

## **Отзыв**

официального оппонента, главного научного сотрудника группы микронеурохирургии ПИМУ, доктора медицинских наук, профессора Кравца Леонида Яковлевича на диссертацию Горяйнова Сергея Алексеевича «Метаболическая навигация в хирургии первичных и вторичных опухолевых поражений головного мозга», представленную к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.10 - нейрохирургия.

### **Актуальность темы исследования**

Последнее десятилетие сопровождается «бумом» хирургии глиом и некоторых других опухолей с использованием метаболической навигации с 5-аминолевулиновой кислотой (5-АЛК). Эта методика фактически стала рутинной процедурой, как средство повышения радикальности операций. В то же время, за эффектом флуоресценции, который прежде всего ассоциируется с метаболизмом злокачественных клеток опухоли, остается немало «теневых сторон», которые дискутируются в мировой литературе. Это прежде всего чувствительности метода при различной гистоструктуре образований, зависимость от их «клеточности», неспецифические эффекты свечения и влияние объема удаления опухоли с помощью флуоресцентной диагностики (ФД) на выживаемость. Актуальность настоящего исследования определяется в том числе и тем, что автор изучил феномены свечения при новых модальностях диагностики опухолей, которые не были столь широко представлены при зарождении этой технологии, в частности ASL- перфузия, ПЭТ с метионином и рядом генетических маркеров. Также теоретически и практически важным является то, что автор изучил эффекты флуоресценции при опухолях различной степени злокачественности, включая менингиомы. Всё это определяет актуальность и своевременность диссертационной работы Горяйнова С.А., нацеленной на улучшение результатов микрохирургического лечения

глиом, метастазов и менингиом больших полушарий на основе углублённых знаний о возможностях метаболической навигации в достижении большей радикальности операций.

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

Диссертационная работа выполнена на достаточно большом клиническом материале – проведен анализ результатов использования метаболической навигации у 403 пациентов с опухолями и метастазами различной гистоструктуры. Кроме стандартного предоперационного обследования, ряд пациентов проходил функциональное МРТ (20 пациентов), МРТ – трактографию (12), ASL перфузию (66), ПЭТ с метионином – у 20 больных, что углубляло обоснованность полученных данных. Работа основана на принципах доказательной медицины, алгоритм анализа чувствительности метаболической навигации с 5-АЛК при глиомах головного мозга различной степени злокачественности, менингиомах и метастазов различной природы строился как на качественной оценке флуоресцентного эффекта по 4-балльной шкале от 0 – отсутствие свечения (0 баллов), слабое (1 балл), умеренное (2 балла), яркое (3 балла), так и количественной оценке степени флуоресценции с использованием лазерного спектрометра ЛЭСА-01 (Биоспек), выполненное у 24 больных с менингиомами и 22 – с метастазами.

Анализ предикторов интенсивности свечения включал в себя влияние дооперационного приема противосудорожных препаратов при LGG, объема контрастируемой части опухоли, показателей объемного мозгового кровотока, накопления фармпрепарата по данным ПЭТ. Для этого использовались принятые методы статистического анализа с помощью языка программирования R (версия 3.4.4) в интегрированной среде разработки RStudio (1.2.1335) показавшие достоверную связь



интенсивности свечения с приемом ПЭП (снижение), большего объема контрастируемой части и интенсивности кровотока (повышение).

Корректно проведен анализ радикальности хирургического лечения злокачественных глиом с использованием метаболической навигации, показавший влияние немодифицируемых факторов, в частности инвазии глубинных структур и объема неконтрастируемой части опухоли.

Выводы и практические рекомендации диссертации закономерно вытекают из основных научных положений, выносимых автором на защиту, сформулированы конкретно и представляют научный и практический интерес для нейрохирургии.

### **Научная новизна исследования**

Впервые сравнительный анализ чувствительности флуоресцентной диагностики 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.

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

По теме диссертации опубликованы 39 научных работ, которые полностью отражают основные положения, результаты и выводы диссертационного исследования. Из них 16 статей опубликованы в научных рецензируемых журналах, входящих в Перечень ВАК Минобрнауки РФ, 6 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, её завершенность в целом, недостатки работы**

Диссертация построена по традиционному типу, включает стандартные разделы (обзор литературы, характеристика материала и методов исследования) и 12 глав собственного исследовательского материала. Работа изложена на 375 страницах машинописного текста. Диссертация содержит 58 таблиц и 119 рисунков. Список литературы включает 318 источников (38 отечественных, 280 зарубежных).

