

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук (3.1.10. – нейрохирургия), доцента Мартынова Бориса Владимировича о научно-практической значимости диссертации Нечаевой Анастасии Сергеевны «СУПРАТЕНТОРИАЛЬНЫЕ НЕЙРОБЛАСТОМЫ И ГАНГЛИОНЕЙРОБЛАСТОМЫ У ВЗРОСЛЫХ: КЛИНИЧЕСКИЕ, МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ, МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ, ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ», представленной к защите на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальностям: 3.1.10 – нейрохирургия; 3.1.6. – онкология, лучевая терапия.

Актуальность темы.

Нейробластомы и ганглионейробластомы у взрослых пациентов встречаются крайне редко, а с поражением ЦНС в литературе описаны единичные случаи (Yao P.S. и соавт., 2017; Schipper M.H. и соавт., 2012; Nishihara H. И соавт., 2008). Типично эти опухоли встречаются у младенцев и детей в возрасте до 5 лет (Chung C. и соавт., 2021). Они представляют гетерогенную по исходам группу новообразований: от не представляющих угрозы, очень низкого риска и спонтанно регрессирующих опухолей до рецидивирующих, рефрактерных к лечению или агрессивных заболеваний с метастатическим распространением и с высоким риском (Polychronopoulos P.A., Vedoya-Reina O.C., Johnsen J.I., 2024). Эта неоднородность клинических исходов тесно связана с гетерогенностью молекулярно-генетических характеристик этих опухолей (Gomez R.L. и соавт., 2022). Именно изучение молекулярно-генетического профиля может иметь не только прогностическое значение, но и может быть основой для потенциально эффективного комбинированного лечения.

Современные протоколы, включающие проведение индукционной химиотерапии, хирургическую резекцию, высокодозную химиотерапию с использованием аутологичных стволовых клеток, лучевую терапию, а также

иммунотерапию, позволили улучшить исходы у детей (Chung С. и соавт., 2021).

В отношении взрослых пациентов с супратенториальными нейробластомой и ганглионейробластомой общепринятых стандартов адьювантного лечения нет. Так и проблема хирургического лечения этих новообразований головного мозга на сегодняшний день далека от своего окончательного решения. В то время как в настоящее время имеются убедительные доказательства того, что более радикальное удаление увеличивает общую продолжительность жизни у пациентов с злокачественными опухолями головного мозга, в том числе и с глиобластомами (Горяйнов С.А., 2022; Анохина Ю.Е. и соавт., 2014; Li X.Z. и соавт., 2017; Sanai N. и соавт., 2011, Stummer W. и соавт., 2008).

Следовательно, изучение результатов комбинированного лечения взрослых пациентов с нейробластомами и ганглионейробластомами супратенториальной локализации с учетом их клинического течения, нейровизуализационных, морфологических характеристик и молекулярно-генетических факторов является актуальной задачей и имеет практическое значение как для нейрохирургии, онкологии, так и для лучевой диагностики и терапии.

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

Диссертационное исследование выполнено в высококвалифицированном научном учреждении – Национальном медицинском исследовательском центре имени В.А. Алмазова. Данные об обследовании и хирургическом лечении 31 пациента с гистологически верифицированными нейробластомами и ганглионейробластомами супратенториальной локализации были положены в основу диссертационного исследования с учетом их клинических, нейровизуализационных, морфологических, молекулярно-генетических характеристик.

Автором выполнено комплексное по объему пред-, и послеоперационное обследование пациентов. Диссертантом была создана компьютеризированная база данных, в которой отражены предоперационная клиническая симптоматика, результаты пред- и послеоперационных диагностических исследований (МР-исследование в стандартных режимах (T1, T2, FLAIR, DWI, T1 после введения гадолиний-содержащего контрастного препарата). Молекулярно-генетическое исследование опухолей проводилось с определением экспрессии матричной РНК генов VEGF, TP53, β -тубулин III класса, PDGFRA, C-kit, MGMT и ERCC1 (см. таблицу 4) с помощью полимеразной цепной реакции в режиме реального времени в лаборатории отдела биологии опухолевого роста под руководством проф. Е.Н. Имянитова (ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России). Все эти исследования позволяют объективизировать результаты проведенного исследования.

