

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой онкологии медицинского института Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет» Орловой Рашиды Вахидовны 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

Диссертационная работа Евдокимовой Е.В. посвящена решению важной и до настоящего времени окончательно не решённой клинической задачи — оптимизации лечения пациентов с высокодифференцированными нейроэндокринными опухолями Grade 3 (НЭО G3).

Выделение данной подгруппы в классификации Всемирной организации здравоохранения (2017–2019 гг.) потребовало пересмотра существовавших терапевтических подходов, поскольку НЭО G3 по своему биологическому поведению занимают промежуточное положение между высокодифференцированными НЭО G1/G2 и низкодифференцированными нейроэндокринными карциномами.

Несмотря на орфанный характер патологии, отмечается рост заболеваемости нейроэндокринными неоплазиями, при этом единые стандарты лекарственной терапии для подгруппы НЭО G3 в настоящее время отсутствуют. Большинство имеющихся данных основано на ретроспективных наблюдениях, что определяет необходимость проведения проспективных исследований.

В этой связи представленная работа является актуальной, своевременной и имеет существенное значение для клинической онкологии.

Научная новизна

Автором выполнено проспективное исследование II фазы, включившее значительное число пациентов с НЭО G3, что представляет особую ценность с учетом редкости данной патологии.

В работе представлены новые данные, полученные на российской клинической выборке, в том числе:

- проведена оценка экспрессии рецепторов соматостатина 2A и 5 подтипов и установлена их распространённость;
- показана связь рецепторного статуса с показателями эффективности лечения, а так же эффективность добавления аналогов соматостатина у различных группах пациентов НЭН;
- выполнено сравнительное изучение различных режимов лекарственной терапии;
- продемонстрированы результаты применения аранозы как варианта системного лечения пациентов с НЭО G3.

Полученные результаты дополняют существующие представления о клинικο-морфологических особенностях и подходах к лечению данной категории пациентов.

Обоснованность и достоверность полученных результатов, обоснованность выводов и практических рекомендаций

Диссертационная работа выполнена на современном методическом уровне и базируется на анализе репрезентативного клинического материала. В исследование включено 192 пациента, включая 100 больных с НЭО G3, что позволяет проводить сравнительный анализ и формулировать обоснованные выводы. Использованные методы диагностики соответствуют современным требованиям клинической онкологии. Оценка эффективности лечения проводилась с применением критериев RECIST версии 1.1, а токсичность терапии — по шкале NCI CTCAE версии 5.0. Статистическая обработка данных выполнена с использованием современных методов анализа, включая оценку выживаемости и регрессионные модели, что

обеспечивает достоверность полученных результатов. Выводы диссертации соответствуют представленным данным, логично вытекают из проведенного анализа и отражают основные положения работы. Практические рекомендации сформулированы корректно, имеют клиническую направленность и могут быть использованы в практической деятельности.

Структура и содержание диссертации / оценка содержания диссертации

Диссертационная работа изложена на 100 страницах машинописного текста и включает введение, обзор литературы, главы «Материалы и методы исследования» и «Результаты исследования», заключение, выводы, практические рекомендации, список сокращений и список литературы, включающий 101 источник. Работа иллюстрирована 21 рисунком и 22 таблицами.

Во введении обоснована актуальность темы, определены цель и задачи исследования, отражены научная новизна и практическая значимость работы. В главе «Обзор литературы» представлен анализ современных данных по проблеме нейроэндокринных неоплазий, включая вопросы классификации, биологических особенностей и лечения, с акцентом на подгруппу НЭО G3.

Глава «Материалы и методы» содержит подробное описание дизайна исследования, характеристику пациентов, методы диагностики и подходы к лечению, а также используемые методы статистической обработки данных.

В главе «Результаты исследования» представлены собственные данные автора, включая анализ экспрессии рецепторов соматостатина и оценку эффективности различных режимов терапии. Материал изложен последовательно, с использованием таблиц и иллюстраций. Стоит отметить, что порядок описания результатов соответствует поставленным задачам.

В заключении обобщены полученные результаты и проведено их сопоставление с данными литературы. Выводы и практические рекомендации логично вытекают из содержания работы. Резюмируя, можно заключить, что представленная диссертация является завершенным научным трудом.

В целом диссертация написана последовательным научным языком, структурирована и оформлена в соответствии с предъявляемыми требованиями.

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

Диссертационная работа имеет выраженную научно-практическую направленность и представляет интерес для клинической онкологии.

Полученные автором данные позволяют расширить представления о клинико-морфологических особенностях нейроэндокринных неоплазий высокой степени злокачественности, в том числе подгруппы НЭО G3, и уточнить подходы к выбору системной лекарственной терапии у данной категории пациентов. Проведённый сравнительный анализ эффективности различных режимов лечения способствует более обоснованному выбору терапевтической тактики с учётом биологических характеристик опухоли.

Результаты исследования демонстрируют клиническую значимость оценки рецепторного статуса, что может быть использовано при стратификации пациентов и индивидуализации лечения. Представленные данные о применении различных схем лекарственной терапии, включая аранозу и аналоги соматостатина, дополняют существующие клинические подходы и расширяют возможности ведения больных с НЭО G3.

Практическая ценность работы заключается в возможности использования полученных результатов при разработке и совершенствовании клинических рекомендаций, а также в повседневной практике врачей-онкологов. Результаты диссертационного исследования внедрены в клиническую практику специализированных онкологических учреждений и могут быть рекомендованы для дальнейшего применения в системе оказания онкологической помощи.

Замечания. Принципиальных замечаний нет.

Вопросы

1. Были ли пациенты в изученных группах, подвергшиеся циторедуктивным операциям? Если были, то какой наиболее оптимальный режим лекарственной терапии приводил к резектабельности метастазов? Какой вклад вносила циторедуктивная операция в показатель общей выживаемости?
2. Более половины больных с НЭО G2 и G3 (57,8% и 51%, соответственно) имели карциноидный синдром. Какая схема лекарственной терапии наиболее эффективно влияла на его купирование и в какие сроки?
3. Какой алгоритм тактики лечения вы бы могли предложить при прогрессировании на первой линии «не аранозной схемы»?
4. Какой процент ЧОО можно ожидать использования аранозы во второй линии?
5. Чем вы объясните разницу в статистической достоверности частоты объективного ответа изученных схем лекарственной терапии, представленную в таблице 18 ($p=0,05$) и в таблице 20 ($p=0,009$) при равных значениях эффекта?

Заключение

Диссертационная работа Евдокимовой Екатерины Вадимовны на тему «Клинико-морфологическая характеристика нейроэндокринных неоплазий высокой степени злокачественности» является завершённой, самостоятельно выполненной научно-квалификационной работой, в которой на основании проведённых автором исследований решена актуальная для онкологии научная задача, направленная на совершенствование подходов к лечению пациентов с высокодифференцированными нейроэндокринными опухолями G3.

Полученные результаты обладают научной новизной и практической значимостью, расширяют существующие представления о клинико-морфологических особенностях данной категории опухолей, а также дополняют современные подходы к их лекарственному лечению. Диссертация выполнена на

