

## ОТЗЫВ

официального оппонента о научно-практической ценности диссертационной работы Лахиной Юлии Сергеевны «Хирургическое лечение глиальных опухолей функционально значимых зон больших полушарий головного мозга», представляемой к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.18 - нейрохирургия

### Актуальность исследования

Диссертация посвящена проблеме хирургического лечения глиальных опухолей функционально значимых зон головного мозга. Тема исследования является крайне актуальной: по некоторым данным, до 1/3 всех церебральных глиом либо располагаются в области функционально значимых корковых полей, либо в той или иной степени затрагивает важные проводящие пути белого вещества. Хирургическое лечение таких новообразований несет в себе высокий риск нарастания неврологического дефицита, тогда как отказ от операции и ограничение лечебных мероприятий лучевой и химиотерапией влечет за собой значимое снижение продолжительности жизни пациента по сравнению с пациентами, у которых опухоль доступна для удаления. Особенно сложно принять решение о проведении операций у пациентов с исходно высоким статусом качества жизни и минимальными проявлениями очаговой неврологической симптоматики в дооперационном периоде. Данное обстоятельство и определяет актуальность представленной работы.

Решением этой дилеммы является следование доктрине онкофункционального баланса между максимальной циторедукцией опухоли и минимальным риском нарастания послеоперационного неврологического дефицита. В мировой и отечественной литературе поиск способов достичь указанного баланса в основном базируется на широком применении дополнительных технологий, в том числе интраоперационного мониторинга. При этом литературные данные о влиянии объема резекции опухоли на

продолжительность жизни, а также используемых интраоперационных технологий на риск послеоперационных осложнений, являются крайне противоречивыми. В то же время, сравнительно немногочисленными являются исследования, направленные на изучение роли дооперационного планирования и использования внепроекторных доступов. Кроме того, в литературе недостаточно широко приведены клинико-морфологические обоснования необходимости и целесообразности максимально радикального удаления злокачественных церебральных глиом.

Таким образом, рецензируемую работу следует считать актуальной и своевременной, а сформулированные в ней цель и задачи соответствующими современному состоянию проблемы хирургического лечения глиальных опухолей головного мозга.

#### **Объективность и достоверность полученных данных**

В диссертации представлен достаточный клинический материал, основанный на изучении результатов хирургического лечения 130 пациентов, прооперированных с 2013 по 2019 гг. во 2 нейрохирургическом отделении РНХИ им. А.Л. Поленова и отделении нейрохирургии №5 НМИЦ им. В.А. Алмазова. Серия больных представляет собой последовательную проспективную серию пациентов, с использованием единого комплексного протокола обследования, интраоперационного технологического сопровождения и послеоперационного наблюдения. С целью изучения значимости предлагаемых технологий, пациенты были ретроспективно разбиты, в зависимости от использования интраоперационного мониторинга, на две однородные группы, примерно равные по численности. Среди методов исследования использовалась физикальная оценка функционального статуса, когнитивных функций и социальной адаптации в соответствии с общепринятыми шкалами, неврологический и нейроофтальмологический осмотр, а также применялись современные методы нейровизуализации в виде МРТ (включая фМРТ) и ПЭТ/КТ с метионином. Кроме того, проведены

морфологическое, иммуногистохимическое и молекулярно-генетическое исследования, а также катамнестический анализ с использованием современных статистических методов, что все вместе позволило сделать исследование высокоинформативным, достоверным и репрезентативным. Основные положения диссертации были обнародованы и обсуждены на профильных научно-практических конференциях, в том числе, международного уровня.

Таким образом, имеющиеся в исследовании достаточное количество клинических наблюдений, четко поставленные задачи исследования и грамотно спланированное применение современных высокоинформативных диагностических методик, адекватно соответствующих поставленным цели и задачам, тщательно проведенный анализ полученных данных с привлечением современных статистических инструментов дают основание считать основные положения диссертации и полученные выводы достоверными.

### **Научная новизна**

В представленной диссертационной работе Лахиной Ю.С. на основе анализа достаточного по количеству материала и результатов нейровизуализационных, морфологических и молекулярно-генетических характеристик предложена и обоснована новая рабочая классификация глиобластом в зависимости от принадлежности опухолевого узла к субвентрикулярной зоне боковых желудочков. Впервые, с использованием выводов теории раковых стволовых клеток и данных гистопатологического исследования, научно обоснована необходимость удаления неконтрастируемой зоны глиобластом. Разработан новый способ удаления новообразований медиобазальных отделов височной доли и таламуса с использованием ультразвукового контроля через фрезевое отверстие.

### **Научная и практическая значимость**

В ходе представленного диссертационного исследования поставленные

диссертантом задачи были решены в полной мере. На основании обработанного материала была продемонстрирована необходимость персонифицированного подхода к лечению пациентов с глиальными опухолями функционально значимых зон больших полушарий головного мозга и избирательному использованию интраоперационных технологий, на основе изучения их топографо-анатомических и нейровизуализационных характеристик, а также изучена роль предоперационного планирования в повышении радикальности хирургического лечения и сохранения качества жизни в послеоперационном периоде. Выделены типично встречающиеся клинические ситуации, влияющие на принятие решения о наиболее предпочтительной тактике ведения пациента. В частности, показано, что глиобластомы, распространяющиеся на перивентрикулярную область, являются технически труднодоступными для удаления и резистентными к адьювантным методам лечения. Продемонстрировано, что перифокальная зона опухоли, прилежащая к субвентрикулярной зоне, содержит плюрипотентные раковые стволовые клетки, что обосновывает тотальное удаление перифокальных отделов для улучшения результатов хирургического лечения. Установлено, что для диффузных глиом интраоперационный мониторинг оказывает статистически значимое влияние на функциональный исход только в группе повторно оперированных пациентов. В то же время, для впервые выявленных диффузных глиом интраоперационный мониторинг позволяет действовать более агрессивно, обеспечивая радикальность вмешательства. При этом показано, что в случаях глиом, поражающих кору, в подавляющем большинстве случаев имеется достаточный потенциал для восстановления в отдаленной перспективе, тогда как попытки сохранения функции без обеспечения радикальности удаления приводят к послеоперационным осложнениям и нарастанию неврологического дефицита, или к невозможности реализации механизмов нейропластичности за счет агрессивного биологического поведения опухоли в послеоперационном периоде. В то же время установлено, что для

