

ОТЗЫВ

на автореферат Кима Александра Вонгиевича «Рецидив нейроэпителиальных опухолей головного мозга у детей», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.18 – нейрохирургия

Актуальность темы диссертации. Опухоли головного мозга занимают лидирующее положение по распространенности среди онкологических заболеваний в детском возрасте, с высоким показателем смертности 0,7-0,8 на 100 тыс. Потенциальная активность бластоматозной ткани определяется рядом факторов, в том числе, степенью ее анаплазии: чем она выше, тем короче безрецидивный период и хуже прогноз. Известно, что доброкачественные глиомы характеризуются прогрессией или рецидивом до 20% случаев.

Продолжительность бессимптомного и безрецидивного периодов и, в конечном итоге, выживаемость больных, во многом определяется своевременной диагностикой и эффективным лечением рецидива опухоли. Отсутствие достоверной информации о факторах риска рецидива нейроэпителиальных опухолей у детей не позволяет прогнозировать их развитие, что в свою очередь значительно ухудшает результаты лечения.

Существующие методы оценки объема опухоли (как первичной, так и её рецидива) имеют существенную погрешность, тем самым ограничивают достоверную и своевременную верификацию прогрессии нейроэпителиальных опухолей. С целью изучения динамических изменений биологических систем в медицине применяется метод построения кинетических кривых. Изучение кинетики рецидива нейроэпителиальных опухолей у детей позволит создать условия для лучшего понимания онкогенеза новообразований и разработки рациональной тактики комплексной терапии.

В настоящее время отсутствуют методики прогноза рецидива опухоли, нет единого мнения и, тем более, общепринятых стандартов, относительно оптимальной тактики лечения детей с рецидивом нейроэпителиальных опухолей головного мозга.

В этой связи диссертационная работа, посвященная современной клинической и инструментальной диагностике нейроэпителиальных опухолей, обоснованию выбора метода лечения и его усовершенствованию для повышения качества жизни больных в послеоперационном периоде, является, безусловно, актуальной.

Автором в качестве прогностических факторов прогрессии нейроэпителиальных опухолей у детей изучались возраст, пол, локализация и гистологический подтип опухоли.

Результаты предварительного анализа, полученные автором, показали, что степень удаления новообразования также является важнейшим предиктором повторного роста нейроэпителиальных опухолей.

На результат лечения влиял не только объем резекции, но и молекулярно-генетическая «неоднородность» опухоли. Отмечалось относительно

благоприятное течение заболевания у пациентов с HGG при наличии мутации IDH1/2. В этом случае отмечалось увеличение общей и безрецидивной выживаемости у взрослых больных.

Автор показал, что одним из перспективных направлений при изучении феномена рецидива нейроэпителиальных опухолей является оценка экспрессии белка теплового шока. Известно, что белок Hsp70 играет важную роль в активации врожденного и приобретенного противоопухолевого иммунного ответа. Было также показано, что повышенная экспрессия цитоплазматического Hsp70 коррелирует с увеличенным безрецидивным периодом (HR = 0,374, p = 0.001) и ОВ (HR = 0,416, p = 0.014) у пациентов с первичной глиобластомой (n = 60).

Представленные в литературе балльные системы основаны на оценке возможных предикторов и предложены для взрослых пациентов со злокачественными глиомами.

Оценка вероятности рецидива и определение возможных сроков его возникновения являются весьма важными проблемами. Выяснение сравнительной значимости предикторов повторного роста и особенностей кинетики рецидива нейроэпителиальных опухолей позволит обосновать персонализированную систему профилактики и рациональной тактики лечения детей с данным патологическим состоянием.

Новизна исследования и его научно-практическая значимость определяется следующими моментами:

На большом, верифицированном клиническом материале получены данные о частоте, особенностях клинического течения, нейровизуализационных характеристиках нейроэпителиальных опухолей при его повторном росте у больных детского возраста с учетом индивидуальных особенностей ребенка, характера бластоматозного процесса и молекулярно-генетических данных, хирургической тактики, объема адьювантной терапии.

Автором впервые, на большой репрезентативной группе больных детского возраста показано, что предикторами рецидива нейроэпителиальных опухолей являются возраст ребенка, гистоструктура и степень анаплазии опухоли, полнота удаления новообразования.

Показано значение экспрессии белка Hsp70 и PD-L1 в качестве прогностических маркеров рецидива у больных детского возраста с глиальными новообразованиями.

Приведены результаты кинетики и средняя скорость роста нейроэпителиальных опухолей головного мозга у детей при рецидиве с использованием виртуального 3D-моделирования, а также степень валидности принципа Коллинза для разных гистологических вариантов данной группы новообразований.

Подтверждено, что при повторном росте нейроэпителиальных опухолей визуализация бластоматозной ткани при использовании обычного операционного микроскопа может быть затруднена, а метод интраоперационной флуоресценции с 5-АЛК, безопасность которого в детском возрасте доказана, увеличивает радикальность удаления злокачественных

глиальных опухолей.

