

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора Шароева Тимура Ахмедовича на диссертационную работу Андреевой Натальи Александровны «Молекулярно-генетические основы клинической гетерогенности нейробластомы», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.6 – Онкология, лучевая терапия; 3.1.21 – Педиатрия

Актуальность темы исследования

Нейробластома (НБ) является самой частой экстракраниальной солидной опухолью у детей, которая происходит из незрелых клеток-предшественников симпатической нервной системы. В структуре детских опухолей НБ занимает 3 место, уступая гемобластомам и новообразованиям центральной нервной системы. При этом актуальность темы исследования подчеркивается не только частотой встречаемости, но и тем, что НБ клинически и биологически является крайне гетерогенной опухолью. В одних случаях злокачественные варианты (нейробластома, ганглионейробластома) могут созреть до доброкачественного варианта опухоли симпатической нервной системы – ганглионейромы. В некоторых случаях новообразование может подвергнуться спонтанной регрессии. В других случаях НБ может протекать крайне агрессивно несмотря на проводимую интенсивную специфическую терапию.

За последние десятилетия, несмотря на интенсивное лечение пациентов группы высокого риска, улучшения прогноза не достигнуто, что также является актуальной причиной изучения генетических характеристик опухоли. Внутри группы пациентов высокого риска можно выделить подгруппу, у которой прогноз оказывается наихудшим (5-летняя бессобытийная выживаемость < 10%) и прогрессия заболевания возникает при проведении первой линии терапии, либо сразу же после окончания

интенсивной фазы лечения. Наличие этого факта обосновывает выработку критериев для стратификации пациентов в группу очень высокого риска и разработку новых подходов к терапии.

На данном этапе на течение и прогноз опухоли предполагается влияние многих генетических факторов, таких, как различные сегментарные хромосомные аномалии, абберрации в различных генах, метилирование генов, эпигенетические факторы, а также микроокружения опухоли. Кроме того, для изучения молекулярно-генетического обоснования рецидивов опухоли ведутся генетические исследования ткани НБ в дебюте заболевания и в рецидиве. Следует отметить, что для НБ не выявлены рекуррентные генетические изменения, что затрудняет определение прогностической роли выявляемых дефектов, однако, в ходе исследований могут быть обнаружены потенциальные терапевтические мишени.

Таким образом, изучение молекулярно-генетических особенностей НБ является крайне актуальной проблемой, как для понимания биологии опухоли, так и для проведения персонализированной терапии в целях улучшения продолжительности и качества жизни пациентов.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Степень обоснованности научных положений, выводов и практических рекомендаций обеспечена объемом и репрезентативностью выборки исследования, структурированным подходом, а также применением корректной статистической обработки. Автором обоснована необходимость проведения углубленного молекулярно-генетического исследования для отдельных групп пациентов, наглядно показана необходимость проведения молекулярно-генетического исследования в рецидиве и прогрессии заболевания, определены потенциальные пути интенсификации терапии для пациентов с неблагоприятным прогнозом.

На защиту вынесены пять положений, которые соответствуют поставленной цели и задачам исследования и позволяют обозначить место и роль молекулярно-генетических исследований при идентификации генетически-детерминированной НБ, определить факторы неблагоприятного течения заболевания. Полученные в ходе исследования результаты подробно отражены в тексте, таблицах и графических материалах диссертации. Выводы диссертационного исследования имеют несомненное научное и практическое значение.

Материалы диссертации были представлены на различных российских и международных научно-практических конференциях. По теме диссертации опубликовано 7 печатных работ, в том числе 4 статьи в журналах, входящих в перечень ВАК.

Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций

В диссертационной работе Андреевой Н.А. подробно описаны существующие прогностические молекулярно-генетические изменения, применяемые в клинической практике. На основании анализа литературных данных и собственных исследований выделены прогностические маркеры, за счет которых могут быть расширены существующие системы стратификации.

Впервые в рамках одного исследования представлены результаты анализа молекулярно-генетических характеристик клинических групп НБ, представляющих наибольший практический интерес и выделены группы пациентов, для которых рекомендована дополнительная молекулярно-генетическая диагностика с целью определения прогноза заболевания и определения терапевтических опций. Кроме того, изучен характер изменений генетического профиля при развитии рецидива или прогрессии заболевания, что позволило установить значительную временную генетическую вариативность и обосновать значимость исследования материала в рецидиве опухоли для принятия терапевтических решений.

