

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, заведующего хирургическим отделением №5 Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени С.С. Юдина Департамента здравоохранения города Москвы» Горина Давида Семеновича на диссертационную работу Евдокимовой Екатерины Вадимовны на тему «Клинико-морфологическая характеристика нейроэндокринных неоплазий высокой степени злокачественности», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия

Актуальность темы исследования

Диссертационное исследование Е.В. Евдокимовой посвящено актуальной и недостаточно изученной проблеме клинической онкологии — лечению пациентов новой подгруппы высокодифференцированных нейроэндокринных опухолей Grade 3 (НЭО G3). Выделение данной подгруппы в классификации ВОЗ 2017–2019 гг. сформировало значительные диагностические и терапевтические трудности, поскольку эти опухоли занимают промежуточное положение между индолентными НЭО G1/G2 и агрессивными нейроэндокринными карциномами. Это требует разработки принципиально новых подходов к лечению.

Несмотря на орфанный характер патологии, отмечается рост заболеваемости нейроэндокринными опухолями, при этом оптимальная стратегия лекарственной терапии НЭО G3 до настоящего времени окончательно не определена. Большинство данных основано на ретроспективных исследованиях с ограниченным числом пациентов, тогда как проспективные работы практически отсутствуют.

Особую значимость диссертационному исследованию придает изучение эффективности отечественного препарата аранозы, что открывает дополнительные возможности для терапии данной категории больных.

Таким образом, представленная работа является своевременной, актуальной и имеет существенное значение для клинической онкологии. Однако вызывает вопрос корректность названия диссертационной работы, которое не вполне соответствует сути проведенного исследования, заключающегося, по большей части, в оценке эффективности различных вариантов химиотерапевтического лечения, а не клинко-морфологическим особенностям НЭН G3.

Научная новизна

Диссертационная работа отличается высокой степенью научной новизны. Автором впервые в мире проведено проспективное исследование II фазы, включившее значительную когорту пациентов с НЭО G3 (n=100). Впервые в Российской Федерации: комплексно оценена экспрессия рецепторов соматостатина 2A и 5 подтипов, показано достоверное снижение их экспрессии по мере уменьшения степени дифференцировки опухоли, установлено прогностическое значение рецепторного статуса. Продемонстрировано, что наличие экспрессии РСС-2А ассоциировано с более благоприятными результатами лечения (медиана ВВП 10 мес. против 4 мес., $p=0,03$). Впервые в проспективном дизайне выполнено сравнительное исследование различных режимов химиотерапии (араноза, XELOX, ТемСАР, ЕР/ЕС), при котором показано преимущество монотерапии аранозой как наиболее эффективного и безопасного варианта лечения. Кроме того, обоснована возможность применения аналогов соматостатина у отобранной группы пациентов с благоприятными прогностическими характеристиками. Полученные результаты существенно дополняют существующие данные и имеют как научную, так и практическую значимость.

Обоснованность и достоверность полученных результатов, обоснованность выводов и практических рекомендаций

Достоверность и обоснованность результатов, представленных в диссертационной работе, не вызывают сомнений и обеспечиваются продуманным дизайном

исследования, достаточным объемом клинического материала и применением современных методов диагностики и статистической обработки данных. В исследование включено значительное число пациентов (192 человека, из них 100 с НЭО G3), что позволяет проводить корректный сравнительный анализ и формулировать обоснованные выводы. Используемые автором методы диагностики, включая иммуногистохимическое исследование и ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -DOTATATE, соответствуют современным требованиям и обеспечивают высокую точность оценки биологических характеристик опухоли. Эффективность лечения оценивалась в соответствии с международными критериями RECIST версии 1.1, а профиль токсичности — по шкале NCI CTCAE версии 5.0, что свидетельствует о соблюдении общепринятых стандартов проведения клинических исследований.

Статистическая обработка данных выполнена с применением адекватных методов, включая анализ выживаемости по Каплану–Мейеру, регрессионный анализ Кокса, логистическую регрессию, а также методы псевдорандомизации с использованием propensity score matching, что повышает достоверность полученных результатов и снижает влияние возможных систематических ошибок. Представленные результаты логично структурированы, последовательно изложены и сопровождаются корректной интерпретацией.

Выводы диссертации полностью соответствуют поставленным цели и задачам исследования, отражают основные полученные результаты и носят обоснованный характер. Практические рекомендации сформулированы четко, имеют клиническую направленность и основаны на полученных автором данных, что подтверждает их применимость в реальной клинической практике.

Структура и содержание диссертации / оценка содержания диссертации

Диссертационная работа изложена на 100 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, главы «Материалы и методы исследования», главы «Результаты исследования», заключения, выводов,

практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы, включающего 101 источник. Работа иллюстрирована 21 рисунком и 22 таблицами.

Во введении обоснована актуальность темы исследования, отражена степень ее разработанности, сформулированы цель и задачи, научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, положения, выносимые на защиту, а также представлены сведения об апробации результатов и публикациях автора.

Цель исследования сформулирована стандартно и направлена на улучшение результатов лечения пациентов с НЭН G3. Обращает на себя внимание некоторая неточность в формулировке задач. Задача 2: оценить связь с наличием рецепторов соматостатина при применении комбинированного лечения. Связь с каким конкретным параметром? В формулировке задачи 2 имеются стилистические неточности. Задача 5: каким именно способом оценивается безопасность применения различных схем лечения?

