

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, заведующего отделением онкоурологии федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации Носова Александра Константиновича 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 диссертационной работы

Диссертационная работа Сагояна Г. Б. посвящена изучению прогностической значимости клинико-морфологических и молекулярно-генетических факторов при нефробластоме у детей. Актуальность темы обусловлена тем, что Нефробластома является наиболее распространённой злокачественной опухолью 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. Несмотря на успехи в лечении, биологическая гетерогенность опухоли, риск рецидива и вариабельность ответа на терапию сохраняют высокую научную и практическую значимость проблемы. Современные протоколы лечения основаны на стратификации групп риска. С внедрением методов молекулярно-генетической диагностики появляются новые знания о биомаркёрах, что помогает глубже понять патогенез заболевания и совершенствовать стратификацию пациентов по группам риска. В этом

контексте исследование, анализирующее комплекс клинических, морфологических, герминальных, соматических и эпигенетических нарушений, является своевременным и востребованным. Особую ценность работе придаёт анализ данных российских пациентов, проходивших лечение в федеральном центре по современному международному протоколу Umbrella SIOP-RTSG 2016. Это позволяет рассматривать диссертацию не только как научное исследование, но и как значимый вклад в развитие отечественной детской онкологии и медицинской генетики.

Научная новизна

Впервые в Российской Федерации на репрезентативной когорте пациентов с нефробластомой определена прогностическая значимость клинических характеристик (возраст, стадия заболевания, гистологический подтип, объем опухоли, увеличение числа копий 1q), а также проведен анализ молекулярно-генетических изменений и определена частоты встречаемости синдромов предрасположенности к опухолевым заболеваниям на изучаемой когорте пациентов.

Обоснованность и достоверность полученных результатов, выводов и практических рекомендаций

Данные диссертационной работы Сагояна Гарика Барисовича основаны на ретроспективном материале 168 пациентов с унилатеральной, метастатической стадиями нефробластомы и с билатеральным поражением почек, проходивших лекарственное и/или комбинированное лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России с 2019 по 2024 годы. Результаты, приведенные в диссертационной работе, достоверны благодаря большому числу включенных пациентов для подобной нозологии, использованию современных режимов ХТ,

централизации пациентов в референсном центре по лечению опухолей почек у детей, а также применению современных методик статистического анализа полученных данных. Сформулированные в диссертации выводы, положения и рекомендации аргументированы и логично вытекают из системного анализа результатов выполненной работы. Полученные автором результаты исследования лягут в основу лечения больных с нефробластомой неблагоприятного прогноза.

Научно-практическая значимость и внедрение результатов исследования

В диссертации автором показана высокая частота выявления синдромов предрасположенности к опухолевым заболеваниям в исследуемой когорте пациентов, в частности у пациентов с билатеральным поражением почек выявляемость достигла 79,3%, зависимость клинικο-возрастных характеристик пациентов с наследственными формами заболевания и продемонстрирована прогностическая роль объема опухоли, локальной стадии и увеличения числа копий 1q.

Основные положения диссертационного исследования Сагояна Гарика Барисовича были представлены и обсуждены на всероссийских и международных научных конференциях, включая 52-й Международный конгресс общества детских онкологов (SIOP, 2020), онлайн, 14-17 октября 2020 г.; 53-й Международный конгресс общества детских онкологов (SIOP, 2021), онлайн, 21-23 октября 2021 г.; VI Международный форум онкологии и радиотерапии For Life (г. Москва, 20 сентября 2022 г.); III объединенный Конгресс НОДГО и РОДО «Актуальные проблемы и перспективы развития детской онкологии и гематологии в Российской Федерации – 2022» (г. Москва, 24-26 ноября 2022 г.); 15-ю Азиатскую конференцию Международного общества детской онкологии (SIOP Asia, 2023, XV

Congress) (г. Ереван, Армения, 18-21 мая 2023 г.); Российский конгресс «Детская онкология, гематология и иммунология XXI века: от науки к практике», ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России (г. Москва, 1-3 июня 2023 г.); 17-ю Азиатскую конференцию Международного общества детской онкологии (SIOP Asia, 2025, XVII Congress) (г. Эр-Рияд, Саудовская Аравия, 12-15 апреля 2025 г.); IX Международный форум онкологии и радиотерапии For Life (г. Москва, 15-19 сентября 2025 г.).

По теме диссертации опубликовано 2 работы в рецензируемых журналах, включенных ВАК Минобрнауки России в список изданий, рекомендуемых для опубликования основных научных результатов диссертации на соискание ученой степени кандидата наук.

Результаты, полученные соискателем, успешно внедрены в учебную и практическую деятельность ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Структура и содержание диссертации

Диссертационная работа оформлена в традиционном стиле на 177 страницах машинописного текста, включает следующие разделы: введение, три главы, заключение, выводы, практические рекомендации, список сокращений и условных обозначений, список литературы, включающий 133 источника, среди которых 6 отечественных и 127 зарубежных. Диссертация иллюстрирована 58 рисунком и 34 таблицами.

