

## ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук (14.01.18. – нейрохирургия), доцента Мартынова Бориса Владимировича о научно-практической значимости диссертации Скляр Софьи Сергеевны «Влияние клинических и молекулярно-генетических характеристик на продолжительность жизни больных с первичной глиобластомой до и после рецидива», представленной к защите на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности: 14.01.18 – нейрохирургия.

### *Актуальность темы.*

Проблема диагностики, лечения и прогноза глиобластом головного мозга на сегодняшний день далека от своего окончательного решения. Несмотря на успехи в нашем понимании биологии глиом, пациенты с глиобластомами по-прежнему имеют неутешительные результаты как 5-летней выживаемости, так и медианы общей продолжительности жизни, которые составляют около 6% и 14-19 месяцев соответственно (Ostrom Q.T. et al., 2020; Lamba N. et al., 2020; Wen P.Y. et al., 2020). В клиническую практику все шире внедряется молекулярная диагностика для выявления молекулярных маркеров, которые позволяют уточнить диагноз и прогноз при опухолях ЦНС. Кроме того, существует значительный интерес к выявлению потенциально онкогенных мутаций в глиомах для проведения таргетной терапии. Использование этих маркеров позволит улучшить результаты лечения пациентов, снизит затраты на него и уменьшит токсичность при эффективной терапии.

В настоящее время имеются убедительные доказательства того, что более радикальное удаление увеличивает безрецидивную и общую выживаемость пациентов с глиомами (Анохина Ю.Е. и соавт., 2014; Li X.Z. и соавт., 2017; Sanai N. и соавт., 2011, Stummer W. и соавт., 2008). Однако, насколько влияет объём удаления опухоли на эти показатели в зависимости от молекулярных характеристик глиобластомы.

Важным аспектом является изучение молекулярно-генетических различий первичных и рецидивных глиобластом, а также возможное влияние химиотерапии на возникновение новых мутаций и изменение уровня активности некоторых генов в рецидивной глиобластоме.

Поэтому научно-квалификационная работа Скляр С.С., в которой автор, изучив уровни экспрессии различных генов в первичных и рецидивных глиобластомах в зависимости от возраста пациентов, определила наиболее важные молекулярные aberrации прогноза заболевания после рецидивирования первичной глиобластомы и оптимизировала на основании полученных данных алгоритм персонализированного подхода к лечению пациентов с первичной глиобластомой до и после рецидива.

***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 34 пациентов с гистологически верифицированными первичными глиобластомами супратенториальной локализации в возрасте старше 18 лет и рецидивом заболевания были положены в основу диссертационного исследования с изучением особенностей клинической и нейровизуализационной картин, гистологических, иммуногистохимических и молекулярно-генетических характеристик первичной и рецидивной опухоли с определением индекса пролиферативной активности Ki-67 и уровня экспрессии мРНК генов: MGMT, VEGF, PDGFRA,  $\beta$ -tubulin III, ERCC-1, TOP2A и мутаций в генах IDH1 и IDH2.

Автором выполнено большое по объему пред-, интра- и послеоперационное обследование пациентов. Диссертантом была создана

компьютеризированная база данных, в которой отражены клиническая симптоматика с определением пред- и послеоперационного функционального статуса по шкале Карновского, результаты нейровизуализационных диагностических и данные молекулярно-генетических исследований, что позволило 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 С.С. Скляр характеризует высокий уровень новизны и практической значимости.

Научная новизна данной диссертационной работы заключается в том, что выделены новые молекулярно-генетические прогностические факторы течения заболевания при прогрессировании рецидива глиобластомы.

Диссертантом показано, что тотальное удаление опухоли у пациентов с высоким уровнем экспрессии MGMT-гена значительно увеличивает медиану безрецидивного периода.

Исследователем также установлено, что объём резекции опухоли не коррелирует медианой безрецидивного периода у пациентов с низкой экспрессией MGMT-гена при условии проведения совместной лучевой и химиотерапии и не менее 6 циклов адъювантной химиотерапии темозоломидом.

Автором доказано, что уровень послеоперационного функционального статуса по шкале Карновского у пациентов с глиобластомами как после удаления первичной, так и рецидивной опухоли влияет на медиану безрецидивного периода до и после прогрессирования заболевания.

Диссертантом установлена взаимосвязь между уровнем экспрессии генов TOP2A и PDGFRA и временем до прогрессирования у пациентов с рецидивными глиобластомами.

Автором выявлена закономерность в изменении экспрессии исследуемых генов в зависимости от возраста пациентов.

По результатам, проведенной работы, автором оптимизирован алгоритм персонифицированного подхода в лечении пациентов с первичными глиобластомами с учетом клинико-морфологических особенностей и молекулярно-генетических характеристик опухоли до и после возникновения рецидива.

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

Практическая значимость завершенной работы подтверждается внедрением и использованием результатов исследования в работе ГБУЗ «Ленинградская областная клиническая больница», ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)», 4 нейрохирургического отделения «РНХИ им. проф. А.Л. Поленова» (филиал ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ).

По теме диссертации опубликовано 12 научных работ, которые полностью отражают основные положения, результаты и выводы диссертационного исследования. Из них 2 статьи - в научных рецензируемых журналах, входящих в Перечень ВАК Минобрнауки РФ.

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

*Оценка содержания диссертации, её завершенность в целом.*

Диссертационная работа Скляр С.С. построена по традиционному типу, представлена в виде рукописи, изложена на 162 страницах машинописного текста. Состоит из введения, 4 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы и приложений. Работа иллюстрирована 54 рисунками и 35 таблицами. Библиографический указатель достаточный и содержит 175 источников (27 отечественных и 148 зарубежных).