Исследователем использован статистический анализ, выполненный с применением современного и специализированного программного обеспечения, что обеспечивает высокую достоверность полученных результатов.

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.С. Нечаевой характеризует высокий уровень новизны и практической значимости.

Научная новизна данной диссертационной работы заключается в том, что выделены различия в клиническом дебюте заболевания: у пациентов с ганглионейробластомой дебют заболевания достоверно связан с эпилептическими приступами, а у пациентов с нейробластомой – с очаговым неврологическим дефицитом.

Исследователем установлено, что благоприятными прогностическими факторами являются супратенториальная локализация опухоли обоих типов, а также поражение только одной доли головного мозга.

Диссертантом показано, что радикальность хирургического удаления влияет на длительность безрецидивного периода и общей продолжительности жизни у пациентов с ганглионейробластомой, а у пациентов с нейробластомой – на длительность продолжительности жизни.

Автором выявлены различия в молекулярно-генетическом статусе нейробластом и ганглионейробластом, влияющие на продолжительность жизни пациентов.

Диссертантом установлена взаимосвязь между уровнем экспрессии генов VEGF, C-kit, ERCC1 и риском возникновения летального исхода заболевания.

Исследователем доказано, что экспрессия мРНК гена VEGF достоверно уменьшала как медиану безрецидивного периода, так и общей продолжительности жизни.

По результатам, проведенной работы, автором предложена схема тактики диагностики и лечения взрослых пациентов с супратенториальной нейробластомой и ганглионейробластомой.

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

Практическая значимость завершенной работы подтверждается внедрением и использованием результатов исследования в работе НИЛ нейроонкологии «РНХИ им. проф. А.Л. Поленова» филиала ФГБУ «НМИЦ имени В.А. Алмазова» МЗ РФ, нейрохирургического отделения ГБУЗ «Городская больница №26», СПб ГБУЗ «Городская Мариинская больница».

По теме диссертации опубликовано 13 научных работ, которые полностью отражают основные положения, результаты и выводы диссертационного исследования. Из них 3 статьи - в научных рецензируемых журналах, рекомендованных перечнем ВАК Министерства высшего образования и науки РФ.

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

Оценка содержания диссертации, её завершенность в целом.

Диссертационная работа Нечаевой А.С. представлена в виде рукописи, изложена на 148 страницах машинописного текста. Состоит из глав с литературным обзором, описанием используемых материалов и методов исследования, главы с результатами исследования, обсуждения, резюме, выводов, практических рекомендаций, списка используемой литературы и приложения. Работа иллюстрирована 48 рисунками и 27 таблицами. Библиографический указатель достаточный и содержит 169 источников (23 отечественных и 146 зарубежных).

Во введении автором представлено современное состояние проблемы эпидемиологии и диагностики нейробластом и ганглионейробластом ЦНС у взрослых пациентов, актуальность изучения клинических, нейровизуализационных, морфологических и молекулярно-генетических характеристик этих новообразований. Диссертант подробно описывает значимость проблемы выбора объективных критериев для дифференцированного подхода адъювантного лечения. Также обосновывается актуальность прогнозирования исхода заболевания для каждого пациента на основании молекулярно-генетических факторов.

Обзор литературы. В главе подробно представлены определение, сложности эпидемиологического учета, этиопатогенез супратенториальных нейробластом и ганглионейробластом, особенности современной классификации, основанной на приоритете молекулярно-генетических характеристик в определении вида опухоли, что привело к объединению обеих опухолей в единой рубрике нейробластом с активацией гена FOXR2. Также описаны клиническая картина и особенности нейровизуализационной картины, морфологические, иммуногистохимические и молекулярно-генетические характеристики. Анализируются современные подходы к лечению этих опухолей.

Во 2 главе представлены дизайн исследования, место, время, этапы его проведения, дана подробная характеристика групп пациентов по большому количеству изученных параметров, методологии выполненного ретро-, проспективного клинического исследования. Автор останавливается на особенностях методов пред- и послеоперационного обследования пациентов, хирургических операций, методах адьювантного лечения пациентов. Также подробно представлены методики статистического анализа полученных данных.

