

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора заместителя генерального директора по хирургии федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации Рябова Андрея Борисовича на диссертационную работу Сагояна Гарика Барисовича на тему «Прогностическое значение клинико-морфологических и молекулярно-генетических факторов при нефробластоме у детей», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

Актуальность темы диссертации

Нефробластома - наиболее распространённая злокачественная опухоль почки в педиатрии, при этом на долю нефробластомы среди всех злокачественных новообразований детского возраста приходится 5–7% случаев. 75% детей заболевают нефробластомой в возрасте от 1 до 5 лет, чаще в возрасте 3 лет. Риск-адаптированный терапевтический подход продемонстрировал высокие показатели общей выживаемости, достигающие 90%. Тем не менее, результаты выживаемости у пациентов с рецидивом НБ остаются значительно ниже и составляют 40-80%. 20–33% всех пациентов с односторонней нефробластомой и до 74% с билатеральным поражением почек ассоциированы с синдромами предрасположенности к опухолевым заболеваниям, пороками развития и эпимутациями. И на сегодняшний день одной из важной задачей остается выделение прогностических факторов риска рецидива и интенсификация терапии. К значимым известным прогностическим факторам у пациентов с нефробластомой относят возраст старше 4 лет, объем опухоли ≥ 500 мл, гистологический тип нефробластомы и качественное и количественное

удаление лимфатических узлов. В диссертационной работе Сагояна Г. Б. помимо известных неблагоприятных прогностических факторов дополнительно изучено влияние молекулярно-генетических факторов при нефробластоме у детей на выживаемость.

Решение задач, направленных на определение клинических и молекулярно-биологических факторов, влияющих на прогноз нефробластомы у детей, определяет актуальность работы Сагояна Г.Б. «Прогностическое значение клинико-морфологических и молекулярно-генетических факторов при нефробластоме у детей».

Научная новизна

Научная новизна диссертационной работы Сагояна Г.Б. не вызывает сомнений. Впервые в Российской Федерации представлены клинико-морфологические и молекулярно-биологические факторы прогноза нефробластомы у детей, что, безусловно, будет способствовать улучшению результатов лечения этого заболевания. Полученные данные обосновывают необходимость выполнения молекулярно-генетических методов исследований с целью выявления герминальных мутаций и эпигенетических нарушений с целью своевременного выявления синдрома предрасположенности к опухолевым синдромам и интенсификации терапии у данных пациентов.

Обоснованность и достоверность полученных результатов, выводов и практических рекомендаций

Диссертационная работа Сагояна Г.Б. основана на удовлетворяющем всем критериям клиническом материале – 168 пациентов, она является самым крупным в России исследованием данной нозологии. Представленный клинический материал тщательно отработан и является

достаточным для решения поставленных задач, обеспечивает достоверные результаты представленного опыта.

Современный методологический и технический уровень проведения исследования и изложение полученных данных дает основание считать результаты достоверными. Выполненная работа имеет высокую научно-практическую значимость.

Научно-практическая значимость и внедрение результатов исследования

Автором показана прогностическая роль объема опухоли, локальной стадии и увеличения числа копий 1q у пациентов с нефробластомой, а также продемонстрирована высокая частота выявления синдромов предрасположенности к опухолевым заболеваниям в исследуемой когорте пациентов (24,4% в общей популяции пациентов и 79,3% у пациентов с билатеральным поражением почек).

Основные результаты диссертационного исследования Сагояна Гарика Барисовича были представлены на конгрессах и форумах по детской онкологии, конференциях, в том числе с международным участием. Результаты, полученные соискателем, успешно внедрены в учебную и практическую деятельность НИИ детской онкологии и гематологии им. академика РАМН Л.А. Дурнова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Структура и содержание диссертации

Диссертационная работа изложена в традиционном виде на 177 страницах машинописного текста и состоит из введения, трех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы. Литературный указатель

включает 133 источника. Диссертация иллюстрирована 58 рисунком и 34 таблицами.

Во введении представлена актуальность проблемы, цель исследования, для ее достижения обоснована необходимость решения поставленных в исследовании 4 задач, а также научная новизна и практическая значимость.

В главе «Обзор литературы» подробно освещает вопросы эпидемиологии, особенности клинического проявления нефробластомы. Большое место автор уделит роли генетических перестроек в патогенезе развития опухоли и их значению для диагностики и прогноза течения заболевания. Представлены основные вопросы, требующие решения и являющиеся предметом исследования автором в настоящей работе и в будущем.

