

ОТЗЫВ

официального оппонента, член-корреспондента РАН, доктора медицинских наук, профессора Кривошапкина Алексея Леонидовича на диссертацию Кутина Максима Александровича «Комплексное лечение впервые выявленных краниофарингиом у пациентов взрослого возраста», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.10. Нейрохирургия

Актуальность темы выполненной работы

Диссертационная работа Кутина М.А. посвящена решению проблемы совершенствования лечения пациентов взрослого возраста с впервые выявленными краниофарингиомами. Это достаточно редкие опухоли составляющие приблизительно от 1 до 3% процентов от все опухолей головного мозга. Поэтому не многие хирурги и даже крупные клиники могут похвастаться опытом во многие десятки, не говоря уже о сотнях больных. Если заглянуть в последнюю версию UpToDate, то большими сериями называют анализ групп больных в 65 или 75 пациентов.

Исторически оптимальным лечением краниофарингиом считаются два вызывающих разногласие в оценках подхода – агрессивная, радикальная резекция опухоли либо парциальное удаление с последующим облучением остатков. В последние годы появилась еще одна опция, которая касается, как правило, больных взрослого возраста, у которых папиллярные краниофарингиомы имеют BRAF V600E мутацию. Речь идет о таргетной терапии с прицелом на исчезновение опухоли.

Решение о стратегии лечения принимается многими специалистами: нейрохирургами, эндокринологами и врачами-радиологами как коллегиально, так и единолично и часто носит несистемный характер.

На выбор оптимального варианта лечения влияют размер, особенности строения, локализация опухоли и тяжесть состояния пациента, а также компетентность специалистов и техническое оснащение клиники.

В современной нейрохирургии после начала использования операционного микроскопа и с развитием эндоскопических технологий накоплен определенный опыт хирургического лечения краниофарингиом, но редкость опухолей затрудняет проведение сравнительных исследований на значительных группах пациентов, прошедших лечение в одном медицинском учреждении.

Практически все авторы представляют смешанные серии пациентов – взрослых и детей. Алгоритмы выбора хирургического доступа при этом значительно различаются в представленных публикациях.

В дополнение к хирургии развивалось и стереотаксическое облучение на различных аппаратах. Оно стало занимать большее место в лечении пациентов с краниофарингиомами. К сожалению, данные об эффективности облучения и о преимуществах и недостатках различных методик облучения весьма разнятся.

Актуальность темы выполненной работы заключается в демонстрации особенностей развития и лечения краниофарингиом у взрослых, различий между адамантиномоподобными и папилломатозными опухолями, в уточнении значимости хирургического метода лечения и облучения в профилактике формирования рецидива заболевания, а также в сравнении эффективности и рисков различных хирургических доступов и целесообразности их дальнейшего применения.

Степень обоснованности научных положений, выводов, рекомендаций

Обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций доказанных и полученных в диссертационной работе, не вызывает сомнений, так как автором было проведено масштабное исследование, включающее анализ результатов лечения 721 пациента взрослого возраста с впервые выявленными краниофарингиомами.

Всё исследование автор разделил на две части. Отдельно и очень детально проанализированы результаты лечения пациентов, оперированных в первые десять лет набора материала в период с 2005 по 2014гг (398 больных) И дополнительно с добавлением серии из 323 пациентов в период с 2015 по 2023 гг.

Представлены основные изменения в хирургии краниофарингиом за неполные 20 лет.

В результате автором проанализированы эффективность семи вариантов хирургического лечения двух гистологических типов краниофарингиом с тремя топографо-анатомическими вариантами. В силу этого значительный по числу наблюдений клинический материал разделился на множество малочисленных групп и это затруднило получение статистически достоверных различий результатов по ряду позиций. Во многих случаях автору пришлось констатировать только тенденции.

В рамках отдельной задачи автор провел сравнение эффективности трансназальных и транскраниальных методик хирургического лечения краниофарингиом. Сопоставимыми по числу наблюдений оказались только стебельные и интра-экстравентрикулярные краниофарингиомы и в обоих случаях трансназальный метод удаления показал несколько лучшие результаты. Для решения этой задачи автором была разработана соответствующая система оценки изменений состояния пациента.

По каждому хирургическому доступу представлены данные об изменении его востребованности за 18 лет исследования. Следует отметить постепенный отказ от нерадикальных операций и доминирование трансназальных доступов над транскраниальными.

В работе приведены описание и анализ осложнений проведенных операций. Также представлен анализ причин летальных исходов и ее изменения за время проведения исследования.

Подробно проанализирован процесс рецидивирования краниофарингиом и его зависимость от полноты удаления опухоли, гистологического варианта опухоли и факта проведения облучения.

Новизна исследования полученных результатов, выводов и рекомендаций

Впервые в отечественной практике проведено сравнительное исследование

безопасности и эффективности современных методов лечения впервые выявленных краниофарингиом у взрослых пациентов на большом клиническом материале.