Научные положения, сформулированные автором в диссертационной работе, основаны на анализе значительного количества материала, полученного от 202 пациентов, и различных методов молекулярно-генетического исследования (высокопроизводительное секвенирование, метод мультиплексной амплификации лигированных зондов и метод обратной транскрипции и полимеразной цепной реакции). Немалым является и объем редких форм НБ, таких как семейные и наследственные случаи, мультифокальные формы заболевания и опухоли с наличием парных образцов опухоли (в дебюте заболевания и при развитии рецидива/прогрессии), собранных за десятилетний период.

Обработка полученных результатов проведена с использованием современных методов статистического анализа и корректным их выбором в соответствии с решаемыми задачами.

Проведение молекулярно-генетического исследования позволяет выделить не только пациентов с генетическими синдромами, требующими более тщательного наблюдения за сиблингами и членами семьи, но и выявить мишени для назначения молекулярно-направленной терапии пациентам с исходно неблагоприятным прогнозом (пациенты группы высокого риска) или пациентам с развитием рецидива или прогрессии заболевания. На основании проведенных исследований показано, что ввиду крайне различного молекулярно-генетического профиля в дебюте заболевания и в рецидиве/прогрессии, может быть рекомендовано проведение биопсии образования в момент констатации неблагоприятного события для возможности интенсификации лечения.

Оценка содержания диссертации и общая характеристика работы

Работа построена по традиционному принципу, оформление и последовательность изложения материала отвечают требованиям ВАК. Диссертация изложена на 171 печатных страницах формата А4 и состоит из «Введения», трех глав («Обзор литературы», «Материалы и методы»,

«Результаты»), «Заключения», «Выводов», «Практических рекомендаций», «Списка литературы». Библиографический указатель содержит 7 отечественных и 180 зарубежных источников. Работа иллюстрирована 26 рисунками и 42 таблицами.

Во введении обосновывается актуальность исследования, указаны цели, задачи, научная новизна и практическая значимость работы. Представлена информация о соответствии диссертационного исследования паспортам специальностей, указаны сведения о личном вкладе автора и публикациях основных результатов исследования.

Глава первая «Обзор литературы» состоит из 8 разделов.

В первом разделе главы описаны эпидемиологические и клинические характеристики НБ, где подчеркивается насколько изучаемая опухоль может быть гетерогенной и обосновывается необходимость изучения данной гетерогенности.

Во втором разделе первой главы представлены фундаментальные знания о патогенезе НБ, а именно об эмбриогенезе и факторах, влияющих на развитие НБ. В данном разделе становится понятным крайне сложные механизмы развития НБ.

В третьем разделе описываются изучаемые генетические драйверы НБ на пациентах с генетической предрасположенностью, однако, ввиду крайне ограниченного количества пациентов с генетической предрасположенностью и небольшой их популяции в общей когорте пациентов с НБ, подчеркивается необходимость экстраполяции полученных результатов на спорадические случаи.

В четвертом разделе охарактеризованы спорадические случаи в формате изучения генетических драйверов, однако, имеющиеся в литературе данные не позволяют однозначно выделить единый генетический механизм развития НБ. Тем не менее, обнаружено, что выявленные молекулярно-генетические изменения могут быть прогностически значимыми в ряде случаев.

В пятом разделе описывается группа пациентов с мультифокальной НБ. Приводятся общие данные, имеющиеся в литературе на данный момент, а также генетическая характеристика пациентов с данной формой заболевания.

В шестом разделе первой главы приведены молекулярно-генетические факторы, встречающиеся у пациентов с потенциально неблагоприятным прогнозом. Описывается множество работ, проводивших исследования на различных группах НБ, где выявлялась корреляция генетических факторов с прогнозом. Подчеркивается крайне разнообразный спектр изменений, трактованные как неблагоприятные прогностические маркеры, а также ограниченное число описанных в литературе исследований.

В седьмом разделе характеризуется генетическая гетерогенность, присущая НБ. Подробно описываются виды генетической гетерогенности и обсуждаются их эволюционные механизмы.

