

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

о научно-практической значимости диссертации Зрелова Андрея Андреевича «Гемистоцитарные астроцитомы: клинические, морфологические, молекулярно-генетические особенности, тактика лечения», представленной к защите на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности: 14.01.18 – нейрохирургия.

Актуальность темы.

Актуальность изучения гемистоцитарных астроцитом головного мозга обусловлена редкой их встречаемостью, морфологическими и молекулярно-генетическими особенностями по сравнению с диффузными астроцитомами, и в связи с этим отсутствием возможности проведения больших рандомизированных проспективных исследований, и, как следствие, необходимостью изучения этих новообразований в ретроспективных исследованиях. Именно гистологические подтипы глиом низкой степени злокачественности имеют существенное влияние на исход лечения этой категории пациентов. В исследовании японских авторов показано, что астроцитомы с содержанием гемистоцитов более чем 5% имеют значительно более быстро прогрессирующее течение опухоли (Watanabe K. с соавт., 1997), что подтверждено и другими исследователями (Babu R. с соавт., 2013). Интересно, что в то же время гемистоциты имеют низкую пролиферативную способность (Hoshino T. с соавт., 1975, Kleihues P. с соавт., 1995, Watanabe K. с соавт., 1997). Поиск биологической основы такого агрессивного поведения этого подтипа глиом низкой степени злокачественности является важной задачей для определения новых мишеней для эффективного лечебного воздействия. Тем более, что открыта важная роль различных генов в патогенезе опухолевого роста, а при гемистоцитарных астроцитомах их роль малоизучена, поэтому изучение молекулярно-генетического профиля гемистоцитарных астроцитом необходимо для лучшего понимания их агрессивного поведения и определения новых подходов к их лечению. Актуальным также является разработка прогностических критериев течения

заболевания на основе изучения гистологических и нейровизуализационных особенностей этого типа астроцитом и экспрессии и мутации отдельных генов, важная роль которых определена при других типах глиом низкой степени злокачественности.

Поэтому научно-квалификационная работа Зрелова А.А., в которой автор, изучив особенности морфо-молекулярного профиля гемистоцитарных астроцитом, критерии прогноза данного вида опухолей головного мозга, выделил подгруппу анапластических гемистоцитарных астроцитом, что позволило оптимизировать диагностику и лечебную тактику у пациентов этого типа астроцитом, весьма актуальна как для нейрохирургии, так и для лучевой диагностики.

*Степень обоснования научных положений, выводов и рекомендаций,
сформулированных в диссертации.*

Диссертационное исследование выполнено в высококвалифицированном научном учреждении – Северо-Западном государственном медицинском университете им. И.И. Мечникова на базе кафедры нейрохирургии имени проф. А.Л. Поленова. Данные об обследовании и лечении 54 больных 3-х групп с гистологически верифицированными гемистоцитарными, диффузными и анапластическими астроцитомами супратенториальной локализации в возрасте 18 лет и старше были положены в основу диссертационного исследования.

Автором выполнено большое по объему пред-, интра- и послеоперационное обследование пациентов. Диссертантом была создана компьютеризированная база данных, состоявшая из 75 показателей, в которой отражены демографические данные пациентов, предоперационная клиническая симптоматика, результаты предоперационных диагностических исследований, гистологического, иммуно-гистохимического, молекулярно-генетических исследований, особенности раннего послеоперационного периода и послеоперационного лечения, данные современных методов

нейровизуализации, что позволяет объективизировать результаты проведенного исследования. Исследователем использованы как описательная статистика, так и стандартные формулы доказательной медицины для оценки отношения шансов, метод построения классификационных деревьев, анализ выживаемости по методу, предложенному Капланом и Мейером (1958).

Выдвигаемые автором научные положения, выводы и практические рекомендации тщательно обоснованы, имеют логичную взаимосвязь с результатами проведенной работы. Большой объем проведенных исследований, и современная статистическая обработка данных подтверждают достоверность полученных результатов.

Выводы логически вытекают из результатов научной работы, соответствуют поставленным задачам исследования, достоверны и отличаются новизной. Практические рекомендации соответствуют данным проведенного исследования, имеют значимость для практической и теоретической медицины.

Научная новизна и значимость результатов для медицинской практики.

