

## **ОТЗЫВ**

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Кравца Леонида Яковлевича на диссертацию Беляева Артема Юрьевича «Астроцитомы и олигодендроглиомы 3 степени злокачественности у взрослых: клиника, диагностика, лечение», представленную к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.10 Нейрохирургия

### **Актуальность темы исследования**

Проблема лечения злокачественных глиом сопровождается пессимизмом, публикации на эту тему из года в год начинаются рефреном о том, что масса новых знаний об их природе не приводит к значимому увеличению выживаемости. Перспективы улучшения результатов лечения видятся в персонифицированном подходе на основе молекулярно-генетических характеристиках (МГХ) опухоли, для прикладного использования которых требуется накопление достаточного объема банка данных. И здесь есть пробел в отношении астроцитом и олигодендроглиом 3 степени злокачественности, так как в связи с относительной редкой их встречаемостью они остаются менее изученными в плане подбора наиболее оптимальных вариантов лечения. Актуальность исследования А. Ю. Беляева состоит в устранении этого пробела благодаря сбору и анализу исключительно большого объема клинического материала (720 пациентов), автор уточнил подходы к диагностике и выбору тактике лечения глиом g 3. Актуальность диссертационной работы дополняют разделы, содержащие рекомендации по оптимальной МР- и ПЭТ-диагностике названных опухолей, анализу влияния на выживаемость объема резекции опухоли, подбору схем адьювантного лечения в зависимости от их молекулярно-генетических характеристик.

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

На рецензию представлено одноцентровое нерандомизированное

ретроспективное когортное диссертационное исследование. В основе обоснованности положений и выводов исследования лежит наибольшая в настоящее время серия наблюдений, состоящая из 720 пациентов с астроцитомами и олигодендроглиомами 3 степени злокачественности.

В основе положений раздела об особенностях нейровизуализации астроцитом и олигодендроглиом g 3 лежит детальное изучение паттернов накопления контрастного вещества в строме опухоли. Детальный анализ МРТ позволило выделить 7 его вариантов против 4 ранее представленных в литературе. Изучение дооперационных МР томограмм у 242 пациентов изучаемой группы позволило выявить у 23 (9,5%) из них феномен несоответствия режимов T2 и T2-FLAIR для контрастируемых астроцитом g 3.

Анализ результатов ПЭТ-КТ у 78 пациентов позволил сформулировать и обосновать положения о наибольшем метаболическом объеме IDH негативных глиом g 3, которые также отличаются наиболее высокими значениями индекса накопления радиофармпрепарата.

Положения и выводы, касающиеся анализа факторов прогноза хирургического лечения глиом g 3, базируются на детальном статистическом анализе, который установил порог радикальности удаления в 82% от исходного объема опухоли. Анализируются также роль возраста, пола, типа манифестации опухоли и ряда других характеристик.

Вывод об отсутствии необходимости прицельной верификации гистологического диагноза, путем взятия материала исключительно из очагов анаплазии глиома g 3, основан на использовании взаимодополняющих четырех интраоперационных методик – метаболической навигации, УЗ-сканировании, нейронавигации и слиянии (fusion) изображений МРТ и ПЭТ-КТ а случаях стереотаксической биопсии опухоли, что позволяло прицельно выявлять различные по контрастированию и «свечению» участки опухоли.

Итоговый статистический анализ проведен с использованием современных методик медицинской статистики и программного обеспечения.

Таким образом, полученные автором результаты и сформулированные на

их основе выводы, положения, практические рекомендации вытекают из содержания диссертации, основываются на результатах анализа собственного материала и полностью соответствуют целям и задачам исследования.

### **Научная новизна исследования**

Впервые проанализирована репрезентативная серия из 720 пациентов с редкой патологией – астроцитомами и олигодендроглиомами grade 3, что позволило представить возрастно-половые и клинические особенности данной патологии.

Впервые доказана возможность регистрации феномена несоответствия режимов T2 и T2-FLAIR в группе астроцитом grade 3, накапливающих контрастный препарат, что позволило на дооперационном этапе с очень высокой достоверностью предполагать не только гистологическую природу, но и генетический профиль опухоли.

Изучены объемные соотношения опухолей по данным МРТ и ПЭТ-КТ с  $^{11}\text{C}$ -метионином; показано, что не во всех случаях олигодендроглиомы имеют более высокий индекс накопления радиофармпрепарата, чем астроцитомы.