Во введении обоснованы актуальность работы, степень научной разработанности темы, цель и задачи исследования, научная новизна, теоретическая, практическая значимости работы и внедрение результатов, методология и методы исследования, положения, выносимые на защиту,

степень достоверности и апробация результатов, публикации по теме диссертации, объем и структура диссертации, личный вклад автора.

В первой главе «Обзор литературы» четко изложены современные сведения по эпидемиологии заболевания, современные критерии и методы диагностики синдромов предрасположенности к опухолевым заболеваниям, а также изложены известные прогностические факторы у пациентов с нефробластомой, в полной мере отражающие состояние проблемы и целесообразность выполнения диссертационного исследования. Диссертант ориентируется в литературных источниках, глубоко погружен в проблему, детально анализирует каждый литературный источник в сопоставлении с данными других исследователей, которые приведены в разделе «Список литературы». Особое внимание уделено публикациям, оценивающим прогностическую роль возраста, стадии заболевания, гистологического подтипа, объема опухоли, молекулярно-генетических событий. Обзор литературы состоит из 7 разделов, четко структурирован.

Во второй главе «Материалы и методы» описаны критерии включения и исключения пациентов, проходивших лекарственное и/или комбинированное лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» с 2019 по 2024 годы.

При выполнении исследования использовались клинические данные (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. Перечислены режимы лекарственной терапии, полученные пациентами за указанный период времени. Представлены задачи диссертационной работы. Статистическая

обработка выполнена с помощью адекватных, современных алгоритмов, включая метод Kaplan-Meier для оценки выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости.

Третья глава «Результаты исследования» содержит последовательный анализ полученных данных. Автор подробно характеризует исследуемые группы пациентов, оценивает молекулярно-генетические характеристики опухолей, а также герминальные мутации и эпигенетические изменения у пациентов с синдромом предрасположенности к опухолевым заболеваниям.

Изучены факторы, влияющие на БСВ при проведении первой линии терапии, так выявлено, что независимыми прогностическими факторами, определяющими БСВ при нефробластоме являются объём первичной опухоли $\geq 500 \text{ см}^3$ и локальная стадия заболевания (для пациентов с I, II, III стадиями), объём остаточной опухоли после неoadъювантной ПХТ $\geq 500 \text{ см}^3$ (для пациентов с IV стадией), а также увеличение числа копий 1q у пациентов с односторонней нефробластомой. А также продемонстрирована высокая частота выявляемости синдромов предрасположенности к опухолевым заболеваниям при нефробластоме в изучаемой когорте пациентов (24,4% в общей популяции и 79,3% среди пациентов с билатеральным поражением почек).

В четвертой главе «Заключение» кратко отражены основные результаты проведенной научно-исследовательской работы. Выводы отражают основные результаты диссертационной работы. Выводы и практические рекомендации четко сформулированы, обоснованы, логично вытекают из результатов собственных исследований, изложенными в других главах. Диссертация выполнена и оформлена согласно требованиям, предъявляемым к диссертационным работам, и соответствует положениям и выводам диссертации. По материалам диссертации опубликованы 2

печатные работы в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для публикации основных результатов диссертационных исследований на соискание ученой степени кандидата наук.

Автореферат полностью отражает результаты, изложенные в диссертации.

Замечания и вопросы:

Принципиальных замечаний, по существу, выполненной работы нет.

В рамках научной дискуссии соискателю предлагается ответить на вопрос:

1. В чем Вы видите перспективы использования маркера неблагоприятного прогноза увеличение числа копий 1q у пациентов с нефробластомой при стратификации на группы риска?

Заключение

Диссертационная работа Сагояна Гарика Барисовича на тему «Прогностическое значение клинико-морфологических и молекулярно-генетических факторов при нефробластоме у детей», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является законченной, самостоятельно выполненной на высоком научном и методическом уровне работой с использованием современных методов исследования.

В диссертации решена актуальная научная задача – определение клинических и молекулярно-биологических факторов, влияющих на прогноз нефробластомы у детей, учет которых позволит улучшить результаты лечения, имеющая важное значение для развития онкологии.

По своей актуальности, уровню и объему проведенных исследований, научной новизне полученных результатов и их практической значимости, способу решения поставленных задач диссертационная работа Сагояна Г.Б.

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

заведующий отделением онкоурологии, старший научный сотрудник
научного отделения онкологии и урологии

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России

доктор медицинских наук

(3.1.6. Онкология, лучевая терапия в действующей номенклатуре)

Носов Александр Константинович

«20» 08 2026 г.

Подпись д.м.н. Носова А.К. «заверяю»

Ученый секретарь

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России

Доктор медицинских наук

Иванцов Александр Олегович

Контактная информация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Адрес: 197758, г. Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д.68.

8-812-439-95-55, e-mail: center.petrova@niioncologii.ru, www.niioncologii.ru

