

ОТЗЫВ

официального оппонента о научно-практической ценности диссертационной работы Зрелова Андрея Андреевича «Гемистоцитарные астроцитомы: клинические, морфологические, молекулярно-генетические особенности, тактика лечения», представляемой к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.18 - нейрохирургия

Актуальность исследования

Гемистоцитарные астроцитомы представляют собой сравнительно редкую группу внутримозговых опухолей. Тем не менее, их встречаемость составляет 10-29% от всех диффузных астроцитом, при этом прогноз течения заболевания у таких пациентов хуже, по сравнению с остальной группой больных с диффузными астроцитомами. Во многом такая ситуация связана с недостаточной проработкой вопроса о биологической природе гемистоцитарных астроцитом и их классификации, что ведет к некоторым разночтениям при формировании тактики лечения пациента. Данное обстоятельство и определяет актуальность представленной работы.

В мировой и отечественной литературе гемистоцитарные астроцитомы, как правило, рассматриваются вместе с остальными диффузными астроцитомами, что и определяет назначение лечения пациента в соответствии со стандартами лечения опухолей группы Grade II. Однако гемистоцитарная астроцитома по своим характеристикам имеет как схожие, так и отличные от диффузной астроцитомы признаки. Исследования, изучающие особенности гемистоцитарных астроцитом, особенно с учетом их молекулярно-генетических характеристик, являются немногочисленными. Противоречивые данные встречаются в литературе о целесообразности выделения отдельной группы анапластических гемистоцитарных астроцитом.

Таким образом, рецензируемую работу следует считать актуальной и своевременной, а сформулированные в ней цель и задачи соответствующими современному состоянию проблемы.

Объективность и достоверность полученных данных

Диссертант представил достаточный клинический материал, включающий в себя основную группу из 24 пациентов, а также две группы сравнения по 15 пациентов, оперированных с 2000 по 2017 гг. Среди методов исследования использовалась физикальная оценка функционального статуса в соответствии с общепринятыми шкалами, а также применялись современные методы нейровизуализации в виде МРТ, МСКТ, ПЭТ/КТ, проведены морфологическое и молекулярно-генетическое исследование, катамнестический анализ с использованием современных статистических методов, что все вместе позволило сделать исследование высокоинформативным, достоверным и репрезентативным. Основные положения диссертации были обнародованы и обсуждены на профильных научно-практических конференциях, в том числе, международного уровня.

Таким образом, имеющиеся в исследовании достаточное количество клинических наблюдений, грамотно построенный дизайн исследования, при использовании современных высокоинформативных диагностических методик, адекватных поставленным цели и задачам, всесторонний тщательно проведенный статистический анализ полученных научных данных дают основание считать основные положения диссертации и полученные выводы достоверными.

Научная новизна

В представленной диссертационной работе Зрелова А.А. впервые на достаточном материале и с использованием современных методов исследований уточнены молекулярно-генетические особенности гемистоцитарных астроцитов, разработаны прогностические критерии

развития раннего рецидива опухолей, что позволило оптимизировать тактику хирургического и адъювантного лечения данной категории пациентов. Доказана целесообразность выделения отдельной группы анапластических гемистоцитарных астроцитом.

Научная и практическая значимость

Полученные и проанализированные диссертантом в представленном исследовании данные дают объективное представление о характерных морфологических и молекулярно-генетических особенностях, клинике, диагностике, оптимальной тактике лечения и прогнозе гемистоцитарных астроцитом. Проведен сравнительный анализ, выявивший сходные и отличительные черты данной группы внутримозговых новообразований по отношению к диффузным и анапластическим астроцитомам. Доказано, что экспрессия гена VEGF статистически достоверно оказывает влияние на прогноз раннего рецидива гемистоцитарных астроцитом в послеоперационном периоде. Четко сформулированы критерии, в соответствии с которыми может быть выделена подгруппа анапластических гемистоцитарных астроцитом Grade III, к которым, наряду с уровнем экспрессии гена VEGF, относятся высокий уровень экспрессии индекса Ki-67 > 5%, высокий уровень экспрессии гена TP, накопление контрастного вещества по данным МРТ, наличие умеренной пролиферации эндотелия сосудов. В соответствии с выявленными критериями, сформулированы четкие клинические рекомендации по назначению адъювантной химиотерапии в послеоперационном периоде, в том числе, с указанием предпочтительных индивидуализированных схем назначения, в зависимости от результатов молекулярно-генетического анализа опухолей. Также определены перспективные направления дальнейших исследований по изучению патологии гемистоцитарных астроцитом, которые позволили бы лучше понимать биологические основы их более агрессивного поведения, по сравнению с диффузными астроцитомами.

Основные положения работы доложены и обсуждены на многочисленных конференциях по нейрохирургическим, онкологическим, патоморфологическим и фармакологическим направлениям, в том числе зарубежных. По теме диссертационного исследования опубликовано достаточное количество работ (16 печатных работ), из них - 3 статьи в журналах, рекомендованных ВАК РФ.