Впервые доказательно продемонстрировано отсутствие необходимости интраоперационного поиска так называемых «очагов анаплазии» - показано, что вся опухоль grade 3 гомогенна по своему гистологическому строению, вне зависимости от накопления контрастного препарата по данным МРТ.

Представлена концепция гистологической гетерогенности опухолей внутри групп в зависимости от мутационного профиля опухоли. Изучена роль TERT-мутации и степени экспрессии NMDA-рецепторов в формировании прогноза заболевания в этой группе пациентов.

На достаточном клиническом материале изучено индивидуальное влияние различных факторов риска на продолжительность периода общей и безрецидивной выживаемости. Детально рассмотрена эффективность различных схем адьювантной терапии.

Впервые на достаточном для анализа объеме материала изучены диагностические и клинические особенности самых редких астроцитом–

плеоморфных астроцитом grade 3 и астроцитом grade 3 с изолированным поражением мозжечка.

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

По теме диссертации опубликовано 29 печатных работ, из них 14 статей – в научных рецензируемых изданиях, включенных в перечень ВАК Минобрнауки России для публикации основных научных результатов диссертации, 6 статей – в зарубежных рецензируемых журналах, индексируемых в международных базах Scopus и Web of Science, 9 - в виде тезисов и статей в журналах и сборниках материалов отечественных и зарубежных конференций, конгрессов и съездов.

### **Оценка содержания диссертации, ее завершенность в целом, содержание автореферата, недостатки работы**

Диссертационная работа построена традиционно, изложена на 349 страницах машинописного текста, состоит из введения, 7 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, содержащего 371 источник (30 отечественных, 341 зарубежный). Текст диссертации иллюстрирован 112 рисунками, количественные и статистические результаты систематизированы в 12 таблицах.

Глава 1 – Обзор литературы, здесь привлекает внимание раздел об этиологии и факторах риска возникновения астроцитом и олигодендроглиом grade 3, не столь часто фигурирующий в литературе. Детально представлен ряд дискуссионных аспектов - особенности нейровизуализации глиом g 3, проблемы морфологической верификации опухолей, сложности выбора вариантов адьювантной терапии, которые в итоге обосновали тему и задачи настоящего исследования.

Глава 2 – Материалы и методы – представлены необходимые данные об исследуемой группе пациентов, особо следует отметить методики используемые для решения поставленных задач, это кроме рутинных МРТ, ПЭТ-КТ с особым программным обеспечением совмещения этих методик, комплексом

интраоперационных методик нейромониторинга и контроля границ резекции, оснащением для получения МГХ опухоли.

Глава 3 дополняет знания об особенностях нейровизуализации астроцитом и олигодендроглиом grade 3. Установлено, что опухоли этого ряда накапливают контрастный препарат несколько реже, чем считалось ранее и каждая из опухолей может демонстрировать 7 вариантов его накопления в противовес устоявшемуся мнению о 4 вариантах. Впервые зарегистрирован и описан феномен несоответствия режимов T2 и T2-FLAIR для астроцитом grade 3, накапливающих контрастный препарат. Выявлена привязка данного несоответствия для опухолей IDH1+ 1p/19q-, что позволило его считать индикатором этой молекулярно-генетической подгруппы опухолей. Среди особенностей ПЭТ-КТ диагностики астроцитом и олигодендроглиом grade 3, выявлен факт, что ИН РФП и V ПЭТ в группе астроцитом g3 IDH- статистически значимо был выше, чем у IDH+.

Глава 4 – Хирургическое лечение содержит оригинальную методику оценки радикальности удаления опухолей при невозможности выполнить МРТ в первые сутки после операции, которую стоит взять на вооружение. Она состоит в сравнении зон измененного сигнала по данным дооперационных МРТ, и послеоперационных КТ, путем их слияния (fusion) и анализу степени их совпадений. Ключевой раздел главы – это влияние радикальности операций на выживаемость. Анализированы объемы удаления глиом в сопоставлении с общей выживаемостью и установлены пороговые значения процентов резекции для наилучших клинических результатов. Есть повод и для дискуссии в отношении СТБ, которая отнесена к «хирургическому лечению». Важен раздел главы, посвященный анализу результатам гистологии опухоли, взятой в «очагах анаплазии» и в строме опухоли, не показавший принципиальных различий.

Глава 5 показала, что в отличие от гистологической однородности различных участков опухоли, выявлена внутриопухолевая молекулярная гетерогенность. Кроме того, исследование выявило гистологические отличия по целому ряду параметров в зависимости от наличия или отсутствия в опухоли

мутации IDH. Сделан вывод о том, что астроцитомы и олигодендроглиомы grade 3 демонстрируют гистологическую и молекулярно-генетическую неоднородность даже внутри нозологических групп.

