

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук,
профессора Можаяева Станислава Васильевича на диссертационное исследование
Луцука Романа Александровича «Повторные операции при продолженном росте
злокачественных глиом: показания, функциональные результаты и исходы»,
представленное на соискание учёной степени кандидата медицинских наук
Специальность 14.01.18 – нейрохирургия

Актуальность проблемы

Научное исследование Луцука Романа Александровича посвящено весьма сложной проблеме вызывающей большую частоту заболеваемости и летальности – злокачественным глиомам полушарий головного мозга. Радикальность удаления этих новообразований, которые встречаются в 40-60% среди всех опухолей головного мозга, весьма сомнительна и ограничивается степенью злокачественной анаплазии клеток, их высокой пролиферативной активностью, внутримозговой локализацией с частым распространением в функционально значимые мозговые центры.

По сообщениям разных авторов, усугубление очаговой неврологической симптоматики после удаления этого вида опухолей встречается в 8-30% наблюдений, а начало продолженного роста этих опухолей происходит в период до 7 месяцев после операции.

С целью улучшения результатов хирургического лечения и их стабилизации стали использовать адьювантные методы – химиотерапию и лучевое лечение, которые несколько улучшили результаты, но по-прежнему мало удовлетворяли больных и специалистов. Этот поиск позволил прибегнуть диссертанту к введению в стандарт лечения глиом новых и перспективных методов фотодинамической терапии и специфической противоопухолевой иммунотерапии на основе аутологичных дендритных клеток.

Дополнительное усовершенствование рациональной тактики лечения больных с продолженным ростом злокачественных глиом путем повторных операций с применением адьювантных методов лечения в комбинации с новыми методами явилось основанием для проведения данного исследования.

Объективность и достоверность полученных результатов

Научное исследование выполнено на 99 больных с продолженным ростом злокачественных глиом супратенториальной локализации, оперированных в РНХИ им.проф. А.А.Поленова – филиале ФГБУ «НМИЦ им. В.А.Алмазова за период с 2011 по

2017 годы. Используемые методы обследования соответствуют современным стандартам.

Диссертантом четко сформулированы цель и задачи исследования.

Последние включали:

1. Анализ особенностей неврологической симптоматики у больных с продолженным ростом глиом высокой степени злокачественности с учетом локализации, гистологии, размеров, началом клинических проявлений.

2. Определение показаний к назначению повторного оперативного вмешательства.

3. Анализ результатов лечения больных, оперированных по поводу продолженного роста глиом при использовании различных видов адьювантного лечения.

4. Оценку результатов фотодинамической терапии и иммунотерапии аутологичными дендритными клетками, примененными в комплексном лечении больных с продолженным ростом глиом высокой степени злокачественности.

5. Изучение качества жизни больных после повторного оперативного вмешательства, выполненного по поводу продолженного роста злокачественных глиом.

Для оценки отдаленных результатов новых методов лечения автор образовал 4 группы больных, что обосновано различными подходами в лечении данной группы опухолей:

1 группа включала больных, которым производили стандартное оперативное лечение.

2 группа содержала больных, которым помимо стандартного лечения выполняли интраоперационное фотодинамическое лечение.

3 группа состояла из больных, которым помимо стандартного лечения проводили противоопухолевую иммунотерапию с применением аутологичных дендритных клеток.

4 группа содержала больных, которым помимо стандартного лечения, проводили оба метода.

Метод фотодинамической терапии применяли интраоперационно.

Специфическую противоопухолевую иммунотерапию применяли в ближайшем послеоперационном периоде.

Для решения поставленных задач автор применяет современные статистические методики, позволяющие выявить статистически значимые взаимосвязи с учетом относительно небольшой выборки пациентов. Часть работы посвящена различным факторам, влияющим на эффективность хирургического лечения злокачественных глиом, что, безусловно является важным аспектом в выборе хирургической тактики.

Научная и практическая значимость диссертации

По данным проведенного исследования к признакам возникновения продолженного роста глиом высокой степени злокачественности, относили появление у больных учащение эпилептических приступов по сравнению с исходным состоянием в 1,5 раза – с 28,3% до 42,4%.

Одними из особенностей, которые были отмечены соискателем, и предполагавшие положительную результативность оперативного вмешательства у больных с этой сложной патологией оказались два фактора. Первый относился к медиане выживаемости - объем опухоли перед операцией не должен превышать 30 см³. У этих больных медиана выживаемости достигала 11,4 месяца, а в группе больных с большим объемом только 7,35 месяца (статистическая значимость $p=0,04$). Второй фактор – наличие компенсированного состояния больного при 70 баллах по шкале Karnofsky и выше.

Степень радикальности удаления опухоли была снижена в связи с вовлечением в опухоль функционально значимых структур головного мозга и была у 46,8% больных. Оставшиеся фрагменты опухоли были подвергнуты адъювантной терапии, а также воздействию ФДТ и иммунотерапии.

Анализ функционального состояния по шкале Karnofsky отметил улучшение состояния более чем у трети больных после повторных операций. Медиана функционального состояния у больных старше/равно 40 лет составила 70 баллов, а после повторной операции – 80 баллов. Качество жизни больных улучшилось после повторной операции ($p=0,0080$). Однако медиана выживаемости у больных I группы (операция + химио- и лучевая терапия) составила 7,95 месяцев. Во II группе (стандартное лечение + ФДТ) медиана восстановления составила 8,2 месяца. Наилучшие результаты получены у больных III (стандартное лечение + ИТ) и IV (стандартное лечение + ИТ и ФДТ) группах. Медиана выживаемости после операции достигла 11,5 и 12,6 месяцев, что на 3,5 месяца превосходит выживаемость в группах со стандартным лечением.

