

Отзыв официального оппонента

доктора медицинских наук, профессора Хачатряна Вильяма Арамовича на диссертационную работу Беляева Артема Юрьевича на тему «Астроцитомы и олигодендроглиомы 3 степени злокачественности у взрослых: клиника, диагностика, лечение», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.10 Нейрохирургия

Актуальность темы исследования

Работа основана на опыте комбинированного лечения пациентов с астроцитомами и олигодендроглиомами grade 3 (в том числе плеоморфными ксантоастроцитомами grade 3 и астроцитомами grade 3 с изолированным поражением мозжечка).

Сложность изучения данной патологии обусловлена прежде всего редкой встречаемостью этих опухолей (среди всех глиальных опухолей астроцитом grade 3 6,6%, олигодендроглиом grade 3 1,8%). Большинство работ, анализирующих данную проблему, основывались на клиническом материале смешанных групп (опухоли grade 2 + grade 3 или grade 3 + grade 4, а в ряде случаев – всех трех степеней злокачественности), причем всегда группа grade 3 оказывалась самой малочисленной, однако результаты экстраполировались и на нее.

В вопросах хирургического лечения опухолей grade 3 помимо основного принципа «максимально радикальной резекции, приводящей к минимальному неврологическому дефициту», в течение нескольких десятилетий доминировала парадигма необходимости поиска «очагов анаплазии» в строении опухоли для корректной верификации ее grade. При этом убедительных доказательств гетерогенного строения всех опухолей grade 3, основанных на комбинированном применении интраоперационных методик и морфологического исследования, в литературе практически не встречается.

Кроме того, не существует единого протокола адъювантной терапии для астроцитом grade 3 и олигодендроглиом grade 3, а исследования, ставящие своей задачей сравнение существующих схем, крайне малочисленны и основаны на недостаточном по объему клиническом материале.

Помимо этого, ряд нозологий в группе астроцитом grade 3 остается изученным несистемно, по нескольким описаниям клинических наблюдений.

Таким образом, выполненное Беляевым Артемом Юрьевичем научное исследование, посвященное разработке протокола сопряженной нейровизуализационной и морфогенетической диагностики для оптимизации тактики хирургического и адьювантного лечения пациентов с астроцитомами и олигодендроглиомами grade 3, является актуальным, перспективным и имеет большое научно-практическое значение для нейрохирургов.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Работа основана на изучении результатов хирургического лечения 720 пациентов с астроцитомами и олигодендроглиомами grade 3, что определяет ее клиническую репрезентативность. Методическое обеспечение исследования детально проработано: все аспекты клинической и нейровизуализационной диагностики, хирургического лечения, морфологической и генетической диагностики выполнены на современном высокотехнологичном уровне.

Полученные результаты подверглись статистическому анализу с использованием современных точных методов. Внушительный объем клинического материала и применение статистических методов позволяет расценивать результаты диссертационной работы как достоверные.

Исследование выполнено в соответствии с поставленной целью диссертационной работы. Задачи исследования, сформулированные автором, соответствуют поставленной цели. Все положения, выводы и практические рекомендации, сформулированные в диссертации, научно обоснованы.

Научная и практическая значимость полученных результатов

Существенно дополнены наши знания о МР-семиотике астроцитом и олигодендроглиом grade 3. В частности, на основании анализа большого объема МР-томограмм установлено, что эти опухоли существенно реже, чем

представлялось ранее, накапливают контрастный препарат. Кроме того, выделено 7 паттернов его накопления в противовес ранее описанным 4.

Впервые доказано, что регистрация феномена несоответствия режимов T2 и T2-FLAIR возможна и в группе астроцитом grade 3, в том числе для накапливающих контрастный препарат.

Сопряженный анализ МРТ и ПЭТ-КТ с ^{11}C -метионином крупной серии пациентов позволил установить объемные соотношения опухолей по 2 названным модальностям исследования. Кроме того, было показано, что ИН РФП для глиом grade 3 не всегда выше в группе олигодендроглиом (что, например, справедливо для глиом grade 2).

