

## **ОТЗЫВ**

официального оппонента заведующего отделением нейрохирургии, доктора медицинских наук Бекашева Али Хасьяновича на диссертацию Горайнова Сергея Алексеевича на тему: «Метаболическая навигация в хирургии первичных и вторичных опухолевых поражений головного мозга», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.10. Нейрохирургия

### **Актуальность темы выполненной работы**

Диссертация посвящена применению интраоперационной метаболической навигации в хирургическом лечении пациентов с опухолями головного мозга.

Надежная информация относительно объема резецированной опухоли может быть получена путем интраоперационной визуализации. Решение этой проблемы реализуется, в основном, с помощью применения различных методик, включая КТ, МРТ, навигационные системы и флуоресцентную диагностику.

За последние годы применение метода метаболической навигации получило широкое распространение в нейрохирургии (Stummer et al., 2006, 2013, 2017). Данная методика получила распространение в первую очередь при глиомах высокой степени злокачественности. Применение ее при других нозологических формах – интракраниальных менингиомах, метастазах, глиомах низкой степени злокачественности – изучено недостаточно. Остаются нерешенными вопросы и применения флуоресценции в хирургическом лечении опухолей, локализованных в функционально значимых зонах мозга, а также при стереотаксических операциях. Безусловно важным является проведение исследования количественных характеристик накопления протопорфиринов с помощью спектроскопических исследований (Valdes et al., 2019).

## **Научная новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Впервые сравнительный анализ чувствительности флуоресцентной диагностики основных интракраниальных опухолей (доброкачественных и злокачественных глиом головного мозга, менингиом и метастазов) выполнен на большой серии пациентов (403 пациента), оперированных в одном учреждении по единому протоколу.

Впервые показан прогностический эффект пороговых значений кровотока в глиальных опухолях головного мозга, измеренного с помощью предоперационной ASL перфузии и ПЭТ головного мозга с метионином, для прогнозирования свечения опухоли во время оперативного вмешательства.

Показана эффективность и безопасность метода флуоресцентной диагностики при стереотаксической биопсии опухолей головного мозга при высокой чувствительности определения опухолевых клеток в светящихся биоптатах с помощью спектрального зонда, интегрированного с биопсийной канюлей (Патент на изобретение РФ № 2529629 «Устройство для биопсии паренхиматозных органов с одновременным спектроскопическим контролем»).

Впервые проведен анализ влияния противосудорожных препаратов на эффект свечения у пациентов с глиомами низкой степени злокачественности. При этом выделено 2 типа свечения: фокусное и диффузное.

Впервые выявлена клеточная гетерогенность (плотность клеток и пролиферативный индекс) строения флуоропозитивных и флуоронегативных участков глиом Grade II-III.

Разработана методика сочетанного применения ФД с 5-АЛК и интраоперационного картирования функциональных зон коры мозга, включая двигательные и речевые, а также длинных ассоциативных трактов мозга (аркуатного и лобного косоного пучков) с использованием краниотомии в сознании с параллельным применением метаболической навигации.

Показана низкая специфичность обнаружения опухолевых клеток в ложе удаленных метастатических опухолей при использовании метаболической

навигации по сравнению с глиомами высокой степени злокачественности.

Усовершенствованы способы спектроскопических измерений в нейрохирургии опухолей головного мозга. Получены патенты РФ: № 2497558 «Способ проведения интраоперационной комбинированной спектроскопической диагностики опухолей головного и спинного мозга»; № 115776 «Наконечник нейрохирургического аспиратора с встроенными каналами для спектрального, видео и электрофизиологического контроля с функцией шпателя»; № 183278 «Устройства для нейрохирургической аспирации со спектроскопическим и электрофизиологическим контролем».

### **Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций**

Достоверность результатов исследования обусловлена как представленным большим (403 пациента) клиническим материалом, так и применением современных методов статистической обработки данных.

Сбор и обработка информации проведены на хорошем методическом уровне и адекватной статистической обработкой данных, что делает представленные результаты достоверными, а вытекающие из них выводы - обоснованными.

Практические рекомендации изложены конкретно и ясно и могут служить в качестве руководства для нейрохирургических отделений, занимающихся хирургией опухолей головного мозга.

### **Полнота изложения основных результатов диссертации в научной печати**

По теме диссертации опубликованы 45 научных работ, которые полностью отражают основные положения, результаты и выводы диссертационного исследования. Из них 23 статьи опубликованы в научных рецензируемых журналах, входящих в Перечень ВАК Минобрнауки РФ, 5 статей – в иностранных журналах (4 из них – входят в базу Scopus), 4 – в виде патента РФ,



1 монография, 1 глава в иностранной монографии, 11 – в виде тезисов в материалах конференций, съездов и конгрессов (6 из них – на международных и 5 – на отечественных).

### **Оценка содержания диссертации, ее завершенность в целом и оценка автореферата**

Диссертация состоит из введения, 13 глав исследовательского материала, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Текст изложен на 364 страницах, сопровождается 119 рисунками, 66 таблицами. Список литературы содержит 318 источников (из них 38 отечественных и 280 зарубежных).

Во «Введении» представлено обоснование актуальности темы, обозначена цель и задачи исследования, необходимость разработки тактики применения метаболической навигации в нейроонкологии. Задачи исследования логически вытекают из поставленной цели.

