

УТВЕРЖДАЮ

Заместитель директора по научной
работе ГБУЗ «НИИ СП
им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»,
д.м.н., профессор


М.Л. Роголь
«25» сентября 2023 г.



ОТЗЫВ

ведущей организации - Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Научно-исследовательского института скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы» о научно-практической ценности диссертационной работы Беляева Артема Юрьевича «Астроцитомы и олигодендроглиомы 3 степени злокачественности у взрослых: клиника, диагностика, лечение», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.10 Нейрохирургия

Актуальность исследования

На фоне всестороннего исследования особенностей диагностики и лечения пациентов с глиомами grade 2 и grade 4, астроцитомы и олигодендроглиомы grade 3 ввиду их крайне редкой встречаемости остаются изучены недостаточно. В подавляющем большинстве работ, посвященных этой тематике, глиомы разных grade объединяются в одну группу, в которой астроцитомы и олигодендроглиомы grade 3 всегда оказываются в явном меньшинстве; тем не менее, полученные результаты зачастую смело экстраполируются на всю группу пациентов.

В современной литературе нет исчерпывающей информации об особенностях МР-диагностики астроцитом и олигодендроглиом grade 3, в частности, о вариантах контрастирования их стромы. В научной среде

утвердилось мнение о том, что почти все опухоли grade 3 накапливают контрастный препарат по «мозаичному» типу, однако более детальные исследования выделяют несколько различных видов его накопления. Использование ПЭТ-КТ в этой группе пациентов особенно актуально с целью попытки предоперационного установления grade опухоли; тем не менее, в опубликованных работах доля астроцитом и олигодендроглиом grade 3 была незначительна, а общее количество пациентов редко превышает 2 десятка.

В вопросе хирургического лечения достаточно давно установилась точка зрения о необходимости интраоперационного поиска «очага анаплазии» в опухоли, который, по представлению ряда исследователей, должен соответствовать участку накопления контрастного препарата опухолью. Эта концепция неоднородности гистологического строения опухолей grade 3 высказана несколько десятилетий назад, а работ, подтверждающих ее, крайне мало. При этом ни одно исследование не отвечает на вопрос, с какой частью опухоли, не накапливающей контрастный препарат, ассоциирован «очаг анаплазии».

Изучение различных схем адьювантной терапии астроцитом и олигодендроглиом grade 3 продолжается в течение длительного времени, однако ввиду редкой встречаемости этих опухолей, а также вследствие регулярных пересмотров классификации опухолей WHO и исключения пациентов в процессе исследования (как результата реклассификации), исследуемые группы в большинстве работ невелики по объему, особенно в случаях сравнения эффективности различных химиотерапевтических агентов.

Наконец, наименее освещенным в современной литературе остаётся вопрос редких астроцитом grade 3 – локализующихся изолированно в мозжечке, а также плеоморфных астроцитом grade 3. Почти все публикации, посвященные этим опухолям, представляют собой описания отдельных наблюдений либо анализ очень малочисленных серий, зачастую собранных до рутинного внедрения в клиническую практику МРТ и генетических исследований опухолей.

Таким образом, все вышеперечисленное указывает на безусловно высокую актуальности выполненного исследования.

Новизна исследования, полученных выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Впервые описана возможность существования феномена несоответствия режимов T2 и T2-FLAIR для астроцитом grade 3, в том числе для опухолей, накапливающих контрастный препарат. Изучены особенности результатов исследования астроцитом и олигодендроглиом grade 3 посредством ПЭТ-КТ с ^{11}C -метионином. Установлено, что наличие олигодендроглиального компонента в опухоли grade 3 не всегда определяет больший (в сравнении с астроцитомой) индекс накопления радиофармпрепарата.

На основании результатов использования нескольких интраоперационных методик обоснована возможность корректной гистологической диагностики опухолей вне зависимости от фокуса забора материала – в так называемом «очаге анаплазии» или вне его.

Продемонстрировано существование молекулярной гетерогенности в группах астроцитом и олигодендроглиом grade 3.

На достаточном клиническом материале установлены факторы, определяющие продолжительность периода общей и безрецидивной выживаемости для астроцитом и олигодендроглиом grade 3. Доказана равнозначность эффективности различных схем химиотерапии. Установлено, что для астроцитом grade 3 лучевая терапия оказывает большее влияние на прогноз, чем химиотерапия.

Продемонстрировано, что показатели выживаемости в группе пациентов с астроцитомами grade 3, изолированно поражающими мозжечок, не уступают таковым для аналогичных опухолей супратенториальной локализации. Показано, что для плеоморфных ксантоастроцитом grade 3 такие факторы, как объем резекции, возраст пациента, проведение адьювантной терапии не являются определяющими с точки зрения прогноза заболевания.

Значимость полученных результатов для науки и практики

Ценность и значимость исследования не вызывает сомнения. В плане диагностической значимости важным является демонстрация 7 различных вариантов накопления контрастного препарата стромой опухоли (как для астроцитом, так и для олигодендроглиом grade 3); кроме того, в работе показано, что существенная часть опухолей (около трети астроцитом и почти половина олигодендроглиом grade 3) не накапливают контрастный препарат совсем, что очень важно учитывать при проведении дифференциальной диагностики глиальных опухолей на дооперационном этапе.