В главе «Материалы и методы» описаны критерии включения и исключения пациентов, проходивших лекарственное и/или комбинированное лечение в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина с 2019 по 2024 годы. Проанализированы клинические данные 168 пациентов - пол, возраст пациентов на момент постановки диагноза, сроки появления первых симптомов заболевания, объем опухоли, латеральность опухолевого процесса, результаты инструментальных методов исследования, а также морфологические, молекулярно-генетические характеристики опухоли и молекулярно-генетические данные крови.

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

Глава «Результаты исследования» является ключевой и содержит результаты собственных исследований. Здесь дается подробная клинικο-морфологическая и молекулярно-генетическая характеристика пациентов.

Глава построена в представлении сведений от общего к частному. В ней подробно анализируются пациенты с нефробластомой с и без синдромов предрасположенности к опухолевым заболеваниям. В диссертационном исследовании представлены данные проведенного однофакторного анализа. Достоверное влияние на 5-летнюю выживаемость оказывали объем опухоли более 500 см³ и локальная стадия заболевания для пациентов с I, II, III стадиями, объём остаточной опухоли после неoadъювантной ПХТ более 500 см³ - для пациентов с IV стадией, а также увеличение числа копий 1q у пациентов с односторонней нефробластомой. Статистический анализ проведен и для таких факторов, как возраст, пол, наличие синдрома предрасположенности к опухолевым заболеваниям.

Отдельного упоминания требует выполненный автором глубокий анализ когорты пациентов с клиническими проявлениями синдрома Беквита-Видемана. Данная группа больных представляют сложность в диагностике, учитывая, что у пациентов, может быть, мозаичные формы синдрома Беквита-Видемана, характеризующийся более сглаженным фенотипом в сравнении с классической формой заболевания и труднее поддающийся диагностике. Автору удалось выполнить молекулярно-генетическое исследование пациентам с подозрением на синдром Беквита-Видемана методом MS-MLPA на трех биологических материалах (кровь, ткань опухоли, ткань почки и/или мочеточника без опухоли) и продемонстрировал высокую частоту выявляемости мозаичных форм синдрома Беквита-Видемана.

В «Заключении» автор подводит итог проведенного исследования, сопоставляя свои данные с имеющимися данными в зарубежной литературе и приходит к обоснованным выводам.

Выводы полностью вытекают из содержания работы и соответствуют поставленным задачам.

Практические рекомендации конкретны и обоснованы проведенным исследованием.

Диссертация выполнена и оформлена согласно требованиям, предъявляемым к диссертационным работам, и соответствует положениям и выводам диссертации.

Автореферат полностью отражает результаты, изложенные в диссертации.

Замечания

В целом, диссертационная работа Сагояна Гарика Барисовича заслуживает положительной оценки. Принципиальных замечаний к диссертационной работе нет.

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Сагояна Гарика Барисовича «Прогностическое значение клинико-морфологических и молекулярно-генетических факторов при нефробластоме у детей», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является самостоятельным, законченным научным исследованием, в котором содержится решение важной задачи в онкологии – определение клинико-морфологических и молекулярно-генетических факторов, влияющих на прогноз заболевания у детей с нефробластомой.

По актуальности, объему проведенных исследований, научной новизне, степени обоснованности выводов и практической значимости полученных результатов диссертационная работа соответствует всем требованиям пп. 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, от 26 октября 2023 г. №1786, от 25 января 2024 г. №62), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

Даю согласие на сбор, обработку, хранение и передачу персональных данных в диссертационный совет 21.1.032.01, созданного на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

Официальный оппонент

Заместитель генерального директора по хирургии

ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России

доктор медицинских наук, профессор

(3.1.6. Онкология, лучевая терапия в действующей номенклатуре)

Рябов Андрей Борисович

Подписи д.м.н., профессора Рябова А.Б. «заверяю»

Ученый секретарь

ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России

Кандидат биологических наук

Жарова Елена Петровна

«25» 08 2026 г.



Контактная информация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Адрес: 125284, г. Москва, ул. 2-й Боткинский проезд, д. 3

Тел. +7 (495) 1501122; mnioi@mail.ru, www.new.nmicr.ru