , VEGF, C-kit, β -tubulin III в нейробластомах и ганглионейробластомах супратенториальной локализации с оценкой их влияния на течение заболевания.

Полученные исследователем результаты указывают на ведущую роль в прогнозе заболевания морфологического типа опухоли: впервые доказано, что наличие в опухоли ганглионарных клеток достоверно ухудшает прогноз заболевания у взрослых пациентов. Автор обоснованно подчеркивает, что супратенториальные нейробластомы и ганглионейробластомы не могут быть классификационно объединены в одну таксономическую единицу; их следует воспринимать как самостоятельные опухоли с различным прогнозом заболевания и персонализированным подходом к комплексной терапии. Особое внимание Нечаева А.С. уделила сравнению морфологических и молекулярно-генетических характеристик двух типов опухоли. Выявлены основные факторы, влияющие на продолжительность жизни больных с нейробластомами и ганглионейробластомами: локализация опухоли и распространенность церебрального поражения, степень хирургической резекции, уровень экспрессии генов VEGF, C-kit, ERCC1.

Степень обоснованности научных положений, выводов, рекомендаций.

Научные положения, выводы, рекомендации базируются на уникальном, редко встречающемся во взрослом возрасте клиническом материале – проведен анализ комплексного обследования и лечения 31 пациента (15 больных с нейробластомой и 16 – с ганглионейробластомой). Все пациенты получили специализированное нейрохирургическое лечение и наблюдались специалистами нейроонкологического отделения «Российского научно-исследовательского нейрохирургического института им. проф. А.Л. Поленова» с 2010 по 2022 гг. Молекулярно-генетическое исследование опухолей проводилось в лаборатории отдела биологии опухолевого роста под

руководством член-корр. РАН, проф. Е.Н. Имянитова (ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России).

Достоверность полученных результатов, положений, выводов и практических рекомендаций, изложенных в диссертации, подтверждается строгой выборкой пациентов и применением соответствующих статистического анализа. Обусловленное редкостью встречаемости небольшое количество пациентов не позволяет исследователю с одинаковой степенью достоверности обосновывать сделанные выводы; автор подчеркивает необходимость дальнейшего всестороннего изучения на большем клиническом материале молекулярно-генетического профиля супратенториальных нейробластом и ганглионейробластом с анализом эффективности разных терапевтических подходов. Полученные в исследовании результаты сопоставлены с данными современной научной литературы, посвященной заявленной тематике.

Полнота изложения основных результатов диссертации в научной печати

По теме диссертационной исследования автором опубликовано 13 печатных работ, в том числе 3 статьи в рецензируемых научных журналах, рекомендованных перечнем ВАК Министерства высшего образования и науки РФ.

Основные этапы исследования и его результаты были представлены на зарубежных (22-м Конгресс Европейской ассоциации нейрохирургов 2022, Белград, Сербия) и отечественных научно-практических конференциях (XXIV Международная медико-биологическая научная конференция молодых исследователей «Фундаментальная наука и клиническая медицина. Человек и его здоровье», 2021, СПб; VI Всероссийский молодежный научный форум «Наука будущего – наука молодых», 2021, Москва; Алмазовский молодежный медицинский форум, 2022 и 2024, СПб; VI Конгресс «Молекулярные основы клинической медицины – возможное и реальное», 2022, СПб; Всероссийский нейрохирургический форум, 2022–2023, Москва; XX, XXI и XXII, XXIII

Всероссийская научно-практическая конференция «Поленовские чтения», 2021–2024, СПб).

Значимость для науки и практической деятельности полученных соискателем результатов

Применение предложенных автором тактики диагностики и лечения взрослых пациентов с супратенториальной нейробластомой и ганглионейробластомой, основанной на оценке распространенности опухолевого поражения и молекулярно-генетических особенностей новообразований, позволит позитивно повлиять на судьбу больных.

Структура и содержание работы

Диссертация написана в традиционном стиле, изложена на 148 страницах, иллюстрирована 27 таблицами и 48 рисунками, включая фотографии морфологических исследований. Работа состоит из введения, 4-х глав, заключения, выводов и практических рекомендаций. Список литературы содержит 169 источников, из которых 23 отечественных. В приложении представлены акты внедрения.

