

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Желудковой Ольги Григорьевны на диссертационную работу Скляр Софьи Сергеевны «Влияние клинических и молекулярно-генетических характеристик на продолжительность жизни больных с первичной глиобластомой до и после рецидива», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.18 нейрохирургия и 14.01.12 онкология.

Диссертационная работа Скляр Софьи Сергеевны посвящена актуальной проблеме в нейроонкологии – лечению пациентов с глиобластомой. Несмотря на прогресс в области диагностики и лечения данной группы больных, продолжительность жизни пациентов с глиобластомой остается весьма не высокой и составляет 9,5–16мес. Стандартное комплексное лечение больных с данной патологией, включающее хирургическое удаление опухоли с последующей лучевой терапией и химиотерапией, неодинаково эффективно у всех пациентов. Причина различий эффективности комплексного лечения кроется в генетическом разнообразии опухоли. В данном диссертационном исследовании изучено влияние клинических и молекулярно-генетических характеристик на выживаемость пациентов с первично-диагностированной и рецидивной глиобластомой и обоснована дифференцированная терапия. Обращает на себя внимание дизайн представленной работы, проведена оценка двух безрецидивных периодов – после первой операции и после повторного оперативного вмешательства. Для определения факторов, влияющих на выживаемость пациентов, тщательно проанализированы клинические, морфологические и молекулярно-генетические особенности 34 пациентов с первичной глиобластомой до и после рецидива. Автором изучено влияние целого ряда клинических факторов на продолжительность жизни больных, таких как: возраст, функциональный статус по шкале Карновского, локализация опухоли и распространённость опухолевого процесса, объем резекции, а также проведение лучевой и химиотерапии. Обстоятельно

проведенное иммуногистохимическое исследование позволило выделить случаи редкого гистологического подтипа первичных глиобластом – первичная глиобластома с нейрональным компонентом. В диссертационном исследовании Софьей Сергеевной представлены морфологические фотографии высокого качества. Следует отметить, что молекулярно-генетическое исследование проведено у всех больных, начиная с 2008 г, когда только начало формироваться понимание роли генетических aberrаций при опухолях центральной нервной системы, включая глиобластома.

Автором оценено влияние объема резекции на продолжительность жизни пациентов. Доказано, что проведение радикального удаления опухоли является прогностически благоприятным признаком для пациентов с высоким уровнем экспрессии гена MGMT. После рецидива заболевания, роль объема резекции опухоли возрастает и становится особенно важным для всех пациентов. Диссертантом доказана прогностическая значимость сохранения высокого функционального статуса пациента после проведения хирургического лечения, что необходимо учитывать при планировании оперативного этапа лечения.

Благодаря обстоятельному и глубокому изучению роли гена MGMT, автор выделил два биологических подтипа глиобластомы, что позволит дифференцировано подходить к послеоперационному лечению пациентов. Результатами настоящего исследования со статистической достоверностью доказано, что проведение совместной химиолучевой терапии и последующей химиотерапии темозоломидом более 6 циклов в адьювантном режиме увеличивает продолжительность жизни именно в группе с низким уровнем экспрессии гена MGMT даже при нерадикальной резекции опухоли.

Рецидивирование глиобластомы является неизбежным, а данные литературы об особенностях течения заболевания и тактики лечения больных после прогрессирования заболевания пока весьма ограничены. Отличительной особенностью данной работы является проведение сравнительного молекулярно-генетического анализа опухолевого материала до и после рецидива, выполненном в научном отделе биологии опухолевого роста в

НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова под руководством член-корр. РАН, д.м.н., проф. Имянитова Евгения Наумовича. Благодаря полученным результатам автор подтвердил, что глиобластома в рецидиве изменяет свой молекулярно-генетический статус, а, следовательно, и течение заболевания. При анализе влияния молекулярно-генетических маркеров на длительность безрецидивной продолжительности жизни пациентов после прогрессирования заболевания, автором подчеркивается потеря предиктивной значимости гена MGMT, но в тоже время впервые выявлены новые прогностические маркеры – гены TOP2A и PDGFRA.

Особенно важным является выявленная динамика изменений в зависимости от возраста пациентов. Для больных старше 50 лет чаще наблюдались изменения экспрессии генов VEGF, PDGFRA, ERCC-1, в то время как у пациентов моложе 50 лет наиболее нестабильным оказался ген TOP2A.

Представленные в диссертационной работе задачи успешно решены, а статистическая обработка материала подтверждает достоверность полученных результатов.

Научная новизна исследования не вызывает сомнений.

Принципиальных замечаний к диссертационной работе нет.

Работа изложена хорошим языком, легко воспринимается, содержит достаточное число таблиц, графиков, качественных морфологических фотографий. Выводы четко следуют из поставленных задач и материала диссертационной работы, хорошо аргументированы и обладают высокой степенью достоверности.

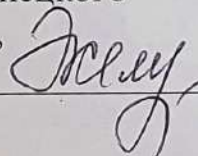
Закключение:

Несомненно, данное исследование имеет большое практическое значение и вносит существенный вклад в повышение эффективности лечения пациентов со злокачественной и распространённой опухолью центральной нервной системы. Диссертационная работа Скляр Софьи Сергеевны «Влияние клинических и молекулярно-генетических характеристик на

продолжительность жизни больных с первичной глиобластомой до и после рецидива», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является завершенным научным трудом и полностью соответствует требованиям «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013 г. (в редакции постановлений Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 г. № 335, от 02 августа 2016 г. № 748, от 29 мая 2017 г. № 650, от 28 августа 2017 г. № 1024 и от 01 октября 2018 г. № 1168), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.18 – нейрохирургия и 14.01.12 – онкология.

Официальный оппонент:

Главный научный сотрудник, руководитель отдела нейроонкологии
Государственного бюджетного учреждения здравоохранения
города Москвы «Научно-практический центр специализированной
медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого
Департамента здравоохранения города Москвы»,
Доктор медицинских наук, профессор

 О.Г. Желудкова/

10 января 2022 г

Директор Государственного бюджетного учреждения здравоохранения
города Москвы «Научно-практический центр специализированной
медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого
Департамента здравоохранения города Москвы»,
Доктор медицинских наук, профессор



А.Г. Притыко/

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения
города Москвы «Научно-практический центр специализированной
медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого
Департамента здравоохранения города Москвы»
(ГБУЗ «НПЦ спец.мед.помощи детям ДЗМ»)

119620, г. Москва, ул. Авиаторов, д. 38

Тел.: 8(495)735-09-57

E-mail: npcprakt@mail.ru