злокачественных глиом основное значение для повышения радикальности операции имеет предоперационное планирование. На основе полученных данных разработана и успешно внедрена новая методика удаления новообразований медиобазальных отделов височной доли и таламуса, позволяющая в значительной степени предотвратить послеоперационное нарастание неврологического дефицита. Кроме того, определены перспективные направления дальнейших исследований по развитию персонализированных подходов к комбинированному лечению глиом функционально значимых зон головного мозга.

Основные положения работы доложены и обсуждены на многочисленных научно-практических нейрохирургических и онкологических конференциях, в том числе зарубежных. По теме диссертационного исследования имеется достаточное количество публикаций (21 печатная работа), из них - 6 статей в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК РФ.

Результаты исследования внедрены в практику работы РНХИ им. проф. А.Л. Поленова, ГОУ ДПО СЗГМУ им. И.И. Мечникова, а также практическую деятельность нейрохирургических отделений СПб ГБУЗ «Городская больница №26» и ФГБУ «СЗОНКЦ им. Л.Г. Соколова ФМБА России».

### **Структура и содержание диссертации**

Представленная диссертация логически структурирована по главам. Работа состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования; главы, описывающей морфологические, иммуногистохимические и молекулярно-генетические исследования полученного материала; главы с описанием результатов операций с использованием интраоперационного мониторинга; главы, анализирующей результаты использования внепроекторных доступов во время операций по удалению глиом функционально значимых зон; обсуждения, выводов;

содержит практические рекомендации, списки сокращений и литературы, а также приложения. Приведенные в тексте глав с собственными исследованиями характерные клинические примеры четко иллюстрируют выводы диссертационной работы. Диссертация изложена на 164 страницах текста. Список литературы содержит 168 источников, из них 35 отечественных и 133 зарубежных. Диссертация иллюстрирована 41 рисунком и 25 таблицами. Выводы диссертации четко сформулированы и объективно отражают результаты исследования. Содержание диссертационной работы в полной мере отображено в автореферате и представленных научных публикациях по теме диссертации.

Работа изложена стилистически грамотно, содержит минимальное количество ошибок и опечаток. Практические рекомендации полностью соответствуют выводам и основным положениям проведенного исследования. К содержанию работы имеется лишь несколько замечаний. Так, на странице 37 указано, что в исследование включено 149 пациентов. Однако далее, на с. 39 отмечено, что в результате применения критериев исключения изучено лишь 130 случаев. В приложении 5 в списке пациентов, включенных в исследование, также перечислено 130 историй болезни. Кроме того, не все использованные в тексте аббревиатуры перечислены в списке сокращений в конце диссертации.

Имеется также несколько вопросов, которые требуют уточнения:

1. Изучались ли отдельно и сравнивались ли между собой по морфологическим и иммуногистохимическим характеристикам разные образцы биопсийного материала, взятые из МРТ-контрастируемой зоны злокачественной глиомы и из FLAIR-зоны той же опухоли?

2. Для повышения радикальности удаления глиобластом автор рекомендует, наряду с удалением МРТ-контрастируемой зоны, во время операции по возможности осуществлять резекцию зоны, гиперинтенсивной в режиме T2/FLAIR. Как, по мнению автора, наиболее целесообразно технически реализовать данную рекомендацию, учитывая, что в процессе

резекции система интраоперационной нейронавигации неизбежно дает пространственную ошибку вследствие явления «brain shift», а метаболическая навигация также может во время операции не визуализировать FLAIR-зону из-за более низкой, по сравнению с МРТ-контрастируемой зоной опухоли, проницаемости гематоэнцефалического барьера?

Указанные замечания и вопросы не носят принципиального характера и не снижают научной ценности и положительной оценки диссертационного исследования в целом.

### **Заключение**

Диссертационная работа Лахиной Юлии Сергеевны «Хирургическое лечение глиальных опухолей функционально значимых зон больших полушарий головного мозга», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, выполненная под руководством доктора медицинских наук Гуляева Дмитрия Александровича, является самостоятельной законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной задачи, имеющей существенное значение для нейрохирургии – изучение клинико-морфологических, нейровизуализационных, морфологических и иммуногистохимических характеристик глиальных опухолей функционально значимых зон больших полушарий головного мозга, а также влияния использования интраоперационных технологий при их хирургическом лечении на прогноз течения заболевания, на основании чего предложены подходы, позволяющие значительно улучшить результаты лечения (включая радикальность операций и качество жизни в послеоперационном периоде) у указанной группы пациентов.

По своей актуальности, объему выполненных исследований, научной новизне и практической значимости полученных данных, представленная работа соответствует требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения

ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.10.2013г №842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а сама автор достойна присуждения искомой степени по специальности 14.01.18-нейрохирургия.

Заведующий лабораторией стереотаксических методов Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института мозга человека им. Н.П. Бехтеревой Российской академии наук, доктор медицинских наук, доцент Холявин А.И.



Тел/факс: (812) 670-09-31; E-mail: Kholiavin@ihb.spb.ru

06.04.2012