Анализ ближайшего и отдаленного послеоперационных периодов показал, что повторные нейрохирургические вмешательства не сопровождаются значимым снижением качества жизни у больных детского возраста с нейроэпителиальными опухолями.

Представлен сравнительный анализ исходов у оперированных и неоперированных больных детского возраста с повторным ростом нейроэпителиальных опухолей, в результате которого выявлено, что наличие метастазов, в отличие от тяжелого состояния ребенка (ниже 40 баллов по Lansky), не является противопоказанием для проведения повторного хирургического лечения.

Значимость результатов для медицинской науки и клинической практики. Возобновление эпилептического синдрома, изменения МР сигнала жидкостных сред в зоне удаленной опухоли в режиме FLAIR могут являться начальными проявлениями повторного роста бластоматозного процесса и учет указанных признаков будет способствовать ранней диагностике рецидива нейроэпителиальных опухолей у больных детского возраста.

В результате анализа факторов риска повторного роста нейроэпителиальных опухолей у детей было показано, что наиболее значимым предиктором является радикальность удаления новообразования, поэтому дальнейшие исследования должны быть направлены на усовершенствование методов, способствующих повышению радикальности операций.

Повышенная экспрессия Hsp70 у детей со злокачественными глиомами и корреляция низких значений шаперона с высокой частотой рецидива ПА подтверждает предположение, что белок теплового шока играет важную роль в активации противоопухолевого иммунного ответа, а также показывает необходимость дальнейшего изучения данного пептида с целью уточнения его диагностического и терапевтического потенциала.

Сравнительный анализ автора показал, что наиболее точным методом измерения объема опухоли головного мозга является метод виртуального 3D-моделирования и только в случаях, когда форма опухолевого узла приближается к эллипсу, возможно использование формулы объема эллипсоида.

Результаты и обобщения, полученные при волюметрической оценке опухоли и созданных на основе виртуального 3D-моделирования кривых повторного роста нейроэпителиальных опухолей у детей, являются основой для дальнейшего изучения кинетики рецидива нейроэпителиальных опухолей головного мозга при первичном и повторном росте в зависимости от гистологического варианта, молекулярно-генетических характеристик новообразования и возраста больного.

Автор усовершенствовал хирургическую тактику повторных операций при рецидиве нейроэпителиальных опухолей у детей, предложен алгоритм их выполнения в зависимости от характера роста опухоли и особенностей предыдущего лечения (патент №2414862 от 2011, патент № 2454943 от 2012).

В результате клинического исследования «Изучение безопасности и

эффективности флуоресцентной диагностики с использованием 5-аминолевулиновой кислоты гидрохлорида во время удаления нейроэпителиальных опухолей головного мозга у пациентов детского возраста» (с одобрения этического комитета «РНХИ им. проф. А. Л. Поленова») получены данные, указывающие на безопасность и эффективность данного метода при удалении рецидива злокачественных нейроэпителиальных опухолей.

Представленная шкала прогнозирования рецидива нейроэпителиальных опухолей у больных детского возраста может быть использована в клинической практике для оценки прогноза и разработки персонализированной тактики послеоперационного лечения.

По теме диссертации имеется 81 печатная работа, в том числе, 19 публикаций в рецензируемых журналах, рекомендованных перечнем ВАК Министерства науки и образования РФ, 1 монография. 8 статей – в журналах, индексируемых в международных базах данных. Получено 6 патентов на изобретения: патент № 2318451 от 10.03.2008 г., патент №2347534 от 27.02.2009 г., патент № 2351286 от 10.04.2009 г., патент №2380048 от 27.01.2010., патент №2414862 от 27.03.2011 г., патент № 2454943 от 10.07.2012.

Композиционное построение и дизайн диссертации.

Диссертационное исследование характеризуется как проспективное когортное, которое было начато в 2008 и завершено в 2018 году. В указанный период времени проводилось наблюдение за оперированными пациентами детского возраста с нейроэпителиальными опухолями головного мозга с целью верификации прогрессии (рецидива) новообразований. Первичную когорту составили 457 больных. В результате комплексного обследования в ближайшем и отдаленном послеоперационном периодах был выявлен 121 случай с повторным ростом нейроэпителиальных опухолей – являющийся объектом исследования. Предмет исследования – особенности рецидивирования нейроэпителиальных опухолей головного мозга у детей в зависимости от характера бластоматозного процесса, первичной хирургической тактики, комплексной адъювантной терапии, а также методы профилактики, эффективного лечения и прогнозирования повторного роста данных новообразований.

Диссертационная работа состоит из введения, 7 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, который включает 341 источник, из них 41 отечественный и 300 зарубежных, приложения. Работа представлена на 374 страницах машинописного текста, содержит 54 таблицы, иллюстрирована 172 рисунками.

Поставленные задачи исследования автором полностью реализованы. Практические рекомендации носят методологический характер и могут быть использованы в клинической практике.

Замечания и предложения. В качестве замечания можно указать на ряд стилистических и орфографических погрешностей, опечатки и несоответствия между текстом и ссылками на иллюстрации. Однако указанные недостатки не носят принципиального характера и не умоляют ценности настоящей