Диссертационное исследование А.А. Зрелова характеризует высокий уровень новизны и практической значимости.

Научная новизна данной диссертационной работы заключается в том, что описаны особенности клинической картины гемистоцитарных астроцитом с преобладанием двигательных выпадений и гипертензионного синдрома в дебюте заболевания. Установлено, что характерной особенностью этого вида астроцитом является наиболее частое расположение опухоли в лобной доле либо распространение её за пределы одной доли.

Автором доказано, что в гистологической картине гемостоцитарных астроцитом достоверно чаще, чем при диффузных астроцитомах, встречались пролиферация сосудов и эндотелия сосудов, клеточный и ядерный

полиморфизм, высокий уровень экспрессии индекса пролиферативной активности Ki-67 (>5%).

Исследователем также показано, что экспрессия гена VEGF в гемистоцитарных астроцитомах была промежуточной по сравнению с диффузными и анапластическими астроцитомами и являлась достоверным фактором, влияющим на ранний рецидив изучаемых опухолей.

Диссертантом установлено, что наибольшую информативность для прогнозирования течения заболевания имеет накопление опухолью контрастного вещества опухолью, значимыми молекулярно-генетическими маркерами являются экспрессия генов β -тубулин III и отсутствие мутации в гене IDH1.

Автором подтверждено, что достоверное влияние на степень радикальности удаления опухоли оказывает предоперационный диаметр и распространение её в глубинные отделы полушарий головного мозга, а на общую продолжительность жизни – гистологический тип астроцитом, распространение опухоли в глубинные отделы полушарий головного мозга, пролиферация сосудов, высокое значение индекса пролиферативной активности Ki-67 (>5%) и отсутствие мутации в гене IDH1.

По результатам проведенной работы, на основании анализа данных МРТ головного мозга, результатов гистологического и иммуногистохимического исследований, молекулярно-генетического профиля, оценки прогностических факторов, диссертантом предложено разделение гемостоцитарных астроцитом на подгруппы Gr II и III, что позволило оптимизировать лечебную тактику данной категории пациентов.

Внедрение результатов исследования в клиническую практику, апробация работы и публикации.

Практическая значимость завершённой работы подтверждается внедрением и использованием результатов исследования в работе 4 нейрохирургического отделения «РНХИ им. проф. А.Л. Поленова» (филиал

ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России), нейрохирургических отделений СПб ГБУЗ «Городская Мариинская больница», ГБУЗ «Ленинградская областная клиническая больница», нейрохирургического отделения №2 СПб ГБУЗ «Александровская больница», в учебный процесс кафедры нейрохирургии им. проф. А.Л. Поленова ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России.

Основные результаты были представлены в виде докладов и обсуждены на 28 и 29 Конгрессах Европейского общества патологов (2016 г., Кёльн, Германия; 2017 г., Амстердам, Нидерланды), VII и VIII всероссийских съездах нейрохирургов (2015 г., Казань, 2018 г., Санкт-Петербург), I Российско-Китайском конгрессе нейрохирургов (2017 г., Уфа), Всероссийской научно-практической конференции «Поленовские чтения» (2017 г., 2018 г., Санкт-Петербург), 5-й научно-практической конференции молодых ученых и специалистов «Трансляционная медицина: от теории к практике» ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» (2017 г., Санкт-Петербург), XI Ежегодной научной конференции молодых ученых и специалистов ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» (2017 г., Санкт-Петербург), XII международном конгрессе «Рациональная фармакотерапия» (2017 г., Санкт-Петербург), XXII Санкт-Петербургской Ассамблеи молодых ученых и специалистов (2017 г., Санкт-Петербург), III Петербургском международном онкологическом форуме «Белые ночи» (2017 г., Санкт-Петербург).

Основные научные результаты диссертации соискателя опубликованы и полностью раскрыты в 16 печатных работах, в том числе из них 3 статьи опубликованы в ведущих рецензируемых научных журналах и изданиях, внесенных в Перечень журналов и изданий, утвержденных Высшей аттестационной комиссией (для кандидатской диссертации).

Таким образом, результаты диссертационной работы имеют важное научно-практическое значение.

Автореферат в полной мере соответствует и отражает содержание диссертации.