Проведена оценка возможности полного удаления эндо-супраселлярных, стебельных, интра-экстравентрикулярных и интравентрикулярных краниофарингиом транскраниальными и трансназальными доступами, определены риски выполнения подобных операций и границы применения различных хирургических доступов при краниофарингиомах различных локализаций.

Выявлены различия в особенностях хирургического лечения и рисках рецидивирования папилломатозных и адамантиномоподобных краниофарингиом.

Определены основные факторы, влияющие на вероятность формирования рецидива краниофарингиом после проведенного хирургического лечения.

Определены особенности выполнения операций по установке систем закрытого наружного дренирования кистозных краниофарингиом.

Разработана система оценки клинических результатов хирургического лечения впервые выявленных краниофарингиом у пациентов взрослого возраста. С ее применением проведено сравнительное исследование эффективности и рисков применения трансназальных и транскраниальных доступов в сопоставимых группах пациентов.

Полнота изложения основных результатов диссертации в научной печати

По теме диссертации опубликована 141 научная работа. Публикации полностью отражают основные положения, результаты и выводы исследования, из них – 86 статей - в научных рецензируемых журналах, входящих в перечень ВАК Министерства науки и высшего образования РФ, или в международные базы данных, 15 – в виде глав в монографиях, 3 патента РФ, 1- база данных, охраняемая авторскими правами, 36 – в виде тезисов на профильных отечественных и зарубежных научных мероприятиях.

Автором были доложены результаты работы на различных конгрессах и конференциях.

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

Диссертация написана в традиционном стиле, состоит из оглавления, введения пяти глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, список иллюстративного материала, списка литературы, 4 приложений. Список литературы включает 301 источник (58 отечественных и 243 зарубежный). Работа иллюстрирована 119 рисунками и содержит 33 таблицы.

Актуальность диссертации четко обоснована, определены цели и задачи исследования, также подробно описаны научная новизна, теоретическая и практическая значимость, основные положения, выносимые на защиту, степень достоверности, сведения о публикациях и данные об апробации материалов исследования.

В обзоре литературы (первая глава) автор подробно знакомит читателя с современным состоянием проблемы лечения пациентов с краниофарингиомами. Подробно описаны особенности заболевания: различия двух гистологических вариантов опухолей, сложность их формирования в функционально-значимых структурах хиазмально-селлярной области. Автор провел анализ имевшихся классификаций краниофарингиом и продемонстрировал, что принятая в НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко наиболее адекватна в практической деятельности. И с этим следует согласиться. Также автором проведен подробный анализ различных шкал и опросников для оценки состояния пациентов. Необходимость выработки соответствующей системы сформулирована в качестве отдельной задачи диссертации в рамках решения которой родилась собственно сама система оценки, успешно реализованная в диссертации.

В обзоре литературы показано отсутствие опубликованных масштабных исследований по теме диссертации. Работ как таковых много, но исследований только взрослых пациентов с впервые выявленными опухолями, оперированных

различными доступами одной командой хирургов не найдено. Даже несколько метаанализов в полной мере не отвечали запросам исследования автора диссертации. Также подробно представлены противоречивые данные об эффективности лучевого лечения краниофарингиом.

Во второй главе, материалы и методы исследования, подробно описан набранный автором клинический материал из 721 наблюдения. Продемонстрирована нормальность распределения пациентов по возрасту, с минимальным преобладанием женщин над мужчинами. Представлены распределения опухолей по размеру, локализации и гистологическим типам. Автором создана специально для выполнения данной работы система оценки тяжести состояния пациента. Подробно перечислены использованные методы обследования пациентов, методики оценки результатов лечения. Подробно перечислены анализируемые методики удаления опухолей и методики стереотаксического облучения.

Третья глава посвящена хирургическому лечению краниофарингиом. Глава начинается с анатомического обоснования возможности выполнения описанных в работе хирургических доступов. Автором подготовлены демонстративные иллюстрации и схемы. Они показывают взаимоотношение каждого топографо-анатомического варианта опухолей с критически важными анатомическими структурами и основные особенности хирургических доступов для их удаления. Также в этой главе автор в конце описания каждого из хирургических доступов предоставляет данные о достигнутой радикальности, при его использовании, о полученных осложнениях и о том, как за 18 лет исследования изменилась его востребованность.

В четвертой главе представлены результаты лечения пациентов и результаты проведенного исследования. Глава начинается с оценки радикальности выполненных операций. В целом тотальное удаление удалось достичь в 42%, а субтотальное в 27% случаев. Однако при стебельных краниофарингиомах представлена полная резекция опухоли более чем в 66%, как базальным, так и трансназальным передним расширенным доступами (рис. 4.7). И

только при удалении эндо/эндо-супраселлярных опухолей доля радикальных операций оказалась невысокой, как результат «с годами сложившейся традиции в клинике», хотя трансназальные операции потенциально более радикальны, как утверждает автор.