Представленные автором методы изучения результатов исследования являются современными и достаточными для решения поставленных задач.

3 глава содержит результаты обследования и лечения супратенториальных нейробластом и ганглионейробластом. В рамках работы выявлены особенности клинического дебюта заболевания в зависимости от вида опухоли, представлены нейровизуализационные характеристики нейробластом и ганглионейробластом до проведения лечения. Автором была показана прогностическая значимость объёма удаления опухоли. Диссертантом при изучении патоморфологических характеристик нейробластом и ганглионейробластом было установлено, что у последних преобладал клеточный и ядерный полиморфизм и для них было характерно большое число митозов. В главе представлены влияние клинических

факторов, молекулярно-генетических параметров опухоли, хирургического вмешательства, различных вариантов лучевой терапии и первой линии химиотерапии на медианы безрецидивной и общей выживаемости пациентов. На основании проведенного исследования автором представлена схема тактики диагностики и лечения взрослых пациентов с супратенториальной нейробластомой и ганглионейробластомой.

В разделе «Обсуждение» дан критический анализ полученных результатов исследования, их сравнение и сопоставление с существующей литературой.

Заключение характеризует выполненную работу в целом и содержит обобщенные данные собственных исследований.

Выводы и практические рекомендации диссертационной работы соответствуют цели и задачам.

Содержание автореферата

Автореферат содержит 25 страниц, 11 рисунков. Содержание автореферата полностью отражает основные положения диссертации, выводы и практические рекомендации.

Замечания и вопросы для научной дискуссии.

В целом при положительной оценке работы следует отметить, что встречаются отдельные опечатки и стилистические ошибки. 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» на стр. 34 указано, что «размеры опухоли оценивались по её диаметру в наибольшем измерении», а на следующей странице степень резекции определялась по объёму удаленной опухоли. Хотелось бы уточнить у автора, по какой формуле рассчитывалась степень резекции?

2. Наблюдалась ли связь между степенью резекции при первичном удалении опухоли и повторным вмешательством?
3. Хотелось бы уточнить у автора, есть ли необходимость цитологического исследования ликвора через 2-3 недели после операции у пациентов с супратенториальными нейробластомами и ганглионейробластомами с высоким риском для определения вида лучевой терапии?

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

Заключение

Таким образом, диссертация Нечаевой Анастасии Сергеевны на тему «Супратенториальные нейробластомы и ганглионейробластомы у взрослых: клинические, морфологические, молекулярно-генетические особенности, тактика лечения», представленной к защите на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальностям: 3.1.10 – нейрохирургия; 3.1.6. – онкология, лучевая терапия, является научно-квалификационной работой, которая содержит решение актуальной задачи – улучшения результатов лечения взрослых пациентов с нейробластомой и ганглионейробластомой супратенториальной локализации с учетом их клинических, нейровизуализационных, морфологических, молекулярно-генетических характеристик. Считаю, что по актуальности, глубине исследования, методическим подходам к проведению исследования, высокому уровню новизны и научно-практической значимости полученных результатов диссертация Нечаевой Анастасии Сергеевны имеет существенное значение для нейрохирургии и онкологии, что соответствует критериям, установленным «Положения 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 кандидата медицинских наук по специальностям: 3.1.10. — нейрохирургия; 3.1.6. — онкология, лучевая терапия.

Официальный оппонент:

доктор медицинских наук (3.1.10. — нейрохирургия), доцент, доцент кафедры нейрохирургии Федерального государственного бюджетного военного образовательного учреждения высшего образования «Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации

Мартынов Борис Владимирович

« 01 » 10 _____ 2024 г.

Согласен на обработку моих персональных данных _____ /Мартынов Б.В./

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



Подпись Мартынова Б.В. заверяю
 Начальник отдела (ОНР и ПНПК)
 полковник м/с Д. Овчинников
 « 30.09.2024 » 202_г.

ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М.Кирова»
 Министерства обороны Российской Федерации

194044, г. Санкт-Петербург, улица Академика Лебедева, д. 6

Телефон: 8(812) 3297118 Электронный адрес организации: vmeda-na@mil.ru

Web-адрес организации: www.vmeda-mil.ru