Впервые проанализирована хирургическая плотность астроцитом и олигодендроглиом grade 3. Установлена взаимосвязь этого показателя со степенью радикальности резекции, а также продолжительностью общей и безрецидивной выживаемости.

Проведен критический анализ концепции гистологической гетерогенности глиом третьей степени злокачественности с помощью 4 различных вспомогательных хирургических методик и морфологического исследования. Впервые показано, что данные опухоли гомогенны по своей гистологической структуре.

Изучена внутриопухолевая гетерогенность отдельно для астроцитом и олигодендроглиом grade 3. Освещено значение экспрессии NMDA-рецепторов с точки зрения прогноза общей и безрецидивной выживаемости.

Впервые проанализированы различия в клиническом течении и показателях выживаемости для «первичных» и «вторичных» астроцитом grade 3.

На материале 720 пациентов изучена индивидуальная и групповая значимость факторов, определяющих прогноз течения заболеваемости и показателей выживаемости.

Наконец, накоплены и систематизированы знания о крайне редких опухолях – плеоморфной ксантоастроцитоме grade 3 и астроцитоме grade 3, локализующейся изолированно в мозжечке, что позволило впервые сформулировать из особенности

диагностики, клинического течения и установить факторы, определяющие прогноз заболевания в этой группе пациентов.

Содержание и завершенность диссертации, полнота изложения основных результатов диссертации в опубликованных научных работах

Диссертационная работа построена традиционно, изложена на 349 страницах машинописного текста, состоит из введения, 7 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, содержащего 371 источник (30 отечественных, 341 зарубежный). Текст диссертации иллюстрирован 112 рисунками, количественные и статистические результаты систематизированы в 12 таблицах.

В разделе «Введение» описана актуальность обсуждаемой проблемы, четко сформулированы цель и задачи исследования, показана научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, а также представлены положения, выносимые на защиту.

В главе 1 «Современное состояние проблемы (обзор литературы)» автор исчерпывающе освещает вопрос астроцитом и олигодендроглиом grade 3, представляя научные результаты, сформулированные к настоящему времени, и акцентируя внимание на нерешенных задачах для этой немногочисленной популяции пациентов. В обзоре представлены данные об эпидемиологии названных опухолей, методиках нейровизуализационной и морфо-генетической диагностики, вариантах хирургического лечения, существующих схемах адьювантной терапии, редких опухолях данной группы.

Оценка целого ряда актуальных проблем по данным литературы позволила сформулировать актуальность, цели и задачи, а также структуру диссертационной работы.

В главе 2 «Материалы и методы» приведена общая характеристика прооперированных пациентов – 720 больных с астроцитомами и олигодендроглиомами grade 3, подробно описаны методики нейровизуализационной диагностики, вспомогательные методы хирургического

лечения, варианты морфологических и генетических исследований. Описана методика статистического анализа данных.

В главе 3 «Особенности нейровизуализации астроцитом и олигодендроглиом grade 3» детально изучается МР-семиотика названных опухолей. Особый упор сделан на варианты накопления опухолями контрастного препарата: на внушительном клиническом материале установлено, астроцитомы grade 3 накапливают его в 63% случаев, а олигодендроглиомы grade 3 – в 53,1% случаев; при этом оба вида опухолей могут демонстрировать 7 различных паттернов его накопления.

В противовес общепринятому мнению о невозможности регистрации феномена несоответствия режимов T2 и T2-FLAIR для астроцитом grade 3, автором работы на ряде клинических примеров была продемонстрирована такая возможность.

В разделе исследования опухолей с помощью ПЭТ-КТ с ¹¹C-метионином автором убедительно продемонстрировано, что не всегда олигодендроглиальная природа опухоли является залогом того, что ИН РФП в ее строме будет выше, чем в астроцитоме. Кроме того, установлено, что наибольшим метаболическим объемом обладают IDH-позитивные астроцитомы grade 3.

В главе 4 «Хирургическое лечение» автор анализирует хирургическую плотность опухолей и связанную с ней степень радикальности удаления.