Восьмой раздел первой главы касается современных подходов к терапии НБ, где подробно перечислены возможности молекулярно-генетической терапии, существующие на данный момент.

Во второй главе «Материалы и методы» представлены методология, материалы и условия проведения исследований, что соответствует современному методическому научному уровню. Автором описаны критерии включения пациентов в исследование, представлено разделение пациентов по изучаемым группам, приведены методы, использованные для анализа молекулярно-генетических изменений, представлены основные характеристики выборки и принципы терапии данных пациентов. Также описаны статистические методы анализа и введены основные понятия, использованные для описания результатов.

В третьей главе представлены результаты собственных исследований, имеющие достаточный объем клинических и лабораторно-инструментальных данных. Результаты работы подробно описаны и хорошо иллюстрированы в виде таблиц и рисунков. Последовательно описаны клинические и молекулярно-генетические особенности в изучаемых группах. Автором

уделено особое внимание на сравнение парных образцов, а также приведен подробный анализ эволюции молекулярно-генетического профиля на данных образцах с разносторонним изучением их характеристик. Следует отметить, что результаты исследования получены и описаны в соответствии с основными позициями доказательной медицины с соблюдением условий применения статистических критериев, что повышает научно-практическую значимость работы.

В разделе «Заключение» автор обобщает все полученные в ходе исследования результаты и проводит их сравнительную оценку с результатами других исследовательских групп, что является важным при представлении результатов любого научного исследования. Практические рекомендации, сформулированные в работе, носят прикладной характер и помогут врачам-детским онкологам правильно проводить диагностический и терапевтический этапы у пациентов с НБ, в соответствии с современными подходами, а также помогут врачам-педиатрам в наблюдении за пациентами с НБ, в особенности за группой пациентов с онкологической предрасположенностью к опухолевым заболеваниям.

Содержание автореферата.

Автореферат полностью соответствует установленным требованиям и в полной мере отражает содержание работы.

Значимость результатов работы для науки и практики

Результаты исследования демонстрируют важность определения генетических особенностей НБ, как для выявления синдромов предрасположенности к опухолевым заболеваниям, так и для обнаружения дополнительных молекулярно-генетических прогностических маркеров и потенциальных мишеней для молекулярно-направленной терапии у пациентов с НБ.

При всей полноте изложения, в ходе прочтения диссертации у меня возникли вопросы, которые не умаляют достоинства работы:

1. Какой опухолевый материал целесообразно использовать для генетического исследования у пациентов с костно-мозговым рецидивом?
2. Вы описывается наличие у пациентов в ткани опухоли не только aberrаций *ALK*, но и других мишеней для таргетной терапии. Есть ли опыт по назначению других молекулярно-направленных препаратов пациентам с нейробластомой?

Заключение

Диссертационная работа Андреевой Натальи Александровны «Молекулярно-генетические основы клинической гетерогенности нейробластомы», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.6 – Онкология, лучевая терапия; 3.1.21 – Педиатрия, является законченной и самостоятельной научно-квалификационной работой, в которой решены актуальные научные задачи: определены дополнительные маркеры для прогнозирования неблагоприятных событий у пациентов с НБ, а также продемонстрированы возможности молекулярно-направленной терапии пациентов с неблагоприятным прогнозом. Кроме того, в ходе работы выделены синдромы предрасположенности к опухолевым заболеваниям, при которых встречается нейробластома, что необходимо иметь ввиду при наблюдении за пациентами и их семьями. Все вышесказанное несомненно является значимым как для детской онкологии, так и для педиатрии.

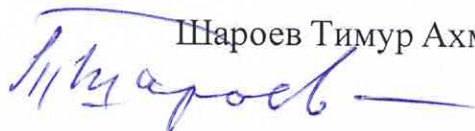
По актуальности, научной и практической значимости, объему проведенных исследований, объему публикаций исследований в рецензируемых изданиях и личному вкладу автора диссертационная работа Андреевой Н.А. соответствует требованиям п.9, п.10, п.11, п.12, п.13, п.14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ №842 от 24.09.13 г. (со всеми изменениями

и дополнениям в последующих редакциях), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор Андреева Наталья Александровна заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.6 – Онкология, лучевая терапия; 3.1.21 – Педиатрия.