Во введении автором представлено современное состояние проблемы влияния клинических и молекулярно-генетических характеристик опухоли на продолжительность жизни пациентов с первичной глиобластомой до и после рецидива. Диссертант подробно описывает роль различных молекулярных биомаркеров в прогнозе и лечении пациентов с первичной глиобластомой, в тоже время подчеркивает недостаточность информации о состоянии активности и прогностической значимости этих же генетических маркеров после возникновения рецидива. Также обосновывается актуальность персонализированного подхода к лечению пациентов с первичной глиобластомой до и после возникновения рецидива на основе изучения особенностей молекулярно-генетических характеристик первичной и рецидивной опухоли.

Обзор литературы. В главе подробно анализируется роль мутаций различных генов в патогенезе и прогнозе заболевания, и их значимость в комбинированном лечении пациентов с первичной глиобластомой. Автором описываются морфологические особенности первичной глиобластомы и их

значение в прогнозе заболевания, современные представления о рецидивировании этого вида злокачественных глиом, изменении молекулярно-генетического статуса в рецидивной глиобластоме, современные подходы к лечению пациентов с рецидивной глиобластомой.

Во 2 главе представлены дизайн исследования, место, время, этапы его проведения, дана подробная характеристика пациентов по большому количеству клинико-морфологических и молекулярно-генетических изученных параметров до и после развития рецидива, методологии выполненного проспективного клинического исследования. Также подробно представлены методы статистического анализа полученных данных.

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

3 глава содержит особенности клинической картины, молекулярно-генетических параметров и морфологических характеристик первичной глиобластомы и их влияние на медиану безрецидивного периода.

В рамках работы выявлены основные клинико-морфологические предикторы, оказывающие влияние медиану безрецидивного периода у пациентов с первичной глиобластомой. Автором была показана прогностическая значимость высокого послеоперационного функционального статуса по шкале Карновского. Определены молекулярно-генетические особенности опухоли в зависимости от возраста. Диссертантом была отмечена значимость объёма удаления опухоли у пациентов с высокой экспрессией MGMT-гена, было показано влияние степени экспрессии MGMT-гена и количества циклов адъювантной химиотерапии первой линии на медиану безрецидивного периода.

4 глава содержит особенности клинико-демографических показателей, молекулярно-генетических параметров и морфологических характеристик рецидивной глиобластомы и их влияние на медиану безрецидивного периода. В главе отмечено прогностическое значение пред- и послеоперационного функционального статуса по шкале Карновского и

локализации рецидива опухоли у пациентов с рецидивной глиобластомой. Представлена оценка динамики молекулярных маркеров опухоли до и после возникновения рецидива в зависимости от возраста и их влияние длительность безрецидивных периодов. Описано прогностическое влияние индекса пролиферативной активности на длительность безрецидивного периода первичной и рецидивной глиобластомы. основные исходы, осложнения, причины неблагоприятных исходов и пути их решения. Установлено, что продолжительность жизни прямо пропорциональна степени резекции рецидивной опухоли, а на продолжительность безрецидивного периода после удаления рецидивной глиобластомы влияет количество циклов темозоломида во второй линии химиотерапии. В также в конце главы представлены клинические примеры, наглядно иллюстрирующие основные положения диссертационного исследования.

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 24 страницы, 7 рисунков и 4 таблицы. 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» описано, что проспективное исследование выполнялось с 2009 по 2020, а диагноз устанавливался

в соответствии с классификацией опухолей ЦНС, принятой лишь в 2016 г., также в исследование было включено 34 пациента, а в приложении на стр. 160 представлен список пациентов, состоящий из 40 человек. Хотелось бы получить пояснения автора по этим несовпадениям.

2. Влияют ли выявленные в процессе прогрессирования опухоли генетические изменения на выбор терапии у пациентов с рецидивными глиобластомами?
3. Хотелось бы уточнить у автора, чем может быть обусловлено, что в приведенном клиническом примере №3 у пациентки с гистологическим диагнозом глиобластома с примитивным нейрональным компонентом, после выполнения 3 операции «при гистологическом исследовании опухоль была представлена фокусами анапластической астроцитомы (GIII) ...»?

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

### **Заключение**

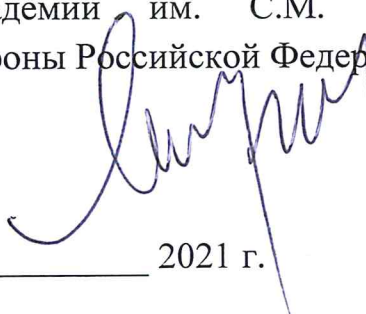
Таким образом, диссертация Скляр Софьи Сергеевны на тему «Влияние клинических и молекулярно-генетических характеристик на продолжительность жизни больных с первичной глиобластомой до и после рецидива», представленная на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.18. – нейрохирургия, является научно-квалификационной работой, которая содержит решение актуальной задачи – улучшения результатов лечения пациентов с первичной глиобластомой на основе персонифицированного подхода с учетом молекулярно-генетических особенностей опухоли до и после рецидива. Считаю, что по актуальности, глубине исследования, методическим подходам к проведению исследования, высокому уровню новизны и научно-практической значимости полученных результатов диссертация Скляр Софьи Сергеевны имеет существенное значение для нейрохирургии, 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 достойна искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.18. — нейрохирургия.

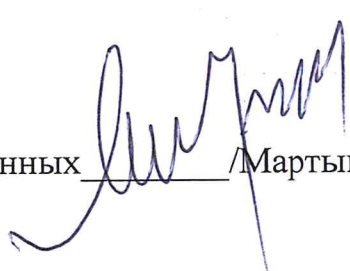
**Официальный оппонент:**

доктор медицинских наук (14.01.18. — 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

« 22 » 12 2021 г.

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

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



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