Убедительно продемонстрировано отсутствие необходимости хирургического поиска «очагов анаплазии» в опухоли – вся ее строма, вне зависимости от накопления контрастного препарата при МР-исследовании и макроскопических различиях, выявляемых интраоперационно, является опухолью grade 3.

Изучена молекулярная гетерогенность внутри групп астроцитом и олигодендроглиом grade 3. Продемонстрировано значение TERT-мутации и NMDA-рецепторов на прогноз заболевания.

На значительном объеме клинического материала изучено влияние целого ряда факторов на общую и безрецидивную выживаемость в каждой из групп.

Наконец, изучены особенности диагностики и клинического течения двух крайне редких нозологий – астроцитом grade 3, локализующихся изолированно в мозжечке, и плеоморфных ксантоастроцитом grade 3. Впервые обобщены данные достаточного количества пациентов для формулирования обоснованных выводов об особенностях диагностики, течения заболевания и факторов, определяющих прогноз, в этой очень малочисленной группе.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Научные положения и выводы диссертационной работы представляют

высокий интерес для нейрохирургов, нейроонкологов, нейроморфологов, специалистов лучевой диагностики.

Представляется важным использование материалов диссертационной работы при создании методических и клинических рекомендаций по лечению пациентов с астроцитомами и олигодендроглиомами grade 3.

Целесообразно включить положения и выводы диссертационной работы в соответствующие разделы основной профессиональной образовательной программы высшего образования – подготовки кадров высшей квалификации в ординатуре по специальности «нейрохирургия»; в учебные планы циклов профессиональной переподготовки специалистов и циклов повышения квалификации нейрохирургов, онкологов, специалистов лучевой диагностики.

Структура работы и полнота изложения основных результатов диссертации в опубликованных научных работах

Диссертация представлена на 349 страницах машинописного текста, иллюстрирована 112 рисунками и содержит 12 таблиц. Работа состоит из оглавления, введения, семи глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, списка сокращений. Список литературы включает 30 отечественных и 341 зарубежный источник.

Содержание автореферата полностью отражает содержание диссертационной работы, иллюстрации достаточны и информативны.

Основные положения и отдельные части работы были представлены в рамках международных и отечественных конференций и симпозиумов.

По теме диссертации опубликовано 29 печатных работ, из них 14 статей – в научных рецензируемых изданиях, включенных в перечень ВАК Минобрнауки России для публикации основных научных результатов диссертации, 6 статей – в зарубежных рецензируемых журналах, индексируемых в международных базах Scopus и Web of Science, 9 - в виде тезисов и статей в журналах и сборниках материалов отечественных и зарубежных конференций, конгрессов и съездов.

Замечания к работе

Принципиальных замечаний нет. В ходе дискуссии хотелось бы получить ответы на следующие вопросы:

1. В работе параллельно используются 2 классификации опухолей WHO – актуальная и предыдущего пересмотра. Чем это вызвано?
2. В случаях интраоперационного поиска «очагов анаплазии» в опухоли с помощью методики метаболической навигации были ли случаи интраоперационного свечения в глиомах grade 2 и отсутствия такового в глиомах grade 3, накапливающих контрастный препарат?
3. В главе, посвященной хирургическому лечению, упоминается деление опухолей на 3 вида по степени плотности – мягкие, гетерогенные, плотные. Как оно проводилось и насколько объективным было?

Заключение

Диссертация Беляева Артема Юрьевича «Астроцитомы и олигодендроглиомы 3 степени злокачественности у взрослых: клиника, диагностика, лечение», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.10 Нейрохирургия, является самостоятельной научно-квалификационной работой, в которой, на основании выполненных автором исследований и разработок содержится решение крупной актуальной научной проблемы – разработка протокола сопряженной нейровизуализационной и морфогенетической диагностики для оптимизации тактики хирургического и адьювантного лечения пациентов с астроцитомами и олигодендроглиомами grade 3, которая имеет важное значение для нейрохирургии.

По своей актуальности, достоверности полученных результатов, обоснованности выводов, научной, теоретической и практической значимости диссертационная работа соответствует критериям «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 №842 (в ред. от 26.09.2022), а ее автор, Беляев А.Ю., заслуживает

присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности
3.1.10 Нейрохирургия.

Отзыв о научно-практической ценности диссертации Беляева Артема Юрьевича «Астроцитомы и олигодендроглиомы 3 степени злокачественности у взрослых: клиника, диагностика, лечение» обсужден и утвержден на совместном заседании проблемно-плановой комиссии № 4 «Заболевания и повреждения нервной системы» с участием сотрудников отделения неотложной нейрохирургии ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», протокол заседания №9/2023 от 08.09.2023 г.

Ведущий научный сотрудник
отделения неотложной нейрохирургии
ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»
доктор медицинских наук
(3.1.10. – нейрохирургия,
Медицинские науки)

Пригородов Александр Владиславович

«25» сентября 2023 г.

Подпись д.м.н. А.В. Пригорова заверяю:

Ученый секретарь
ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»,
кандидат медицинских наук

Шахова Ольга Борисовна



Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы
«Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента
здравоохранения города Москвы»
(ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»)
129090, Российская Федерация, г. Москва, Большая Сухаревская площадь, 3
Тел. + 7 (495) 680-41-54; e-mail: sklif@zdrav.mos.ru; сайт: www.sklif.mos.ru