

Отзыв официального оппонента

доктора медицинских наук, профессора Тимура Ахмедовича Шароева на диссертационную работу Темного Александра Сергеевича на тему «Прогностическое значение клинических и молекулярно–биологических факторов при аденокортикальном раке у детей», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

Актуальность

На фоне успехов, достигнутых в лечении злокачественных опухолей у детей за последние десятилетия с возможностью излечения до 80-90% больных, выделяется аденокортикальный рак (АКР), который относится к наиболее неблагоприятным по прогнозу опухолям. При невозможности радикального удаления опухоли, 5- летняя общая выживаемость больных не превышает 10-20%. Редкая частота заболеваемости 0,2 на 1 миллион детей в год обусловила сложности в изучении этой формы злокачественных опухолей, разработки лечебных подходов. Несомненно, что данные по определению факторов, влияющих на прогноз заболевания, являются необходимым и чрезвычайно актуальным условием изменения перспектив лечения АКР. Остается множество нерешенных проблем таких как, стадирование пациентов с учетом и радиологических и биологических критериев, выбор оперативного доступа и объема операции, необходимость расширенной регионарной лимфодиссекции, длительность химиотерапии.

Таким образом, решение различных задач, направленных на улучшение результатов лечения детей больных АКР, учитывая клинические и молекулярно-биологические факторы, определяет своевременность и актуальность работы Темного А.С. «Прогностическое значение клинических и молекулярно–биологических факторов при аденокортикальном раке у детей».

Научная новизна

Научная новизна диссертационной работы Темного А.С. не вызывает сомнений. Впервые в РФ на достаточном клиническом материале автором представлены молекулярно-биологические и клинические факторы прогноза АКР, разработан алгоритм своевременной диагностики и адекватного лечения. Полученные данные обосновывают лечебные подходы, объем и характер хирургического лечения, послеоперационной химиотерапии, а молекулярно-генетические характеристики в перспективе будут определять применение новых лечебных опций – таргетную и иммунотерапию.

Достоверность полученных результатов, обоснованность выводов и практических рекомендаций

Диссертационная работа Темного А.С. основана на достаточном по объему клиническом материале, включающем в себя результаты лечения 38 пациентов. Представленный объем материала и его качество являются достаточными для решения поставленных задач, обеспечивают достоверность результатов исследования, сформулированных выводов. Статистическая обработка материала и расчеты показателей проведены с использованием статистического пакета SPSS Statistics — 23.0.

Высокий научно-профессиональный уровень проведения исследования и изложения полученных данных дает основание считать результаты, представленные исследователем, достоверными. Выполненная работа дает ответы на многие важные практические вопросы современного лечения АКР у детей.

Научно-практическая значимость и внедрение результатов исследования

Результаты, полученные в ходе исследования, позволили Темному А.С. сформулировать практические рекомендации.

Автором показана важность правильного распределения пациентов по стадиям. Четкий алгоритм предоперационного обследования, а так же критерии морфологической диагностики операционного материала, включающие

определение неблагоприятных факторов (выход опухоли за пределы псевдокапсулы, инвазия в соседние ткани и органы, венозная инвазия, поражение нижней полой вены), определение индекса Ki-67 и выявление мутаций TP-53, IGF-2, позволяет определять правильную стратегию в лечении, как на дооперационном этапе при планировании хирургического лечения, так и в послеоперационном лечении.

Убедительно показано, что хирургический метод является важнейшим этапом в лечении локализованного и местно-распространенного АКР у детей. Необходимо стремиться выполнить микроскопически радикальную резекцию первичной опухоли (R0). С этой целью при местно-распространенных опухолях допустимо проведение расширенного оперативного вмешательства, включающего региональную лимфодиссекцию и резекцию окружающих органов и тканей.

У пациентов с IV стадией АКР целесообразно проведение радикального хирургического вмешательства, однако планирование операции должно осуществляться с учетом риска развития послеоперационных осложнений, чтобы не допустить отсрочки начала химиотерапии. Необходимо предусмотреть длительное, не менее 8 курсов химиотерапии, лечение с учетом, переносимости и ответа на терапию.

Основные положения диссертационного исследования Темного А.С. были представлены на научных заседаниях, конгрессах и форумах по детской онкологии, в том числе с международным участием. Практические рекомендации внедрены в клиническую практику НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, в педагогическом процессе кафедры детской онкологии имени академика Л.А. Дурнова ФГБОУ ДПО «РМАНПО» Минздрава России.

Структура и содержание диссертации

Диссертационная работа изложена в традиционном виде на 111 страницах формата А4 и состоит из введения, четырех глав (обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты исследования, обсуждение результатов), выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы.

Указатель литературы включает 111 источников. Диссертация содержит 23 рисунка, 16 таблиц.