Замечания и вопросы для научной дискуссии.

В целом при положительной оценке работы следует отметить, что встречаются отдельные опечатки и стилистические ошибки (Напр., на стр. 61 на рис.10 представлена зависимость радикальности удаления опухоли от распространения её в глубокие отделы, а подпись под рисунком утверждает, что представлена «радикальность удаления опухоли в зависимости от размера опухоли ($p < 0,01$)»). В ходе работы над диссертационным исследованием следует отметить ряд недостатков и сделать некоторые замечания, задать ряд вопросов и получить разъяснения по некоторым его положениям.

1. В главе «Материалы и методы» (стр. 46) автором утверждается, что в цензурированных наблюдениях известен момент наступления анализируемого события (рецидив, летальный исход), в то время как это относится к завершенным случаям, а к цензурированным наблюдениям относятся случаи, когда анализируемое событие не наступило либо пациент выбыл из исследования по другим причинам. Хотелось бы получить пояснения автора по этому несовпадению.
2. В таблице 33 представлена характеристика послеоперационного лечения пациентов, в которой указано, что 15 больным с гемистоцитарными астроцитомами была проведена химиотерапия. Хотелось бы уточнить у автора, что послужило основанием для её назначения и, как она повлияла на длительность безрецидивного периода и общую продолжительность жизни пациентов с гемистоцитарными астроцитомами.
3. В ходе представления данных в таблице 24 (стр.69), описаны гистологические критерии диффузных астроцитом. В одном случае эти характеристики включают наличие умеренной пролиферации

сосудов и эндотелия сосудов, такие же характеристики представлены у 6 пациентов с анапластическими астроцитомами в таблице 25 (стр.70). Хотелось бы уточнить у автора, на каком основании пациент с такой гистологической картиной был отнесен к категории диффузных астроцитом.

Указанные замечания не снижают положительную оценку диссертационной работы и могут служить поводом для научной дискуссии.

Заключение

Диссертация А.А. Зрелова «Гемистоцитарные астроцитомы: клинические, морфологические, молекулярно-генетические особенности, тактика лечения», представленная к защите на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности: 14.01.18 – нейрохирургия, выполненная при научном руководстве д.м.н. Улитина А.Ю., является научно-квалификационной работой, в которой на основании проведенных автором исследований содержится решение актуальной для нейрохирургии и нейроонкологии научно-практической задачи по повышению эффективности лечения больных с гемистоцитарными астроцитомами на основе изучения морфо-молекулярного профиля данного вида опухолей и разработки критериев прогноза заболевания. Работа представляет большой интерес как с научной, так и с прикладной точек зрения.

Считаю, что по актуальности, глубине исследования, методическим подходам к проведению исследования, высокому уровню новизны и научно-практической значимости полученных результатов диссертация Зрелова Андрея Андреевича соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утверждённого Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 года № 842, в редакции Постановления Правительства РФ от 21.04.16 №335, с изменениями в Постановлении Правительства РФ от 28.08.17г. № 1024, предъявляемым к

диссертациям на соискание учёной степени кандидата наук, а её автор достоин присуждения искомой учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.18 – нейрохирургия.

Официальный оппонент:

Профессор кафедры нейрохирургии
Военно-медицинской академии имени С.М.Кирова
доктор медицинских наук доцент

Мартынов Борис Владимирович

« 08 » мая 2019 г.

Подпись д. м. н., доцента Бориса Владимировича Мартынова заверяю



ЗАМЕСТИТЕЛЬ НАЧАЛЬНИКА
ОТДЕЛА КАДРОВ ВМЕДА
ПОДПОЛКОВНИК МЕДИЦИНСКОЙ СЛУЖБЫ
А. ЦЫМБАЛЕНКО

Полное наименование организации	Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М.Кирова» Министерства обороны Российской Федерации
Сокращенное название организации	Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова
Руководитель организации	Фисун Александр Яковлевич доктор медицинских наук профессор член-корреспондент РАН
Адрес организации	улица Академика Лебедева, д. 6, литера Ж, г. Санкт-Петербург, Россия, 194044
Телефон/факс	(812)292-32-73
Адрес эл .почты	vmeda-na@mil.ru
Веб- сайт	http://www.vmeda.org