

УТВЕРЖДАЮ

Проректор по научной работе и инновациям
ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России
д.м.н., профессор



_____ М.Ю. Герасименко

« 10 » 11 2021 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

О научно-практической значимости диссертационной работы Скляр Софьи Сергеевны «Влияние клинических и молекулярно-генетических характеристик на продолжительность жизни больных с первичной глиобластомой до и после рецидива» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям: 14.01.18 – Нейрохирургия и 14.01.12 – Онкология.

Актуальность темы выполненной работы и ее связь с соответствующими отраслями науки и практической деятельностью

Актуальность темы диссертационного исследования Скляр Софьи Сергеевны не вызывает сомнений. Несмотря на значительные достижения в диагностике первичных глиобластом, совершенствование нейрохирургической тактики, появление новых методик радиотерапевтического лечения и разработке более эффективных химиотерапевтических подходов выживаемость пациентов остается весьма невысокой и не превышает 12–16 месяцев. В последние годы в медицинской литературе стали появляться научные труды, демонстрирующие лишь умеренное прогностическое значение клинических параметров и проводимого комбинированного лечения в увеличении жизни пациентов. Причина кроется в генетическом разнообразии первичных глиобластом. Благодаря открытиям, сделанным в области молекулярной биологии первичной глиобластомы, представление о патогенезе данной опухоли несколько расширились, и молекулярные биомаркеры стали выдвигаться на ведущую роль факторов прогноза. Данный

факт подводит к необходимости формирования нового подхода в лечении пациентов с первичной глиобластомой – персонафицированной терапии.

На сегодняшний день прогрессирование первичной глиобластомы является неизбежным, и лечение пациентов с рецидивами представляется одной из серьезных задач современной нейроонкологии. Ситуация усугубляется неполным пониманием патогенеза данного процесса и изменений, происходящих в молекулярно-генетическом статусе опухоли. Недостаточно внимания уделено роли клинических и нейровизуализационных параметров на продолжительность жизни пациентов после прогрессирования заболевания. Возникает необходимость в выявлении новых прогностических факторов и оптимизации тактики лечения каждого конкретного случая.

В связи с вышеизложенным, изучение факторов, играющих роль в прогнозе заболевания пациентов с первичной глиобластомой, включая молекулярно-генетические особенности опухоли, как до, так и после рецидива, а также механизмов влияния на них, является крайне актуальной и своевременной задачей. Отсутствие персонафицированного подхода при лечении больных с рецидивирующей глиобластомой диктует необходимость углубленного изучения и разработки новых лечебно-диагностических подходов в терапевтической тактике с учетом факторов прогноза.

Научная новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Диссертационное исследование Скляр С.С. посвящено актуальной проблеме современной нейроонкологии – улучшению результатов лечения пациентов с первичной глиобластомой. Для достижения поставленной цели проведен тщательный и углубленный анализ безрецидивного периода группы пациентов с первичной глиобластомой до и после прогрессирования заболевания с оценкой клинических параметров и молекулярно-генетических характеристик опухоли. Полученные результаты при анализе первого безрецидивного периода указывают на ведущую роль в прогнозе заболевания

молекулярно-генетического статуса опухоли (уровень экспрессии мРНК гена MGMT и наличие мутации в гене IDH1). Диссертант уделяет особое внимание влиянию проводимого лечения, включая хирургическую резекцию опухоли, лучевую и химиотерапию на выживаемость пациентов до прогрессирования заболевания в зависимости от молекулярно-генетических особенностей опухоли. Определение значения степени резекции первичной глиобластомы в длительности первого безрецидивного периода в зависимости от молекулярно-биологического подтипа опухоли представляется особенно интересным.

Тщательная оценка второго безрецидивного периода позволила выявить среди клинических и нейровизуализационных факторов прогностически значимые (возраст пациентов, распространенность опухолевого процесса и локализация рецидива).

Проведенный сравнительный молекулярно-генетический и морфологический анализы опухолевого материала до и после прогрессирования заболевания сделал эту работу еще более уникальной. Диссертант подчеркивает, что первичная глиобластома в процессе рецидивирования изменяется, приобретая резистентность к проводимой терапии. Детальная оценка роли исследуемых в работе генов позволила выявить новые биомаркеры прогноза после прогрессирования заболевания (ген PDGFRA и ген TOP2A).