Достоверно отличалась выживаемость больных с функциональным состоянием по шкале Karnofsky от 70 баллов и выше – 9,25 месяцев, против 6,2 месяцев у больных с этим индексом, который был исходно ниже 70 баллов ($p=0,01$).

Необходимо еще раз обратить внимание на важность размеров опухолей при повторных операциях. Анализ отдаленных результатов лечения опухолей малого объема (до 30 см³) и большего показал, что медиана выживаемости составила 11,4 месяца у больных с малым объемом и 7,35 месяцев с большим ($p=0,04$).

Таким образом, применение методик лечения не входящих в стандарт терапии злокачественных глиом показало, что более эффективным оказалось применение противоопухолевой иммунотерапии. Медиана выживаемости при ней достигла 11,5 месяцев по сравнению со стандартным лечением, составившим 7,95 месяцев.

Внедрение в практику

Результаты исследования внедрены в работу нейрохирургических отделений СПб ГБУЗ "Елизаветинская больница" и СПб ГБУЗ "Мариинская больница".

Апробация работы.

Основные положения диссертационного исследования доложены на Всероссийских научно-практических конференциях с международным участием "Поленовские чтения" (Санкт-Петербург, 2016, 2017), I Российско-китайском конгрессе нейрохирургов (Уфа, 2017), Всероссийской молодежной медицинской конференции с международным участием "Алмазовские чтения" (Санкт-Петербург, 2018).

Апробация работы проводилась на заседании проблемной комиссии РНХИ им. проф. А. Л. Поленова - филиал ФГБУ НМИЦ им. В. А. Алмазова.

Публикации

По теме диссертационного исследования опубликовано 9 печатных работ, из них 2 - опубликованы в журналах, рекомендуемых перечнем ВАК РФ для диссертационных исследований.

Оценка содержания диссертации, ее завершенность в целом, замечания.

Автором самостоятельно разработан дизайн исследования, определена его цель и сформулированы задачи, произведен сбор, обобщение и анализ материала, изучены данные отечественной и зарубежной литературы. Вклад соискателя в статистическую обработку материала ~ 100%, в обработку материалов исследования ~ 95%, в обобщение и анализ результатов ~ 100%.

Диссертация изложена на 181 странице машинописного текста, состоит из введения, 5 глав, заключения, выводов и практических рекомендаций, содержит 17 таблиц, иллюстрирована 116 рисунками. Список литературы включает 145 источников, из них 50 отечественных и 95 зарубежных.

Диссертация представляет собой завершенное исследование, хорошо оформленное и иллюстрированное. Опубликованные работы и автореферат полностью отражают основные положения и выводы работы. Актуальность и достоверность проведенного исследования не вызывают сомнений. В целом работа завершена в рамках поставленных задач.

Вопросы к соискателю

В качестве предложения по лечебной тактике у больных с данной патологией может быть рекомендовано следующее.

Для более ранней диагностики продолженного роста злокачественных глиом необходимо четко определить контрольные сроки динамического наблюдения больных после первой операции. При увеличении объема опухоли более 30 см³, установленного по данным МРТ с контрастом, а при возможности, и ПЭТ исследования с метионином, показано повторное оперативное вмешательство. Это позволит своевременно и эффективно осуществить помощь больному.

Хотелось бы узнать, знаком ли автор с работами нейрохирургов Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт мозга человека им. Н.П. Бехтеревой Российской академии наук (ИМЧ РАН) М.Б.Волова (2008) и ВМА им. С.М.Кирова Б.В. Мартынова (2010) о применении криохирургии во время операции для увеличения полноты удаления злокачественных глиом головного мозга с более щадящей методикой в отношении мозга при этом. А так же услышать от соискателя о возможности использования данного метода лечения у больных злокачественными глиомами, поскольку он является более безопасным, обладает большими возможностями по удалению опухолей. Кроме того, метод не исключает после оперативного вмешательства использования последующей адъювантной терапии (химио- и лучевое лечение), а затем иммунотерапии.

Заключение

Диссертационное исследование Луцка Романа Александровича «Повторные операции при продолженном росте злокачественных глиом: показания, функциональные результаты и исходы» является законченной научной квалификационной работой, содержащей решение важной цели – уточнению показаний к повторным оперативным вмешательствам при продолженном росте злокачественных глиом, которые должны сочетать стандартное хирургическое вмешательство с адъювантным химио-лучевым лечением и противоопухолевой иммунотерапией. Определены сроки их выполнения. Проведенное исследование имеет важное теоретическое и практическое значение для нейрохирургии. На основании вышеизложенного имеются все основания считать, что рецензируемая работа, выполненная под руководством доктора медицинских наук профессора Олюшина Виктора Емельяновича, соответствует всем требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней ВАК РФ», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации 29.09.13 года №842 (в редакции

постановления Правительства Российской Федерации от 24.09.2016 года №335), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор заслуживает присуждения ему искомой степени по специальности 14.01.18 – нейрохирургия.

Доктор медицинских наук, профессор,
ведущий эксперт
лаборатории стереотаксических методов
Федерального государственного
бюджетного учреждения науки
Институт мозга человека им. Н.П. Бехтеревой
Российской академии наук (ИМЧ РАН)
197376, Санкт-Петербург,
ул. Академика Павлова, д.9
тел. (812) 234-92-40
e-mail: stanislav-v-m@rambler.ru
web-сайт: www.ihb.spb.ru

Согласен на обработку моих персональных данных

«18» марта 2019



Можаев Станислав Васильевич

Подпись официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Можаева С. В.
Заверяю:

Ученый секретарь Федерального государственного учреждения науки «Институт мозга человека им. Н.П.Бехтеревой» Российской академии наук (ИМЧ РАН)

кандидат медицинских наук

Алексян Зоя Араратовна