Кроме того, в этой главе решается более важный вопрос – доказываемое отсутствие необходимости интраоперационного поиска так называемых «очагов анаплазии» в опухолевой ткани, идентификация которых ранее считалась важным этапом операции для проведения корректной морфологической диагностики. Автор применяет 4 различных вспомогательных интраоперационных методики – метаболическую навигацию, УЗ-сканирование, нейронавигацию и слияние (fusion) МРТ и ПЭТ-КТ для проведения расчетов стереотаксической биопсии – и по результатам каждой из них доказывает гистологическую гомогенность этих опухолей.

В главе 5 «Морфология и генетика астроцитом и олигодендроглиом grade

3» автор концентрирует внимание на не изученной ранее проблеме – внутриопухолевой гистологической гетерогенности астроцитом и олигодендроглиом grade 3 (для каждой из групп), сравнивая несколько признаков и разделяя пациентов на группы на основании наличия в опухоли мутации IDH.

Кроме того, также впервые в мировой литературе были представлены результаты исследования взаимосвязи экспрессии NMDA-рецепторов в астроцитах grade 3 и показателей общей и безрецидивной выживаемости, в том числе с учетом IDH-статуса опухоли.

Глава 6 «Варианты лечения и факторы, определяющие прогноз» на материале 720 пациентов анализирует более 10 различных факторов в их индивидуальной и совместной значимости, убедительно демонстрируя ведущие из них для формирования прогноза заболевания.

Изучены различные варианты адьювантного лечения и схемы химиотерапии, проведен сравнительный анализ их эффективности.

Также впервые в мировой литературе проведено сравнение показателей общей и безрецидивной выживаемости для «первичных» и «вторичных» астроцитом и олигодендроглиом grade 3.

Глава 7 «Редкие виды глиом grade 3» систематизирует собственный (крупнейший в мире) и опубликованный ранее материал по двум наиболее редким нозологиям группы астроцитом grade 3: плеоморфной ксантоастроцитоме grade 3 и астроцитоме grade 3 с изолированным поражением мозжечка. Впервые на достаточном для анализа материале были описаны их клинические особенности и факторы, определяющие прогноз лечения.

В «Заключении» представлено критическое обсуждение полученных результатов, их сопоставление с ранее опубликованными. Заключение всецело отражает суть диссертационной работы и предвосхищает выводы.

Выводы диссертации обоснованы, достоверны и полностью соответствуют поставленным задачам и главным итогам проведенного исследования.

Автореферат полностью отражает основные результаты диссертационной работы, хорошо оформлен, а его содержание соответствует тексту диссертации.

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. Опубликованные научные работы достаточно полно отражают содержание диссертации. Основные положения и отдельные части работы были представлены в рамках международных и отечественных конференций и симпозиумов.

Замечания к работе

Принципиальных замечаний нет. Однако хотелось бы отметить следующее:

1. Не все изучаемые в работе проблемы базировались на исследовании всего клинического материала (720 пациентов), представленных в главе «Материалы и методы».

2. Не вполне ясно, каким образом были разделены на 2 группы пациенты с «первичными» и «вторичными» астроцитомами и олигодендроглиомами?

Данные замечания носят дискуссионный характер и не снижают общей высокой оценки работы.

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 завершённой 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 полностью соответствует критериям «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 №842 (в ред. от 26.01.2023), а ее автор, Беляев А.Ю., заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.10 Нейрохирургия.

Официальный оппонент:
главный научный сотрудник
НИЛ нейрохирургии детского возраста
ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова»
Минздрава России
доктор медицинских наук
(3.1.10. Нейрохирургия,
медицинские науки),
профессор

Хачатрян Вильям Арамович

04.10.2023

Подпись д.м.н., проф. В.А. Хачатряна заверяю:

Ученый секретарь
ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова»
Минздрава России
доктор медицинских наук,
профессор



Недошивин Александр Олегович

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

197341 Санкт-Петербург, ул. Аккуратова дом 2, тел. +7 (812) 702-51-91

e-mail: fmrc@almazovcentre.ru сайт: <https://www.almazovcentre.ru>