В обзоре литературы (глава 1) в хронологическом порядке представлены достоинства, ограничения, спорные, до конца нерешённые и дискуссионные вопросы природы флуоресценции и её клинической значимости, что позволило автору выделить недостаточно проработанные



аспекты, адекватно сформулировать цели и задачи исследования, представленные во введении к диссертации.

Глава 2 демонстрирует пути решения поставленных задач с построением системы предоперационного планирования, включая у части пациентов данных функциональной МРТ и трактографии, разработана методика оперативных вмешательств с применением флуоресцентной диагностики (ФД) с качественной и количественной оценкой интенсивности свечения. Конечным пунктом исследования являются клинические исходы операций, оценка общей и безрецидивной выживаемости.

В 3 главе представлен сравнительный анализ чувствительности метаболической навигации при различных новообразованиях. Получены «полярные» данные – с одной стороны установлено достоверное влияние степени злокачественности опухоли на факт её свечения во время операции, с другой - интраоперационная флуоресценция наблюдалась у 94,05% менингиом и эти образования поставлены в один ряд с глиобластомами по чувствительности ФД.

Изучены предикторы эффекта флуоресценции (глава 4), среди которых выделены факторы её подавляющие - прием противосудорожных препаратов, снижение эффекта при диффузных астроцитомах и дающие наибольший эффект свечения - контрастируемые глиомы Grade IV с высоким индексом накопления метионина.

Исследования биоптатов из флуоресцирующих и нефлуоресцирующих зон глиом Grade I-III, представлены в главе 5. Показано, что яркая интраоперационная флуоресценция надежный предиктор наличия опухолевых клеток в материале при глиомах G III-IV и лимфомах и не требует ожидания результатов cito-биопсии, что сокращает время операции. Приведены данные, что в фокусах свечения глиом G II-III пролиферативный индекс был значимо выше. Заключается, что

применение метаболической навигации позволяет в 25,9% выполнить прицельную биопсию из анапластического, «светящегося» фокуса.

Глава 6 посвящена метаболической навигации глиом вблизи функционально значимых зон. При распространение опухолевого свечения на тракты или речевые зоны соблюдение онко-функционального баланса требовало остановки резекции.

Исходам хирургии злокачественных глиом при использовании метаболической навигации посвящена глава 7. Медиана общей выживаемости достигла 20 мес, безрецидивной -10, что соответствует мировым данным. Отмечено, что феномен «долгожительства» при глиобластомах связан не только с техникой операции, но и с другими известными факторами.

Глава 8 демонстрирует несколько неожиданные результаты ФД менингиом: интраоперационная флуоресценция наблюдалась у 95 из 101 пациента. У 24 больных эффект свечения менингиом верифицирован данными лазерной спектроскопии, показавшей индекс накопления протопорфирина в среднем 39,92 у.е.. Важным является установленная возможность выявления поражения твердой мозговой и арахноидальной оболочек, не видимых в белом свете. Анализ 63 наблюдений ФД метастазов представлен в глава 9, содержащей данные о влиянии первичного источника на интенсивность флуоресценции, которая достоверно выше при раке легкого и наименьшая при раке молочной железы. Отмечен факт свечения ложа после удаления метастаза, которое не подлежит однозначной трактовке и требует прицельной биопсии.

Глава 10 посвящена выявлению опухолевых клеток с помощью ФД в ложе глиом и метастазов. Установлено, что в 85% случаев свечение указывает на наличие опухолевых клеток, инфильтрирующих перифокальную зону. В то же время свечение может быть и неспецифическим и связано с внеопухолевым синтезом протопорфиринов.



Глава 11 посвящена применению спектроскопических технологий в нейроонкологии, которые применены у 46 пациентов с менингиомами и метастазами. Лазерная спектроскопия способна выявить накопление протопорфирина при отсутствии видимого свечения в окулярах микроскопа (в 11 из 46 наблюдений). По данным лазерной спектроскопии индекс накопления протопорфирина был значимо ниже при метастазах, чем при менингиомах.

