

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, заведующей отделением опухолей головы и шеи Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы "Московская городская онкологическая больница №62 Департамента здравоохранения города Москвы" (ГБУЗ "МГОб № 62 ДЗМ") Новожиловой Елены Николаевны на диссертационную работу Оганян Ерануи Размиковны на тему: «Эстеziонейробластома. Факторы прогноза и тактика лечения», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.6 – Онкология, лучевая терапия.

Официальный оппонент: Новожилова Елена Николаевна.

Ученая степень: доктор медицинских наук по специальностям: 14.01.12 – онкология. Медицинские науки.

Основное место работы: Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы "Московская городская онкологическая больница №62 Департамента здравоохранения города Москвы" (ГБУЗ "МГОб № 62 ДЗМ").

Адрес: 143423 МО, Красногорский район, п/о Степановское, пос. Истра, д.27, стр. с 1 по 26.

Телефон: +7 (910) 488 26 78

Электронная почта: e-novozhilova@yandex.ru

Web-сайт: <https://onco62.ru/>

Актуальность научного исследования: Кандидатская диссертация Оганян Е.Р. посвящена особенностям диагностики и лечения относительно редко встречающейся опухоли – эстеziонейробластоме (ЭНБ). В настоящее время в литературе имеется немало работ, посвященных нейрогенным опухолям.

Однако, большинство из них носят информативный характер. Это связано с тем, что авторы располагают лишь единичными наблюдениями этой патологии. Анализ литературы показал колебание данных по общей 5-летней выживаемости от 34,7 до 93%, что характеризует разнородность клинического материала.

В настоящее время нейрогенные ольфакториальные опухоли остаются мало изученными. На практике сложилась ситуация, когда не разработаны критерии, определяющие клиническое своеобразие этих опухолей, прогностические факторы и особенности реабилитации пациентов при этом заболевании. Без сомнения, требуется индивидуализация подхода при лечении данной категории больных. Единого мнения по лечебной тактике в настоящее время не существует.

Поэтому важным является адекватное планирование именно первичного лечения (учитывая все клинические, морфологические и молекулярно-генетические особенности конкретного больного). Актуальность работы несомненна.

Научная новизна и практическая значимость работы определяется тем, что на большом клиническом материале подробно изучены вопросы статистики, морфологической структуры, особенности клинического течения данного вида опухоли. Проведено сопоставление международной классификации TNM с классификацией Кадиш – Морита для оценки распространенности процесса.

Автором представлен строгий алгоритм диагностических методов, выделены основные морфологические критерии в дифференциальной диагностике, дана характеристика всего спектра современных методов лечения ЭНБ и проанализированы отдаленные результаты. Так же в работе изучены клинико-морфологические факторы прогноза, особенности операций и реабилитационные моменты данной категории пациентов.

Практическая значимость: внедрение в практику здравоохранения результатов исследования позволит повысить показатели выживаемости больных при ЭНБ и качество их жизни.

Достоверность полученных результатов. Результаты об эффективности различных методов лечения были определены с помощью статистического анализа. Полученные данные обрабатывали стандартными статистическими пакетами STATISTICA v.10 и SPSSv.21. Для оценки отдаленных результатов лечения использовались сведения, которые были получены по запросам из паспортных столов по месту жительства больных, онкологических диспансеров и запросов в ЗАГС. Общую, опухоль-специфическую выживаемость и выживаемость без прогрессирования пациентов оценивали по методу Kaplan-Meier, различия выживаемостей в группах определяли с помощью log-rank теста.

Представленный объем материала и его качество обеспечивают достоверность результатов исследования, сформулированных выводов.

Задачи исследования соответствуют поставленной цели, четко сформулированы, состоят из 5 пунктов. Все задачи исследования успешно решены в диссертации.

Содержание и завершенность диссертации

Диссертационная работа изложена на 229 страницах компьютерного текста. Содержит введение, 6 глав, заключение и выводы. Указатель литературы включает 356 работ (из них 52 отечественных и 304 иностранных авторов).

Во введении четко сформулирована актуальность проблемы, цели и задачи исследования. Автор подчеркивает, что назрела необходимость в поиске новых подходов к решению проблемы лечения ольфакториальных нейрогенных опухолей, учитывая современные возможности молекулярно-генетических исследований и методик хирургических вмешательств.

Глава 1 традиционно представляет собой Обзор литературы. Необходимо отметить ее хороший научно-методический уровень. В ней отражена вся современная информация о методах диагностики рецидивов, проводится сравнительная оценка возможностей всех современных методик, включая КТ, МРТ, ПЭТ-КТ, эндоскопические техники. Однако, автор справедливо приходит к выводу, что изолированно ни одна из них не может быть принята в качестве стандарта диагностики. Только использование всей системы в комплексе позволяет оценить объем поражения, а следовательно, и адекватно планировать хирургическое лечение. Автором детально изучены современные публикации по функциональным, анатомическим и хирургическим аспектам обсуждаемой проблемы.

