



По месту требования

федеральное государственное
бюджетное учреждение
“Федеральный центр нейрохирургии”
Министерства здравоохранения Российской
Федерации (г. Новосибирск)
(ФГБУ «ФЦН» Минздрава России
(г. Новосибирск))
630087, г. Новосибирск,
ул. Немировича-Данченко, 132/1,
тел./факс (383) 349-83-04
e-mail: info@neuronsk.ru
ОКПО 38813548, ОГРН 1125476088825,
ИНН/КПП 5403338271/540301001
от 03.20 21 г. № 240/1

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

**Рзаева Джамиля Афет оглы - доктора медицинских наук, доцента
кафедры нейронаук Института медицины и психологии В.Л. Зельмана
Новосибирского национального исследовательского государственного
университета, главного врача Федерального государственного
бюджетного учреждения "Федеральный центр нейрохирургии"
Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Новосибирск)
на диссертацию Кима Александра Вонгиевича на тему
«РЕЦИДИВ НЕЙРОЭПИТЕЛИАЛЬНЫХ ОПУХОЛЕЙ
ГОЛОВНОГО МОЗГА У ДЕТЕЙ»,
представленной на соискание ученой степени доктора медицинских
наук по специальности 14.01.18 – «нейрохирургия»**

Актуальность темы диссертационной работы

Актуальность научного исследования не вызывает сомнений и обусловлена проблемой склонности нейроэпителиальных опухолей к прогрессии, злокачественной трансформации и метастазированию. Нейроэпителиальные новообразования головного мозга являются одной из часто встречающихся патологий в клинической практике у детей.

Прогнозирование рецидивного роста нейроэпителиальных опухолей было бы возможно с учетом знаний о факторах риска роста опухоли, что позволило бы оптимизировать тактику ведения пациентов и увеличить их выживаемость. Радикальное удаление новообразований головного мозга позволяет увеличить выживаемость пациентов, но наряду с этим учитывается также локализация опухолей в области функционально важных структур мозга. Угроза развития тяжелых неврологических нарушений после вмешательства зачастую не позволяет тотально удалить новообразование, что значительно повышает риск рецидива. Вопрос повышения тотальности удаления новообразований мозга связан с внедрением новых методов диагностики, прежде всего интраоперационных, позволяющих уточнить локализацию функциональных зон, остаточный объем опухоли и т.д. Склонность к рецидивированию нейроэпителиальных опухолей определяется также ее молекулярно-генетическими особенностями. Изучение мутаций и гистологических подтипов опухоли даст дополнительные возможности в лечении церебральных новообразований.

Повторные нейрохирургические вмешательства при выявлении продолженного роста новообразования являются сложным вопросом для нейрохирурга, которому предстоит взвесить различные факторы риска на этапе предоперационного планирования. Все вышесказанное дает основание считать, что тема диссертационного исследования является, несомненно, актуальной, имеющей большое научное и практическое значение.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций

В рамках работы автором в течение 10 лет проведено клиническое исследование с участием 457 пациентов детского возраста, у 121 больного из них выявлен рецидив нейроэпителиальной опухоли. Представленный материал достоверен на основании значительной клинической группы, современных методов статистической обработки полученного материала. Все выводы исследования соответствуют поставленным задачам на основании изученного материала. Полученные данные и достоверность проведенных

исследований, обоснованность основных положений, выводов и рекомендаций не вызывают сомнений.

Новизна исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций

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

В работе доказано, что предикторами рецидива опухоли являются возраст ребенка, гистоструктура и степень анаплазии, а также полнота удаления новообразования.

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

Показано, что использование виртуального 3D-моделирования позволяет построить кинетическую кривую и узнать среднюю скорость роста опухоли головного мозга у детей при рецидиве. Также для прогнозирования сроков рецидива рекомендуется использовать принцип Коллинза для разных гистологических вариантов новообразований.

Показано, что метод интраоперационной флуоресценции с 5-АЛК увеличивает радикальность удаления рецидивов злокачественных глиальных опухолей.

В работе указаны сложности выполнения повторного вмешательства, однако представлены данные, что повторные резекции не сопровождаются значимым снижением качества жизни у больных детского возраста с нейроэпителиальными опухолями, а также выявлено, что наличие метастазов в отличие от тяжелого состояния ребенка (ниже 40 баллов по шкале Lansky) не является противопоказанием для проведения повторного хирургического лечения.