Степень обоснованности научных положений, выводов, рекомендаций

Научные положения, выводы и рекомендации базируются на достаточном клиническом материале – проведен анализ комплексного обследования и результатов лечения 34 пациентов с первичной глиобластомой, достигших второго рецидива заболевания. Все пациенты получили нейрохирургическое лечение и наблюдались специалистами нейроонкологического отделения «Российского научно-исследовательского нейрохирургического института им. проф. А.Л. Поленова» – филиал ФГБУ «НМИЦ им. проф. В.А. Алмазова» Минздрава России в период с 2015 по

2020 гг. Молекулярно-генетическое исследование опухолевого материала после каждой операции проводилось в научном отделе биологии опухолевого роста под руководством член-корр. РАН, д.м.н., проф. Имянитова Евгения Наумовича.

Достоверность представленных результатов, положений, выводов и практических рекомендаций, изложенных в диссертации, подтверждается строгой выборкой пациентов и применением соответствующих методов статистического анализа. Полученные в исследовании результаты сопоставлены с данными современной научной литературы, посвященной заявленной тематике.

Полнота изложения основных результатов диссертации в научной печати

По теме диссертационного исследования опубликовано 12 научных работ, в том числе 2 работы в журналах, рекомендованных перечнем ВАК Министерства науки и высшего образования Российской Федерации для публикации основных результатов диссертационного исследования и входящих в базу данных Scopus.

Основные этапы исследования и его результаты были представлены на Петербургском Международном онкологическом форуме «Белые ночи» (2017, 2018, СПб), XII Международном научном конгрессе «Рациональная фармакотерапия» (2017, СПб), I Российско-китайском конгрессе нейрохирургов (2017, Уфа), Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Мечниковские чтения» (2018 г., СПб), Всероссийской научно-практической конференции «Поленовские чтения» (2018, 2019, 2020, 2021, СПб), Всероссийских съездах нейрохирургов (2018, СПб, 2021, Москва).

Полученные результаты внедрены в клиническую практику нейроонкологического отделения «РНХИ им. проф. А.Л. Поленова» – филиала ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова», ГБУЗ «Санкт-Петербургского клинического научно-практического центра специализированных видов

медицинской помощи (онкологической)», ГБУЗ «Ленинградской областной клинической больницы». Материал и результаты представленной диссертации введены в учебный план кафедры нейрохирургии Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова».

Значимость для науки и практической деятельности полученных соискателем результатов

Применение предложенной автором индивидуализированной тактики терапии пациентов с первичной глиобластомой, основанной на оценке молекулярно-генетических особенностей опухоли, позволит не только увеличить выживаемость больных, но и улучшить качество их жизни. Выводы, сделанные автором, подчеркивают необходимость дальнейшего изучения молекулярно-генетических особенностей самой злокачественной опухоли головного мозга и процессов, происходящих при прогрессировании заболевания.

Структура и содержание работы

Диссертация написана в традиционном стиле, изложена на 163 страницах, иллюстрирована 35 таблицами и 54 рисунками, включая фотографии морфологических исследований. Работа состоит из введения, 4-х глав, заключения, выводов и практических рекомендаций. Список литературы содержит 175 источников, из которых 27 отечественных. В приложении представлены акты внедрения.

Поставленные задачи логично вытекают из цели диссертационной работы и полностью соответствуют использованным методам исследования и полученным результатам. Выводы сформулированы на основе полученных данных, подтверждённых статистической достоверностью. Практические рекомендации обоснованно базируются на результатах исследования. Тема диссертационного исследования соответствует заявленным специальностям 14.01.18 – Нейрохирургия и 14.01.12 – Онкология. Работа Скляр Софьи Сергеевны является завершённым научно-квалификационным исследованием.