Особенно интересным является раздел о маркерах периневральной дифференцировки и инвазии. В клетках ЭНБ была обнаружена экспрессия маркеров невральной дифференцировки, подтверждающих нейроэктодермальную природу опухоли. Маркеры невральной дифференцировки представлены невральными белками: нейронспецифической енолазой (NSE) (клон BBS/NC/ VI-H14), хромогранином (клон LK2H10) – мембранным белком семейства кислых гликопротеинов, локализующихся в растворенной фракции нейронсекреторных гранул, синаптофизинном – содержимым пресинаптических везикул нервных клеток. Маркеры эпителиальной дифференцировки, как правило, выражены незначительно.

Автор справедливо отмечает, что перспективы лечения многих злокачественных опухолей связаны с молекулярно-генетическими исследованиями. Важную роль в иммунном гомеостазе играют ингибиторные лиганды PDL1 и PDL-2 которые являются перспективными терапевтическими мишенями.

Авторы считают, что стадия заболевания и гистопатологическая степень дифференцировки являются важными факторами выживаемости и прогноза.

Степень распространенности ЭНБ большинством авторов оценивается по классификации, предложенной S. Kadish. Затем автор приводит сопоставление ее с TNM.

Следует согласиться с автором, что крайне важна оценка как первичной распространенности процесса, так и оценка статуса при динамическом наблюдении (после лучевой терапии, и/или операции).

В обзоре литературы так же рассматриваются так же вопросы лечения ЭНБ и факторы прогноза. Все работы, цитируемые автором в обзоре литературы, тщательно проанализированы. Литературный обзор написан логически последовательно, хорошим научным языком. Принципиальных замечаний к данной главе нет.

Глава 2 В этой главе дается общая характеристика клинического материала и методов исследования. Автор подробно анализирует семейный анамнез пациентов, фоновые процессы, возрастные особенности. По данным обследования проводится анализ вовлечения прилежащих анатомических структур, в зависимости от чего определялся план лечения. Проводится параллель и сопоставление двух классификаций Kadish и TNM.

Автор дает подробную оценку результатам ИГХ, характеристику отдельных опухолевых маркеров, объясняет целесообразность их использования.

Статистический анализ проводился по общепринятым критериям: общая выживаемость, безрецидивная и бессобытийная выживаемость.

Глава хорошо иллюстрирована таблицами и рисунками, принципиальных замечаний не вызывает.

Глава 3 Клиническое течение опухолевого процесса.

В данной главе приведены гендерные признаки и возрастной состав пациентов.

Автор указывает, что клинические проявления ЭНБ разнообразны, неспецифичны, определяются локализацией и вовлечением в процесс соседних структур.

Автором подробно характеризуется клиническая картина, а так же дается оценка современных методов инструментальной диагностики.

На основании приведенных данных выделено три клинико-анатомического варианта ЭНБ: ринологический, носоглоточный и краниальный (неврологический). Приводится множество ярких клинических примеров.

Глава представляет клинический интерес.

Глава 4. Диагностика Эстеziонейробластомы.

В этой главе автор подчеркивает, что план лечения напрямую зависит от правильности поставленного диагноза и определения первичной распространенности опухоли. Анализ анамнеза показал, что период от первых клинических проявлений болезни до установления диагноза и начала лечения колебался от 1 до 156 мес., в среднем составив 26,7 мес.

В данной главе подробно описываются современные методики визуализации (КТ, МРТ). В настоящее время лучевые методы диагностики являются ведущими в алгоритме исследований опухолей полости носа и пазух.

Обязательной частью диагностики является эндоскопическое исследование. Только комплекс использования всей палитры средств диагностики позволяет точно определить границы опухолевого поражения и адекватно выбрать объем хирургической операции, а так же проводить контроль лечения. Автор подробно рассматривает достоинства и недостатки каждого из них.

Учитывая важность оценки распространенности процесса на старте лечения, автор рекомендует использовать ПЭТ-КТ для первичной диагностики.

Ключевым вопросом диагностики является морфологическое исследование.

При анализе клинических данных на первом этапе всем пациентам проводилось цитологическое исследование. Трудности в интерпретации цитоморфологической картины возникли в 40,4% случаев.

Суммируя весь материал, автор рекомендует алгоритм обследования из 8 позиций. Еще раз подчеркивается сложность диагностики рецидивов в данной области, которые сопровождаются выраженным перифокальным воспалением, постлучевым фиброзом, отсутствием четких границ поражения.

Глава 5 Выбор метода лечения определяется распространенностью процесса, соматическим статусом пациента. До настоящего времени радикальное хирургическое вмешательство занимало ведущее место в комплексе лечения ЭНБ. Отмечено, что постоянно совершенствуются как оперативная техника, так и появляются новые технологии.