Полнота изложения основных результатов диссертации в научной печати

В рамках работы над диссертацией автором опубликована 81 печатная работа, в том числе имеется 19 публикаций в рецензируемых журналах, рекомендованных перечнем ВАК Министерства науки и образования РФ, 1 монография, 8 статей в журналах, индексируемых в международных базах данных. Результатом научной работы также стало получение 6 патентов на изобретения РФ.

Результаты диссертационной работы внедрены в практическую работу ФГБОУВО «Северо-западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова», ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова», «Федерального центра нейрохирургии» г.Новосибирска, ГБУЗ «Детская краевая клиническая больница» МЗ Краснодарского края, «Республиканской детской клинической больницы» г.Уфы, «Детской республиканской клинической больницы МЗ Республики Татарстан», «Краевой клинической больницы №2» г.Хабаровска, Детских городских больниц №1,2,19 Санкт-Петербурга.

Оценка содержания диссертации и ее завершенность в целом

Диссертация представлена в виде рукописи, изложена на 373 страницах машинописного текста, содержит 54 таблицы, иллюстрирована 172 рисунками, состоит из введения, 7 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций.

Библиографический указатель содержит 341 источник, из них 41 отечественный и 300 зарубежных источника.

В первой главе детально проанализирована мировая литература по проблемам лечения детей с нейроэпителиальными опухолями головного мозга, вопросам выживаемости пациентов, факторам риска рецидива опухолей, указаны результаты последних молекулярно-генетических исследований, особое внимание уделено существующим кинетическим моделям рецидивного роста опухоли, учитывающим различные параметры. Затронуты вопросы, касающиеся особенностей повторных вмешательств и аспектов комплексного лечения пациентов с рецидивами

нейроэпителиальных опухолей. В целом, литературный обзор полностью отражает суть изучаемой проблемы.

Вторая глава посвящена проспективному изучению и анализу клинического материала: 121 пациент с рецидивами церебральных нейроэпителиальных опухолей вошел в основную группу, что составило 26,5% случаев от 457 оперированных ранее пациентов. В главе представлены характеристики групп, критерии включения пациентов в исследование, данные функционального и нейропсихологического статуса больных, инструменты оценки качества жизни, описаны использованные ультразвуковые и нейрофизиологические методы, нейровизуализационные методы (в том числе волюметрия опухоли), методы дифференциальной диагностики для уточнения истинной прогрессии опухоли, методы гистологической верификации, а также список показателей, которые были в дальнейшем подвергнуты анализу и подробному изучению. Проанализированный материал является достаточным и репрезентативным.

Третья глава посвящена структуре повторного роста опухолей среди пациентов с нейроэпителиальными опухолями разной степени анаплазии с учетом разных факторов: времени после операции, локализации и объема новообразования, метастазирования и пр. В главе 3 также описаны функциональный статус больных с рецидивами, гистопатологические и нейровизуализационные особенности при рецидивных опухолях, показана возможность применения интраоперационной флуоресцентной диагностики с использованием 5-АЛК для проведения максимальной резекции новообразования. Автором представлены иллюстративные материалы и клинические наблюдения, отражающие аспекты ведения пациентов, особенности диагностики и этапы хирургических вмешательств при рецидивах опухолей.

В четвертой главе, посвященной кинетике рецидива нейроэпителиальных опухолей головного мозга у детей, проанализирована и представлена в виде кинетических кривых динамика роста опухолей различной гистологической структуры. Данные об изменении объема опухоли получены с помощью разных методов оценки, при этом метод

виртуального 3D-моделирования при сравнении с другими оказался наиболее точным методом. Результаты анализа кривых показали средние скорости повторного роста различных гистологических типов опухолей. Также в главе 4 указаны результаты применения закона Коллинза для разной гистологической структуры новообразований.

В пятой главе описаны различные факторы риска рецидива нейроэпителиальных опухолей головного мозга у детей, в том числе проанализированы молекулярно-генетические особенности новообразований, влияние степени радикальности удаления и применения адъювантной терапии на частоту рецидива. В главе 5 представлены три шкалы, демонстрирующие вероятность развития рецидива нейроэпителиальной опухоли.

В шестой главе указаны хирургические аспекты повторных вмешательств при рецидивах нейроэпителиальных опухолей головного мозга у детей и особенности доступов.