Результаты исследования внедрены в учебный процесс кафедры нейрохирургии имени профессора А. Л. Поленова ФГБОУ ВПО СЗГМУ им. И.И. Мечникова.

Предложенный диссертантом алгоритм обследования и лечения пациентов с гемистоцитарными астроцитомами внедрен в практическую деятельность РНХИ им. проф. А.Л. Поленова (филиал ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России), нейрохирургического отделения СПб ГБУЗ «Городская Мариинская больница», нейрохирургического отделения №2 СПб ГБУЗ «Александровская больница», нейрохирургического отделения ГБУЗ «Ленинградская областная клиническая больница».

Структура и содержание диссертации

Следует отметить очень ответственный подход автора к оформлению диссертации. По логичности построения текста, порядку изложения материала, структурированности работы, диссертацию можно считать образцовой. Представленная диссертационная работа состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, главы с результатами собственных исследований, заключения, выводов, содержит практические рекомендации, список литературы и приложения. Приведенные характерные клинические примеры очень демонстративны и четко иллюстрируют выводы диссертационной работы. Список литературы содержит 96 источников, из них 10 отечественных и 86 зарубежных. Диссертация иллюстрирована 31 рисунком и 35 таблицами. Выводы диссертации объективны, четко сформулированы и целиком вытекают из

результатов исследования. Автореферат и опубликованные по теме диссертации работы в полной мере отражают содержание исследования.

Работа изложена четким и понятным языком, стилистически грамотно, не содержит ошибок и опечаток. Практические рекомендации полностью соответствуют выводам и основным положениям проведенного исследования. К содержанию работы имеется лишь несколько замечаний. Так, в тексте главы 3 много внимания уделяется вопросам использования интраоперационного УЗИ, фотодиагностики и МРТ при оценке степени резекции опухоли и точности установления радикальности операции. Однако изучение этих вопросов не заявлено среди задач исследования и никак не отражено в выводах диссертации, поэтому их подробный анализ в данной работе представляется несколько уводящим в сторону от основной темы исследования. Также упоминается, что у 7,8% больных, включенных в исследование, опухоль являлась нерезектабельной, в связи с чем у них хирургическое вмешательство ограничивалось стереотаксической биопсией. Однако при обсуждении выбора лечебной тактики в послеоперационном периоде у пациентов с гемистоцитарной астроцитомой отдельно не рассматривается вопрос, имеются ли особенности назначения адъювантной терапии у пациентов, которым была выполнена только стереотаксическая биопсия. Возможно, это связано с небольшим количеством пациентов нерезектабельных гемистоцитарных астроцитом, включенных в исследование, и требует проведения отдельных дополнительных исследований.

Имеется также несколько вопросов, которые требуют уточнения:

1. В тексте упоминается, что многим пациентам из группы диффузных астроцитом в послеоперационном периоде назначалась лучевая и химиотерапия. В то же время, в обзоре литературы указано, что лучевая терапия у таких пациентов в соответствии с имеющимися клиническими рекомендациями назначается лишь при наличии двух и более факторов риска. Дискутабельным также является вопрос назначения химиотерапии

таким пациентам. Чем определялось назначение этих видов терапии пациентам в данном исследовании?

2. Несколько раз в диссертации упоминается, что гемистоцитарные астроцитомы характеризуются более агрессивным течением, по сравнению с диффузными астроцитомами. Автором отдельно была выделена подгруппа анапластических гемистоцитарных астроцитом Grade III. Можно ли после такого выделения констатировать, что оставшаяся подгруппа гемистоцитарных астроцитом Grade II все равно более агрессивна по сравнению с остальными диффузными астроцитомами Grade II?

Указанные замечания и вопросы не носят принципиального характера и не снижают научной ценности и положительной оценки диссертационного исследования в целом.

Заключение

Диссертационная работа Зрелова Андрея Андреевича «Гемистоцитарные астроцитомы: клинические, морфологические, молекулярно-генетические особенности, тактика лечения», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, выполненная под руководством доктора медицинских наук Улитина Алексея Юрьевича, является самостоятельной законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной задачи, имеющей существенное значение для нейрохирургии – изучение клинических, нейровизуализационных и молекулярно-генетических характеристик, а также прогностических факторов гемистоцитарных астроцитом головного мозга, на основании чего предложены подходы, улучшающие результаты лечения пациентов.

По своей актуальности, объему выполненных исследований, научной новизне и практической значимости полученных данных, представленная работа соответствует требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства

Российской Федерации от 24.10.2013г №842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а сам автор достоин присуждения искомой степени по специальности 14.01.18-нейрохирургия.

Доцент кафедры нейрохирургии
Первого Санкт-Петербургского
государственного медицинского
университета им.акад.И.П.Павлова,
доктор медицинских наук Холявин А.И.



Тел/факс: (812) 412-72-88; Email: Kholyavin@mail.ru

24.04.2019г.

Подпись доктора медицинских наук Холявина А.И.

заверяю:



проф. Карпищенко С.А.