Первая глава, «обзор литературы», изложена на 16 страницах. В ней представлен анализ современных данных, посвященных эпидемиологии, классификации и клинико-морфологическим особенностям нейроэндокринных неоплазий. Подробно рассмотрены вопросы выделения подгруппы НЭО G3, особенности экспрессии рецепторов соматостатина, а также современные подходы к лекарственному лечению данной категории пациентов. Обзор литературы изобилует фактическими данными, в связи с чем несколько затруднено восприятие информации для читателя. Недостаточно внимания уделено особенностям клинических проявлений заболевания, а также хирургической составляющей лечения НЭН. Хотя это и не является основной проблемой диссертационного исследования, тем не менее, полностью исключать вопросы хирургического лечения не следует. Обзор подробно структурирован, однако наличие раздела «заключение» в данной главе не вполне уместно.

Во второй главе «Материалы и методы исследования» изложен дизайн проспективного исследования II фазы, критерии включения и исключения пациентов, характеристика обследуемых групп, методы морфологической и лучевой диагностики, а также используемые режимы лекарственной терапии. Описаны применяемые методы статистической обработки данных, что позволяет оценить корректность и достоверность полученных результатов. Глава изложена на 4 страницах и вполне могла бы быть дополнена более подробной характеристикой различных сравниваемых групп пациентов, что изложено в последующих главах. В критериях включения и исключения пациентов встречаются незначительные неточности в формулировках.

Третья глава «Результаты исследования» - основная глава диссертационного исследования - содержит всесторонний анализ клинических данных. Представлена характеристика пациентов, результаты оценки экспрессии рецепторов соматостатина, а также сравнительная эффективность различных режимов химиотерапии (араноза, XELOX, ТемСАР, EP/EC). Подробно проанализированы показатели частоты объективного ответа, контроля заболевания, выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости, а также профиль токсичности. Материал изложен последовательно, сопровождается наглядными таблицами и рисунками, статистическая обработка выполнена корректно. Обращает на себя внимание некоторая громоздкость таблиц, что затрудняет корректное восприятие изложенного материала и заставляет читателя возвращаться к ранее изложенным данным, в некоторых таблицах встречаются аббревиатуры на иностранном языке.

В разделе 3.4 автором проводится оценка эффективности терапии аналогами соматостатина пациентов с НЭО G3 и нейроэндокринной карциномой. Правомочно ли оценивать монотерапию при опухолях G3 и комбинированную терапию при карциномах? Заключение по разделу не вполне соответствует его названию.

В главе «результаты исследования» приведены характеристики различных сравниваемых групп. Само название этих разделов говорит о необходимости включения их в главу «материалы и методы исследования».

В каждом из разделов, посвященных оценке эффективности различных препаратов в лечении НЭН, автором делается заключение. Возможно, более корректно было бы сделать единое заключение на основе полученных данных. Не совсем понятным остаются критерии эффективности и критерии безопасности применения лекарственных препаратов. Таблица 18 является отражением основных результатов исследования, полученных автором. При этом автором приводится критерий p , но не уточняется к сравнительной оценке каких именно групп он относится.

Раздел 3.10.1 посвящен оценке влияния клинико-патоморфологических параметров на онкологические результаты. Не вполне ясно, для чего именно оценивалось влияние приведенных критериев и с какой целью оно проводилось.

В разделе «Заключение» автор обобщает полученные результаты, сопоставляет их с данными мировой литературы и формулирует основные положения исследования. Раздел изложен на 2 страницах.

Выводы и практические рекомендации четко сформулированы, логично вытекают из представленных результатов и имеют прикладное значение для клинической практики.

В целом диссертация написана хорошим научным языком, отличается логичностью изложения и целостностью структуры.

Научно-практическая значимость и внедрение результатов исследования (обязательно для докторской и прикладной диссертаций)

Работа имеет высокую практическую направленность. Разработанный автором алгоритм лечения пациентов с НЭО G3, а также полученные данные об эффективности аранозы уже внедрены в клинические рекомендации RUSSCO и проекты рекомендаций АОР и Минздрава России. Режим монотерапии аранозой может рассматриваться как перспективный вариант первой линии лечения данной категории пациентов.

Результаты работы внедрены в практическую деятельность ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина», а также в практическую работу онкологической службы Российской Федерации.

Критических замечаний к работе нет.

Заключение

Диссертационная работа Евдокимовой Екатерины Вадимовны на тему «Клинико-морфологическая характеристика нейроэндокринных неоплазий высокой степени злокачественности» является научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований решена актуальная научная задача — улучшение результатов лечения пациентов с высокодифференцированными нейроэндокринными опухолями G3 на основе оптимизации системной терапии, имеющая существенное значение для развития клинической онкологии.

Диссертационная работа соответствует требованиям пп. 9–14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013 г. (в действующей редакции), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее

автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

Официальный оппонент

доктор медицинских наук (3.1.9 – Хирургия,
3.1.6 – Онкология, лучевая терапия
в действующей номенклатуре),
заведующий хирургическим отделением №5
ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина ДЗМ»

Горин Давид Семенович

18.05.2026г.

Подпись д.м.н. Горина Д.С. **заверяю**

Начальник отдела кадров
ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина ДЗМ»



Спицына Анна Михайловна

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени С.С. Юдина Департамента здравоохранения города Москвы»
Адрес 115446, г. Москва, Коломенский проезд д.4, тел. +7(499)782-30-69
www.gkbyudina.ru, E-mail: gkb-yudina@zdrav.mos.ru