В седьмой главе представлены результаты лечения пациентов детского возраста с рецидивом нейроэпителиальных опухолей головного мозга, данные, касающиеся изменения качества жизни детей после повторных вмешательств, общая выживаемость пациентов данной группы.

В заключении представлено обсуждение полученных результатов с учетом данных литературы, резюмированы основные положения работы.

Работа завершается заключением и выводами. Выводы диссертационной работы логично вытекают из поставленных задач. Результаты работы могут быть использованы в практической деятельности нейрохирургов.

Автореферат достаточно полно отражает содержание диссертации.

Диссертационная работа написана литературным языком, встречаются стилистические и орфографические ошибки, а также опечатки.

Вместе с тем, по тексту работы можно сделать несколько замечаний дискуссионного характера:

1. Как поступать при получении данных об изменении объема опухоли для построения кривых роста в случае опухоли с кистозным компонентом?

Как проводить расчеты? Включают ли его в волюметрические данные опухоли, если объем кисты также увеличивается со временем?

2. В заключении указано, что во всех выявленных наблюдениях нарушения закона Коллинза не было выполнено полное удаление новообразования. Были ли пациенты со сниженным критическим периодом Коллинза, которым не проводилась адьювантная терапия после тотального удаления, и это влияло на занижение сроков рецидива?

3. В случаях реопераций выполнялись ли расширения предыдущих хирургических доступов?

4. При каких изменениях интраоперационного нейрофизиологического мониторинга принималось решение об остановке поступательного периода вмешательства? Какая тактика была при значимых изменениях ЧСС и АД?

5. Тактика при противоречивых данных интраоперационной экспресс-гистологии и флуоресцентного свечения ткани в одной и той же зоне.

6. Большой риск развития рецидива при опухолях ЗЧЯ, вероятнее всего, связан с неполным удалением в связи с вовлечением функционально важных зон этой области, а также преобладанием в области ЗЧЯ медуллобластом. Чем-то еще объясняется высокий риск?

7. Ваша тактика при нескольких узлах рецидивной опухоли и метастазах, расположенных на расстоянии друг от друга? Этапы удаления? Лучевое лечение?

Возникшие вопросы к исследователю и замечания не влияют на общую положительную оценку работы и носят дискуссионный характер. Принципиальных замечаний по работе нет.

Заключение

Таким образом, диссертация Кима Александра Вонгиевича является законченной научной квалификационной работой, направленной на решение актуальной задачи – усовершенствования системы прогнозирования и профилактики рецидива бластоматозного процесса и разработки рациональной тактики повторных нейрохирургических операций с оценкой

хирургического риска у детей с нейроэпителиальными опухолями, имеющей существенное значение в нейрохирургии, что соответствует критериям, установленным «Положением о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 № 842, (в ред. Постановлений Правительства РФ от 21.04.2016 N 335, от 02.08.2016 N 748, от 29.05.2017 N 650, от 28.08.2017 N 1024, от 01.10.2018 N 1168, с изм., внесенными Постановлением Правительства РФ от 26.05.2020 N 751), а её автор достоин искомой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.18 — нейрохирургия.

Официальный оппонент, доктор медицинских наук,

Главный врач ФГБУ «ФЦН» Минздрава России (г.Новосибирск)

Рзаев Джамиль Афет оглы

« 01 » марта 2021 г.

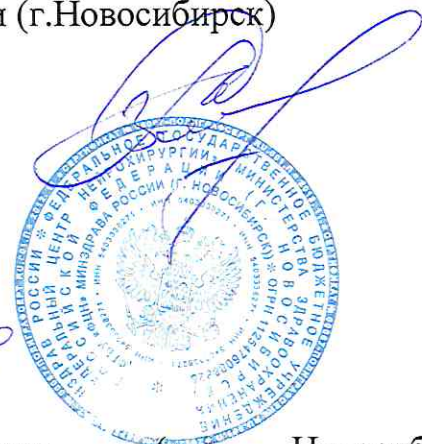
Согласен на обработку персональных данных.

Подпись д.м.н. Рзаева Д.А. заверяю

Начальник отдела кадров

ФГБУ «ФЦН» Минздрава России (г. Новосибирск)

Сагель Е. В.



630087, РФ, г. Новосибирск, улица Немировича-Данченко, д.132/1
тел.: +7(383)349-8301, info@neuronsk.ru