Далее автор представляет динамику клинических синдромов. Ожидаемым оказалось, что прямое воздействие хирурга в виде тракции или отделения опухоли от функционально-значимых структур вызывает ухудшение их функций и соответствующие клинические проявления. Особенное внимание вызывают гипоталамические нарушения. При удалении эндо/эндо-супраселлярных краниофарингиом эти нарушения достоверно нарастали в 28,6% случаев при транскраниальном доступе и только в 2,9% при трансназальном. Обратное соотношение рисков было обнаружено при интравентрикулярных краниофарингиомах. Это показывает то, насколько тяжелой патологией являются краниофарингиомы и насколько высока значимость поиска баланса между радикальностью и безопасностью хирургической методики. Следует полностью разделить излагаемую в работе идею (стр.191) о необходимости постоянного участия в лечении этих пациентов одной команды реаниматологов с большим числом наблюдений.

Отдельный раздел главы посвящен описанию результатов операций в зависимости от топографо-анатомического варианта краниофарингиом. Здесь мы узнаем, что наиболее тяжело переносят хирургическое лечение пациенты с вентрикулярными опухолями. При этом локализация опухоли только в пределах III желудочка определяет более тяжелое состояние до операции и худший исход лечения в сравнении с интра-экстравентрикулярными краниофарингиомами того же размера.

Далее автор проводит оценку результатов хирургического лечения краниофарингиом в зависимости от морфологических вариантов опухоли. Оказалось, что папилломатозные краниофарингиомы в представленном материале составляют около 20% и чаще формируются в проекции гипоталамуса и стебля, а их удаление из третьего желудочка несет больший риск при

транскраниальном подходе, нежели при трансназальном. Однако достоверность отличий не указана.

Подробно автор описывает и анализирует причины развития осложнений – геморрагических, ишемических, ятрогенных, появления диэнцефальных нарушений, вазоспазма, послеоперационных назальной ликвореи и менингита. Нужно отметить, что частота их проявления низка – до 5%. Также описана структура летальности.

В рамках отдельной задачи исследования автор проводил сравнение результатов трансназальных и транскраниальных операций в сопоставимых группах пациентов. Подобное сравнение оказалось возможным только при стебельных и интра-экстравентрикулярных опухолях. В обеих группах лучшие результаты продемонстрировал трансназальный передний расширенный доступ. Однако статически достоверных отличий в группах вновь не получено.

В пятой главе подробно обсуждается проблема повторного формирования краниофарингиом. Показано, что 5-летняя безрецидивная выживаемость при папилломатозных опухолях достоверно выше, чем у аденоматозных. Тем не менее автор демонстрирует нам склонность краниофарингиом к неуклонному стремлению роста после операции. В поисках факторов, способных предотвратить рецидивирование, установлено, что только полное удаление опухоли или облучение остатков обеспечивает надежный контроль заболевания. Следует подчеркнуть, что автор получил достоверное повышение пятилетней без рецидивной выживаемости в группе больных с не тотальным удалением опухоли после облучения, которая достигла 79%, что соизмеримо с тотальным удалением опухоли (87%). Это очень значимое достижение работы.

Работа завершается заключением, суммирующим этапы исследования и подчеркивающим наиболее важные его результаты. Проводится сравнительный анализ полученных результатов хирургического лечения краниофарингиом с данными ведущих мировых авторов, которые занимаются аналогичными анализами и исследованиями. Также описаны основные отличия краниофарингиом у взрослых и у детей, что требовалось выполнить в рамках

отдельной задачи исследования.

Выводы полностью соответствуют поставленным задачам, практические рекомендации представляются грамотными и целесообразными с точки зрения их широкого внедрения в нейрохирургическую и радиологическую практику.

В тексте и таблицах есть ряд опечаток и повторов фраз (стр. 61,72, 88,89,117,126,131,156,167,231,207), Однако принципиальных замечаний к представленному диссертационному исследованию нет.

Автореферат полностью отражает основные положения и результаты диссертации, имеет классическую структуру, иллюстрирован 4 рисунками.

Тем не менее в процессе ознакомления с работой возникли вопросы, на которые хотелось бы получить ответы:

1. Какова причина необычного представления огромного материала, накопленного в МНИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко. Материал разбит на две группы: 2005-2014гг. и 2015-2023гг. Причем детальному анализу подвергнут более старый материал, а данные последних лет использованы для выявления тенденций. Не является ли это причиной отсутствия статистических достоверностей в ряде групп сравнения?
2. Были ли у 46 больных, подвергнутых радиотерапии, осложнения лучевого лечения и появления позднего пангипопитуитаризма, связанного с этим лечением.
3. Как повлияли полученные данные по материалам 2005-2014 гг. эффективности лучевого лечения на использование этого метода в последующие 2015-2023гг.
4. Известно, что 94% больных с папилломатозными краниофарингиомами имеют BRAF-мутации. Есть ли опыт таргетного лечения, которое рекомендовано UpToDate (октябрь 2024) в институте?
5. Вопрос практикующего нейрохирурга. Женщина 25 лет с супраселлярным объемом 4 см, зрительные нарушения, имеджинг - отсутствие кальцификатов, Транскраниальный базальный доступ.

АО «Европейский медицинский центр»
Адрес: 129090, г. Москва, ул. Щепкина, 35

Тел.: +7 499 490-91-42
Адрес сайта: emcmos.ru