Автореферат отражает содержание диссертации и полностью соответствует ее основным положениям.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Результаты и практические рекомендации используются в клинической практике 4 нейрохирургического отделения «РНХИ им. проф. А.Л. Поленова» (филиала ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова»), ГБУЗ «Санкт-Петербургского клинического научно-практического центра специализированных видов медицинской помощи (онкологический)», а также в учебных процессах кафедры нейрохирургии Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова».

Результаты исследования целесообразно использовать в работе нейрохирургических отделений, специализирующихся на хирургическом лечении опухолей центральной нервной системы, онкологических центров и диспансеров, занимающихся лучевой терапией и химиотерапией пациентов со злокачественными опухолями головного мозга, а также в педагогической деятельности кафедр нейрохирургического, неврологического и онкологического профиля медицинских ВУЗов.

Замечания по диссертационной работе

Принципиальных замечаний по работе Скляр С.С. нет. В ходе анализа диссертации возникли вопросы, которые не снижают практической значимости, а имеют лишь дискуссионный характер:

1. Какую методику лечения предлагает автор при нерадикальном удалении первичной глиобластомы и высоком уровне активности гена MGMT?

2. Чем обусловлен термин «дистантный рецидив»?

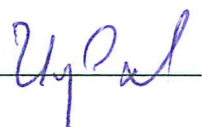
3. Какую тактику лечения целесообразно использовать при рецидивировании первичной глиобластомы?

Заключение по присуждению ученой степени

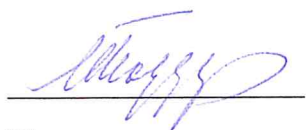
Диссертационное исследование Скляр С.С. на тему «Влияние клинических и молекулярно-генетических характеристик на продолжительность жизни больных с первичной глиобластомой до и после рецидива», выполненное под руководством доктора медицинских наук, доцента Улитина Алексея Юрьевича и доктора медицинских наук Мацко Марины Витальевны, представленное к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.18 – Нейрохирургия и 14.01.12 – Онкология, является завершенной научно-квалификационной работой, в которой поднимается одна из самых актуальных проблем нейроонкологии – улучшение результатов лечения пациентов с первичной глиобластомой до и после рецидива заболевания. По актуальности решаемых задач, объему проведенного исследования, новизне и практическому значению представленная диссертационная работа Скляр С.С. полностью соответствует критериям, установленным п.9 Положения «О присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013 г. (с изменениями от 21.04.2016 г. №335 «О внесении изменений в Положение о присуждении ученых степеней) и достойна присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.18 – Нейрохирургия и 14.01.12 – Онкология.

Отзыв обсужден и утвержден на заседании кафедры нейрохирургии и кафедры онкологии и паллиативной медицины ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (протокол № 12 от 09.11.2021 г.).

Цуладзе Ираклий Ильич
Профессор кафедры нейрохирургии
ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России
доктор медицинских наук (14.01.18)
Даю согласие на обработку моих персональных данных

_____ 

Поддубная Ирина Владимировна
Заведующая кафедрой онкологии и паллиативной медицины
ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России
Доктор медицинских наук (14.01.12), профессор, академик РАН
Даю согласие на обработку моих персональных данных



Подписи д.м.н., профессора Цуладзе Ираклия Ильича и д.м.н., профессора Поддубной Ирины Владимировны заверяю.

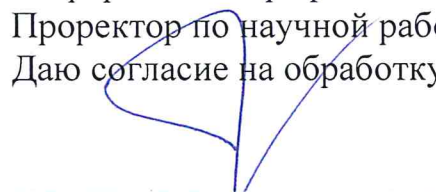
Ученый секретарь
ФГБОУ ДПО РМАНПО
Минздрава России



Чеботарева Т.А.

Информация о лице, утвердившем отзыв ведущей организации

Герасименко Марина Юрьевна;
Доктор медицинских наук, профессор
Основное место работы – ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России
Проректор по научной работе и инновациям
Даю согласие на обработку моих персональных данных



Подпись доктора медицинских наук, профессора Герасименко Марины Юрьевны заверяю.

Ученый секретарь ФГБОУ ДПО РМАНПО
Минздрава России



Чеботарева Т.А.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1
Тел.: +7(499)252-21-04 e-mail: rmapo@rmapo.ru