В зависимости от роста опухоли и вовлечения прилежащих структур меняется и техника операции. Автором подробно описаны клинические примеры. Приводятся показания к интракраниальным вмешательствам.

Важнейшим вопросом является и тот факт, чтобы планируемая операция была «функционально-адекватная», чтоб больной после ее выполнения смог жить в обществе без выраженных функциональных и эстетических нарушений.

В главе выделены 4 варианта химиолучевого лечения: I группа: индукционная химиотерапия с последующей лучевой терапией;

II группа: индукционно-одновременная ХЛТ, когда индукционная химиотерапия на первом этапе сочеталась с одновременной химиолучевой терапией на втором этапе;

III группа: одновременная химиолучевая терапия;

IV группа: адьювантная химиотерапия с предшествующей лучевой терапией.

Проанализированы преимущества и недостатки, а так же возможные осложнения каждой из них.

Глава 6. Отдаленные результаты лечения и факторы прогноза

представляет собой многофакторный анализ клинического материала с целью выявления основных клинических и морфологических показателей, влияющих на результаты лечения и прогноз жизни пациентов с эстезионейробластомой. Отдаленные результаты лечения изучались путем определения частоты и характера прогрессирования первичной опухоли, путем анализа показателей общей, бессобытийной, безрецидивной выживаемости и влияния на эти показатели пола и возраста.

Сравнительный анализ результатов лечения мужчин и женщин свидетельствует об ухудшении результатов лечения у женщин в показателях по частоте рецидивов. Частота рецидивирования у женщин в 1,4 раза выше, чем у мужчин (26,1% в сравнении с 18,7% соответственно). Процесс регионарного и отдаленного метастазирования не имеет существенной разницы по гендерному признаку. Влияние возраста на результаты лечения отмечено лишь тенденцией к снижению числа рецидивов и увеличению частоты регионарного и отдаленного метастазирования в возрасте до 30 лет в сравнении с возрастом 30–59 лет.

Интересен факт, что среди хирургических операций, проведенных 64 пациентам (55 – первичные, 9 – по поводу рецидивов) самостоятельно и в комбинации с ЛТ и ХЛТ, выполнить планируемый объем операции удалось у 67,1% (43 из 64), условно радикальные операции составили 7,8% (5 из 64), нерадикальными операции оказались у 16 (25%). Автор проводит описание ряда операций с использованием сложных микрохирургических методик,

различных вариантов пластики лоскутами. По показателям безрецидивной выживаемости I-II стадии TNM коррелируют со стадией А–В Кадиш, а стадия С соответствует показателям III + IV стадий TNM.

В данной главе автор проводит корреляцию выживаемости с морфологическими и молекулярными особенностями опухоли.

Без сомнения, интерес представляет анализ **осложнений** при хирургических вмешательствах и методики их купирования. Автор выделяет осложнения, возникающие в процессе хирургического вмешательства, и послеоперационные (ранние и поздние). Предложены способы их купирования.

Все результаты собственных исследований получены на большом клиническом материале, изложены подробно, хорошо и наглядно иллюстрированы и проанализированы с применением современных общепринятых статистических методов, сомнения не вызывают.

Заключение представлено в виде краткого изложения материалов диссертации и обсуждения полученных результатов.

Выводы соответствуют поставленным задачам и отражают результаты исследования. На основании полученных результатов автор предлагает практические рекомендации по хирургическому лечению пациентов с рецидивами рака ротоглотки.


ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Оганян Е.Р. «Эстеziонейробластома. Факторы прогноза и тактика лечения» является самостоятельным, законченным научно-квалификационным трудом, в котором на основании выполненных автором исследований осуществлено решение актуальной научной проблемы – определены клинические и морфологические факторы неблагоприятного

прогноза и течения ЭНБ. Для лечения ЭНБ рекомендован комплексный подход и алгоритм действий, обеспечивающий оптимальные результаты лечения.

По актуальности, объёму и уровню проведённых исследований, научной новизне и практической значимости полученных результатов, диссертация соответствует всем требованиям ВАК п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утверждённого постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года №842 (в редакции постановления Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 года №335 и от 02 августа 2016 года №748), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а её автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.6. – Онкология, лучевая терапия.

Заведующая отделением опухолей головы и шеи Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы "Московская городская онкологическая больница №62 Департамента здравоохранения города Москвы" (ГБУЗ "МГОБ № 62 ДЗМ")

Доктор медицинских наук  Новожилова Елена Николаевна

Подпись доктора медицинских наук Новожиловой Е.Н. «Удостоверяю»

Ученый секретарь Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы "Московская городская онкологическая больница №62 Департамента здравоохранения города Москвы" (ГБУЗ "МГОБ № 62 ДЗМ")

Начальник отдела кадров





Н.А. Максимова

«05» апреля 2022 г