Глава 6 посвящена изучению вариантов лечения глиом g 3 и факторов, определяющих прогноз. При глубине катамнеза до 146 мес, автор впервые детально проанализировал многочисленные факторы влияющие на общую и безрецидивную выживаемость, среди которых по значимости выделены вариант манифестации заболевания, динамика послеоперационного неврологического статуса, индекс пролиферативной активности, наличие мутации IDH. Анализ эффективности химиотерапии показал, что применение темозоламида снижает риск смертности в 2,28 раз в первые 57 мес течения заболевания, а комбинация лучевой и химиотерапии снижает риск развития рецидива опухоли в 8 раз.

Особое внимание привлекает раздел главы касающийся первичных и вторичных глиом g 3, автор проводит здесь аналогии с первичными и вторичными глиобластомами, находя их сходства и различия, в частности, в клиническом течении и исходах. Эти вопросы остаются спорными в мировом масштабе и оставляют повод для дискуссии.

Глава 7 анализирует редкие виды астроцитом grade 3. Здесь на большом материале представлены их клинические и нейровизуализационные особенности, факторы, определяющие прогноз лечения.

В Заключение диссертации обобщены основные положения ее глав, представлено решение поставленных задач, сформулированы 11 выводов, разработаны 14 практических рекомендаций.

Диссертация познавательная, с интересом читается прекрасно иллюстрирована, представляет большой интерес для нейрохирургов, нейроонкологов, врачей лучевой диагностики. Наряду с обоснованной авторской позицией содержит множество мнений других ученых, нередко противоречивых. Тема злокачественных глиом находится в непрерывном развитии и в порядке дискуссии имеются следующие вопросы.

1. Что является маркером первичных глиом g 3? В таблице 10 приведены различия частоты выявления мутации IDH при первичных и вторичных глиомах g 3 и эта мутация обнаруживалась в обеих группах.
2. На чем основана Ваша точка зрения, что астроцитомы g 3 без мутации IDH не всегда глиобластомы.
3. Вывод 4 гласит, что все глиомы g 3 гистологически гомогенны, а в 6 выводе сказано о гистологической и молекулярно-генетической внутриопухолевого гетерогенности – нет ли здесь противоречия.
4. Оправдано ли включение в анализ результатов хирургического лечения глиом в зависимости от их радикальности, стереотаксическую биопсию, цель которой скорее не циторедукция, а диагностика.

Заданные вопросы не носят принципиального значения и не умаляют бесспорных достоинств диссертации.

#### **Содержание автореферата.**

Автореферат содержит 47 страниц, 12 рисунков и 4 таблицы. Содержание автореферата полностью отражает содержание диссертационной работы, выводы и практические рекомендации и соответствует требованиям к оформлению.

#### **Заключение**

Диссертация Беляева Артема Юрьевича «Астроцитомы и олигодендроглиомы 3 степени злокачественности у взрослых: клиника, диагностика, лечение», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.10 Нейрохирургия, является самостоятельной завершенной научно-квалификационной работой, в которой, на основании выполненных автором исследований и разработок, содержится решение крупной актуальной научной проблемы – разработка протокола сопряженной нейровизуализационной и морфогенетической диагностики для оптимизации тактики хирургического и адьювантного лечения пациентов с

астроцитомами и олигодендроглиомами grade 3, которая имеет важное значение для нейрохирургии.

По своей актуальности, достоверности полученных результатов, обоснованности выводов, научной, теоретической и практической значимости диссертационная работа полностью соответствует критериям «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 №842 (в ред. от 26.01.2023), а ее автор, Беляев А.Ю., заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.10 Нейрохирургия.

Официальный оппонент:

доктор медицинских наук  
(3.1.10. Нейрохирургия), профессор,  
главный научный сотрудник  
группы микронеурхирургии  
ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России



Кравец Леонид Яковлевич

«16 » октября 2023 г.

Подпись д.м.н., проф. Кравца Л.Я. заверяю:

Ученый секретарь  
ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России,  
доктор биологических наук



Андреева Наталья Николаевна

Федеральное государственное бюджетное учреждение высшего образования  
«Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства  
здравоохранения Российской Федерации  
603005 г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского д. 10/1  
Тел./факс: +7-831-439-09-43, [rector@pimunn.ru](mailto:rector@pimunn.ru)