Официальный оппонент:

доктор медицинских наук, профессор,
руководитель научного отдела НПЦ
специализированной медицинской помощи
детям имени В.Ф. Войно-Ясенецкого

Шароев Тимур Ахмедович



Почтовый адрес места работы: 119620, Российская Федерация, г. Москва,
ул. Авиаторов, 38

Сайт учреждения: <http://www.nrcmed.ru/>

Телефон: +7 (499)-730-98-29

Подпись профессора Шароева Т.А. подтверждаю:
Заместитель директора по правовому обеспечению
и кадровой политике НПЦ
специализированной медицинской помощи
детям имени В.Ф. Войно-Ясенецкого

Полякова Е.К.

«15» ноября 2023 г.



СВЕДЕНИЯ

об официальном оппоненте

по защите Диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук Андреевой Натальи Александровны на тему «Молекулярно-генетические основы клинической гетерогенности нейробластомы», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.6 – Онкология, лучевая терапия, 3.1.21 – Педиатрия

№	Ф.И.О.	Год рождения, гражданство	Место основной работы (с указанием организации, министерства, ведомства, города, должности)	Ученая степень (с указанием шифра специальности, по которой защищена диссертация)	Ученое звание (по специальности или по кафедре)	Шифр специальности и отрасли науки	Основные работы
1.	Шароев Тимур Ахмедович	1951, Российская Федерация	Руководитель научного отдела НИЦ специализированной медицинской помощи детям имени В.Ф. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения города Москвы; профессор кафедры детской онкологии им. академика Л.А. Дурнова ФГБОУ ДПО «РМАНПО» МЗ	Доктор медицинских наук Докторская диссертация защищена по специальности 14.00.14 – Онкология	Профессор	3.1.6 – Онкология, лучевая терапия 3.1.21 – Педиатрия	1. Т.В. Постникова, Н.М. Иванова, Т.А. Шароев , Ю.А. Нестерова, О.Б. Полупкинина, К.Ф. Савлаев, Д.К. Нишинов, М.А. Рохоев, А.В. Петриченко, А.В. Корнеева, Ю.Л. Ишутина, Л.Д. Ворона, О.В. Климчук. Комплексный подход в диагностике и лечении солидных злокачественных опухолей у детей первого года жизни // Российский журнал детской

		<p>РФ; профессор кафедры педиатрии ФУВ ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского»</p>			<p>Гематологии и онкологии. – 2019. – Т. 6. – № S1. – С. 110. 2. А.А. Очкуренко, А.В. Петриченко, П.А. Романов, Т.А. Шароев, Н.М. Иванова, О.А. Тиганова. Современные возможности и трудности диагностики костных сарком у детей // Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. – 2020. – Т. 99. – № 4. – С. 56-62. – DOI 10.24110/0031-403X-2020-99-4-56-62. 3. К.Ф. Савлаев, А.В. Петриченко, Д.К. Нишинов, Н.М. Иванова, Т.А. Шароев. Остеосаркома III пястной кости у девочки 13 лет (клиническое наблюдение) // Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. – 2020. – Т. 10. – № 4. – С. 445-451. 4. К.Ф. Савлаев, А.В. Петриченко, Е.А. Букреева, И.А. Шавырин, Т.А. Шароев, Н.М. Иванова. Органосохраняющее лечение</p>
--	--	----------------------------------------------------------------------------------------------------	--	--	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Не являюсь членом экспертного совета ВАК.
На обработку персональных данных согласен.

Доктор медицинских наук, профессор, руководитель научного отдела ГБУЗ «НПЦ
специализированной медицинской помощи детям имени В.Ф. Войно-Ясенецкого
департамента здравоохранения города Москвы»;

профессор кафедры детской онкологии им. Академика Л.А. Дурнова
ФГБОУ ДПО «РМАНПО» МЗ РФ;

профессор кафедры педиатрии ФУВ ГБУЗ МО
«МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского»

Шаров Тимур Ахмедович

Подпись д.м.н., профессора Шароева Тимура Ахмедовича удостоверяю
Начальник отдела кадров



Попова Елена Николаевна

30 августа 2023г.