В 1-ой главе, «обзор литературы», рассмотрены современные аспекты применения метаболической навигации в хирургии опухолей головного мозга, показаны нерешенные вопросы. Приводятся различные точки зрения на применение флуоресценции в хирургии глиом головного мозга, интракраниальных менингиом и метастазов как при микрохирургических, так и при стереотаксических операциях. Во 2-ой главе, посвященной материалам и методам исследования, четко обозначена характеристика клинического материала, методов исследования, приведено подробное описание использования метода метаболической навигации, приведены инструменты для статистической обработки данных. В 3-ей главе выполнен сравнительный анализ чувствительности использования метаболической навигации в хирургии глиом головного мозга различной степени злокачественности, интракраниальных менингиом и метастазов. Показано, что максимальная чувствительность метода флуоресценции отмечается при менингиомах, глиобластомах и анапластических глиомах. В 4-й главе описаны клинические, нейровизуализационные и патоморфологические предикторы эффективности флуоресценции в хирургии

глиом головного мозга различной степени злокачественности. Установлено, что прием противосудорожных препаратов уменьшает вероятность флуоресценции глиомы. В тоже время, большой объем глиомы, накапливающей контраст, высокий индекс накопления метионина по данным ПЭТ (более 2.2), повышенные показатели кровотока в опухоли по данным АСЛ перфузии – достоверно связаны с фактом свечения опухоли во время резекции. В 5-ой главе показано использование флуоресценции для прицельной биопсии глиом головного мозга при микрохирургических и стереотаксических операциях в хирургии диффузных глиом. В результате убедительно показано преимущество метода для выявления анапластических фокусов в таких глиомах. В 6-ой главе приведены результаты использования флуоресценция в хирургии глиом головного мозга, локализованных в функционально значимых зонах коры и вблизи проводящих путей. Установлено, что локализация опухоли вблизи ФЗЗ не является противопоказанием к применению метаболической навигации, поскольку зоны свечения глиомы и функциональные зоны могут не совпадать у части пациентов. В 7-ой главе выполнена оценка исходов хирургического лечения злокачественных глиом с использованием метода флуоресцентной диагностики у пациентов с глиомами головного мозга. Показаны объемы резекции глиом, выживаемость и неврологические исходы у пациентов, оперированных с применением метода флуоресценции. Восьмая глава посвящена анализу результатов применения флуоресцентной диагностики с 5-АЛК в хирургии интракраниальных менингиом, что позволило в 35% процентах наблюдений выявить дополнительные зоны поражения опухоли в зоне подлежащей ТМО, костных структур и арахноидальной оболочки. Глава 9 посвящена результатам использования флуоресцентной диагностики с 5-АЛК в хирургии интракраниальных метастазов. Установлено, что несмотря на высокую частоту свечения самой опухоли, флуоресценция в половине случаев носит неспецифический характер в ложе удаленных узлов. На частоту и интенсивность свечения метастазов влияли гистология опухоли, а также факт проведенного ранее радиохирургического лечения. В главе 10 показы преимущества метода



флуоресценции в выявлении опухолевых клеток в ложе удаленных глиом высокой степени злокачественности, когда нейрохирург не визуализирует инфильтративную часть глиомы в белом свете микроскопа. В главе 11 приводятся данные о применении количественной спектроскопии в нейроонкологии на примере интракраниальных менингиом и метастазов. Показано, что во всех случаях с отсутствием свечения при данных опухолях спектроскопия выявляла накопление протопорфиринов.

Заключение отражает структуру и суть представленной работы, в котором обобщены полученные результаты, проведено сравнение их с опубликованными ранее исследованиями, что представляет работу как законченное исследование, посвященное решению актуальной научно-практической задачи.

Выводы написаны в научном стиле и вытекают из поставленных задач. Практические рекомендации конструктивны.

В автореферате полностью отражены основные направления научного исследования, методы исследования, научная новизна, положения, выносимые на защиту, выводы и практическая значимость работы. Автореферат написан на 37 страницах, содержит 2 рисунка и 1 таблицу.

### **Замечания к работе**

Принципиальных замечаний к работе нет. В тексте диссертации встречаются единичные опечатки и неточности, которые в целом не влияют на восприятие материала и оценку работы.

### **Заключение**

Диссертация Горяйнова Сергея Алексеевича на тему «Метаболическая навигация в хирургии первичных и вторичных опухолевых поражений головного мозга» является завершенной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной проблемы – создание алгоритмов применения метаболической навигации в хирургическом лечении пациентов с первичными и вторичными опухолями головного мозга, которая имеет существенное значение

для нейрохирургии, что полностью соответствует критериям «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, от 20.03.2021 N 426, от 11.09.2021 N 1539, с изм., внесенными Постановлением Правительства РФ от 26.05.2020 N 751), а её автор достоин присуждения искомой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.10. Нейрохирургия.

доктор медицинских наук  
(3.1.10. Нейрохирургия, медицинские науки),  
заведующий нейрохирургическим  
отделением НИИ клинической онкологии  
имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова,  
ФГБУ «НМИЦ онкологии  
им. Н.Н. Блохина» Минздрава России



Бекяшев Али Хасьянович

« 01 » марта 2022 г.

Согласен на обработку моих персональных данных \_\_\_\_\_



Подпись д.м.н. Бекшева А.Х. заверяю:

Ученый секретарь  
ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина»  
Минздрава России,  
Кандидат медицинских наук



Кубасова Ирина Юрьевна

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации  
115478, г. Москва, Каширское шоссе, 23  
Тел. 8 (499) 324-24-24, <mailto:info@ronc.ru>