Поставленные задачи логично вытекают из цели диссертационной работы и полностью соответствуют использованным методам исследования и полученным результатам. Выводы сформулированы на основе полученных данных, подтвержденных статистической достоверностью. Практические рекомендации обоснованно базируются на результатах исследования. Тема диссертационного исследования соответствует заявленным специальностям 3.1.10. Нейрохирургия и 3.1.6. Онкология, лучевая терапия. Работа Нечаевой Анастасии Сергеевны является завершенным научно-квалификационным исследованием.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Результаты и практические рекомендации используются в клинической практике 4-го нейрохирургического отделения «РНХИ имени профессора А.Л. Поленова» (филиал ФГБУ «НМИЦ имени В.А. Алмазова»), ГБУЗ «Городская Мариинская больница», ГБУЗ «Городская больница № 26», материалы данной

диссертации включены в научную работу Научно-исследовательской лаборатории Нейроонкологии РНХИ имени профессора А.Л. Поленова – филиал ФГБУ «НМИЦ имени В.А. Алмазова».

Результаты исследования целесообразно использовать в работе нейрохирургических отделений, специализирующихся на хирургическом лечении опухолей центральной нервной системы, онкологических центров и диспансеров, занимающихся лучевой и лекарственной терапией пациентов со злокачественными опухолями головного мозга, а также в педагогической деятельности кафедр нейрохирургического, неврологического и онкологического профиля в рамках программ высшего и дополнительного образования.

Принципиальных замечаний по работе Нечаевой А.С. нет.

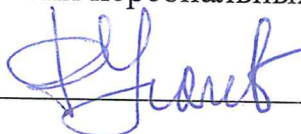
Заключение по присуждению ученой степени

Диссертационное исследование Нечаевой А.С. на тему «Супратенториальные нейробластомы и ганглионейробластомы у взрослых: клинические, морфологические, молекулярно-генетические особенности, тактика лечения», выполненное под руководством доктора медицинских наук, профессора Улитина Алексея Юрьевича и доктора медицинских наук, доцента Мацко Марины Витальевны, представленное к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.10. Нейрохирургия и 3.1.6. Онкология, лучевая терапия, является завершенной научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная задача нейроонкологии по улучшению результатов лечения взрослых пациентов с редкими эмбриональными опухолями центральной нервной системы (нейробластома и ганглионейробластома). По актуальности решаемых задач, объему проведенного исследования, новизне и практическому значению представленная диссертационная работа Нечаевой А.С. полностью соответствует критериям, установленным п. 9 Положения «О присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013 (с изменениями от

25.01.2024 г. № 62 «О внесении изменений в Положение о присуждении ученых степеней) и автор достоин присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.10. Нейрохирургия и 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.


Отзыв обсужден и утвержден на совместном заседании кафедры нейрохирургии и кафедры онкологии и паллиативной медицины имени академика А.И. Савицкого ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (протокол № 22 от 5 сентября 2024 г.)

Заведующий кафедрой нейрохирургии
ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России
Доктор медицинских наук (3.1.1. Нейрохирургия)
Профессор, академик РАН,
Даю согласие на обработку моих персональных данных



Усачев Дмитрий Юрьевич

Заведующая кафедрой онкологии и паллиативной медицины
имени академика А.И. Савицкого
ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России
Доктор медицинских наук (3.1.6. Онкология)
Профессор, академик РАН,
Даю согласие на обработку моих персональных данных



Поддубная Ирина Владимировна

Подписи д.м.н., профессора, академика РАН Усачева Дмитрия Юрьевича и д.м.н., профессора, академика РАН Поддубной Ирины Владимировны заверяю:

Ученый секретарь
ФГБОУ ДПО РМАНПО
Минздрава России,
д.м.н., профессор



Т.А. Чеботарева

Информация о лице, утвердившем отзыв ведущей организации

Карин Бадавиевич Мирзаев

Доктор медицинских наук, доцент

Основное место работы ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России

Проректор по научной работе и инновациям

Даю согласие на обработку моих персональных данных


_____ К.Б. Мирзаев

Подпись доктора медицинских наук, доцента К.Б. Мирзаева заверяю:

Ученый секретарь

ФГБОУ ДПО РМАНПО

Минздрава России,

д.м.н., профессор


_____ Т.А. Чеботарева

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

Тел.: +7(499)252-21-04 e-mail: rmaro@rmaro.ru