В 12 главе приведены результаты фундаментального исследования эффекта флуоресценции в клеточных культурах глиом, которые могут внести коррекцию в сроки назначения приема 5-АЛК перед операцией.

В заключении, наряду с преимуществами метаболической навигации в сравнении с другими методами интраоперационной визуализации (КТ, МРТ, УЗИ) представлены и недостатки этого метода. Отмечено, что встречаются флуороонегативные глиомы, как среди HGG так и LGG, метод ФД не позволяет дифференцировать специфическое накопление ПП IX и неспецифическое в зоне радионекроза.

Диссертация хорошо читается, логично и последовательно раскрывая наиболее значимые аспекты ФД, принципиальных замечаний по содержанию работы нет. Возник ряд практических вопросов, не умаляющих содержание работы.

1. Основоположник этой технологии W. Stummer, связывал эффект флуоресценции прежде всего с особенностями метаболизма злокачественных клеток. Ваше исследование поставило в один ряд глиобластомы и менингиомы по частоте наблюдения этого эффекта. Есть ли особенности «свечения» глиобластом и менингиом и с чем Вы связываете флуоресценцию доброкачественных образований.
2. Какие неспецифические процессы могут вызвать эффект флуоресценции, что наиболее часто стоит за ложно-положительными результатами?

3. При инвазии опухоли в функционально значимые зоны и интраоперационном свечении этих участков в случаях уже сложившегося неврологического дефицита – всегда ли оправданно их не удалять? То есть онко- функциональный баланс уже грубо страдает, может ли повлиять на него «щадящее» удалением опухоли?

### **Содержание автореферата.**

Автореферат содержит 52 страницы, 16 рисунков и 8 таблиц. Содержание автореферата полностью отражает основные положения диссертации, выводы и практические рекомендации. Автореферат полностью соответствует требованиям к оформлению, предъявляемые ВАК.

### **Заключение**

Диссертация Горяйнова Сергея Алексеевича «Метаболическая навигация в хирургии первичных и вторичных опухолевых поражений головного мозга», представленную к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.10 – нейрохирургия, является самостоятельной завершенной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной проблемы современной нейрохирургии - улучшения результатов хирургии опухолей головного мозга на основе углубленных знаний о возможностях метаболической навигации повышающей радикальность и улучшающей функциональные исходы операций.

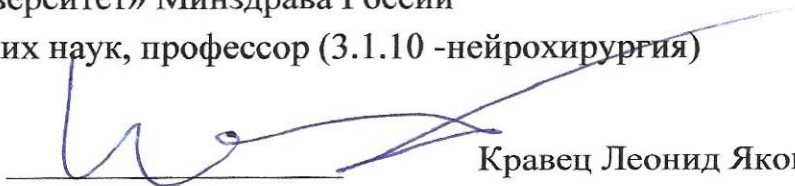
По своей актуальности, достоверности полученных результатов, обоснованности выводов, научной, теоретической и практической значимости, работа полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013г. № 842, в редакции Постановления Правительства РФ от 21.04.2016г. № 335, с



изменениями в постановлении Правительства РФ от 28.08.2017г. № 1024, от 01.10.2018 № 1168, с изменениями, внесенными Постановлением Правительства РФ от 26.05.2020 № 75, предъявляемых к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а её автор Горяйнов Сергей Алексеевич заслуживает присуждения искомой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.10 – нейрохирургия.

**Официальный оппонент:**

Главный научный сотрудник группы микронеурхирургии  
ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский  
медицинский университет» Минздрава России  
доктор медицинских наук, профессор (3.1.10 -нейрохирургия)



Кравец Леонид Яковлевич

Согласен на обработку моих персональных данных



Кравец Л.Я.

Подпись профессора Л.Я. Кравца заверяю:

Ученый секретарь ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России»  
Доктор биологических наук



Андреева Наталья Николаевна

09.02.2022

ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский  
медицинский университет» Минздрава России  
603005, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского. д.10/1,  
Тел/факс +7-831-439-09-43, rector@nizhgma.ru