Во введении автор излагает общее состояние затронутой темы, определяет научную новизну, практическую значимость работы и положения, выносимые на защиту, обосновывая необходимость своих исследований.

Первая глава - обзор литературы подробно освещает вопросы эпидемиологии, особенности клинического проявления опухоли у детей. Подчеркивается сложность из-за редкости заболевания изучения различных аспектов АКР у детей. Очень важным и интересным разделом обзора являются приведенные данные по молекулярно-биологическим исследованиям, роли генетических перестроек в патогенезе АКР, их значение для диагностики и прогноза течения заболевания. Автор дает обзор различных современных методов диагностики АКР у детей, систем стадирования заболевания, подчеркивая, что к настоящему времени нет единой полноценной классификации АКР у детей для четкого определения прогностических групп и выбора лечебных подходов. Представляя различные лечебные подходы, автор также выделяет имеющиеся проблемы, требующие решения и обосновывающие предпринятое исследование.

Во второй главе представлены общая характеристика обследованных больных (38 пациентов), данный клинический материал явился самым крупным в России, основные методы их исследования, принципы статистической обработки полученных данных.

Адекватная современная статистическая обработка результатов исследования разных групп больных позволяет высказаться о достоверности полученных данных.

Третья глава «Результаты исследования» заключается в глубоком анализе данных 38 детей больных АКР.

Дана оценка влиянию на прогноз различных клинических и молекулярно-биологических факторов. Представлены данные проведенного однофакторного анализа. Выявлено статистически значимое влияние на 5-летнюю выживаемость стадии заболевания, массы первичной опухоли, радикальность удаления опухоли на основании отсутствия микроскопически определяемой опухоли в краях

резекции, уровень Ki67 ниже 15%, наличие IGF2 геномных аномалий, инвазия опухоли окружающих тканей, выход за пределы псевдокапсулы, числа проведенных послеоперационных циклов химиотерапии при IV стадии заболевания. Изучена роль лимфаденэктомии в сравниваемых группах больных с I-III стадиями и IV стадией АКР, развитие рецидива болезни, его характера и диссеминации АКР. В группе больных с IV стадией АКР анализируется токсичность проведенной после операции химиотерапии. В заключительной части главы автор представляет данные по изучению молекулярно-генетических факторов при АКР, представляющее собой новое научное направление, необходимое для дальнейшего изучения возможностей применения таргетной терапии.

В четвертой главе «Обсуждение результатов» автор лаконично представляет ключевые моменты каждого из разделов диссертации и подводит итоги своему научному исследованию. Заключение построено в соответствии с результатами исследований других глав.

Выводы и практические рекомендации четко сформулированы, обоснованы и логично вытекают из результатов собственных исследований автора и полностью отражают суть поставленных задач.

Основные данные проведенного исследования опубликованы в научной печати, доложены на научных конференциях

Принципиальных замечаний по диссертационной работе нет.

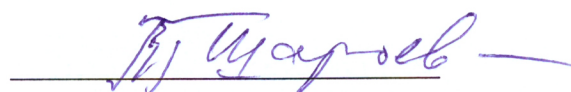
Заключение

Диссертационное исследование Темного Александра Сергеевича «Прогностическое значение клинических и молекулярно-биологических факторов при аденокарциноме надпочечников у детей» является законченной, самостоятельной научно-квалификационной работой, выполненной на высоком научном и методическом уровне с использованием современных методов исследования, в которой на основании выполненных автором исследований и разработок осуществлено решение актуальной научной задачи, имеющей важное значение для детской онкологии, - определения клинических и молекулярно-

биологических факторов, влияющих на прогноз течения АКР у детей, и позволяющих улучшить результаты лечения.

По своей актуальности, уровню и объему проведенных исследований, научной новизне полученных результатов и их практической значимости, способу решения поставленных задач диссертационная работа Темного А.С. полностью соответствует требованиям п.п. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013 г. (в редакции постановлений Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 г. № 335, от 20 марта 2021 года №426, от 11 сентября 2021 г. №1539), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения ему ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

Руководитель научно-организационного отдела
ГБУЗ «НПЦ спец. мед. помощи детям имени В.Ф. Войно-
Ясенецкого Департамента здравоохранения города Москвы,
доктор медицинских наук, профессор
Шароев Тимур Ахмедович



Подпись д.м.н., профессора, Шароева Т.А. заверяю
Заместитель директора по правовому обеспечению и кадровой политике
ГБУЗ «НПЦ спец. мед. помощи детям ДЗМ»
Полякова Евгения Константиновна

«15» мая 2023 г.



Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям имени В.Ф. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения города Москвы» 119620 г. Москва, ул. Авиаторов, дом 38 тел.: +7 (499) 730-98-29.
e-mail: timuronco@mail.ru