

«УТВЕРЖДАЮ»
Заместитель директора
по научной работе
ГБУЗ «НИИ СП
им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»
д.м.н., профессор Л.М. Рогаль



«17» февраля 2022 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы» о научно-практической значимости диссертации Горяйнова Сергея Алексеевича «Метаболическая навигация в хирургии первичных и вторичных опухолевых поражений головного мозга», представленной к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.10. Нейрохирургия

Актуальность темы выполненной работы

Метаболическая навигация является одним из основных методов интраоперационной визуализации в хирургии опухолей головного мозга различной гистологической природы [Stummer W. et al., 2015; Valdés P. et al., 2016]. В конце 90-ых годов появились первые данные о возможности применения 5-АЛК в нейрохирургии, которые были посвящены, в основном, злокачественным глиомам (Stummer W. et al., 2000).

В настоящее время 5-АЛК применяется в хирургии других опухолей головного и спинного мозга как у детей, так и у взрослых, в частности, при менингиомах (Coluccia D. et al., 2010; Nefti M. et al., 2011; Cornelius J. et al., 2013; Foster N., 2016; Millesi M. et al., 2016), метастазах (Utsuki S. et al., 2007; Belloch J. et al., 2014; Marbacher S. et al., 2014; Kamp M. et al., 2016), нейроцитомах (Song S. et al., 2013), эпендимомах (Eicker S. et al., 2013; Inoue T. et al., 2013) и

медуллобластомах (Skjøth-Rasmussen T. et al., 2015).

Диссертационная работа Горяйнова С.А. посвящена актуальной теме современной нейрохирургии – применению метаболической навигации в хирургическом лечении пациентов с различными опухолями головного мозга (как первичной, так и метастатической природы). Метаболическая навигация является одним из основных методов интраоперационной визуализации в хирургии опухолей головного мозга различной гистологической природы.

Однако несмотря на то, что ее применение берет свое начало с 2006 года, в настоящее время остается нерешенным множество вопросов, включая применение метода при опухолях, расположенных вблизи функционально значимых зон мозга, исходы хирургического лечения, качественную и количественную оценку свечения опухоли, влияние различных пред и интраоперационных факторов на флуоресцентный эффект как при глиомах различной степени злокачественности. Отдельного внимания, помимо микрохирургических операций в нейроонкологии, заслуживает изучение флуоресценции при стереотаксических вмешательствах.

Дискутабельным является вопрос о флуоресценции глиом низкой степени злокачественности. В частности, в ряде работ показан высокий разброс чувствительности флуоресцентной диагностики (ФД) у данной категории пациентов от 0 до 40% (Marbacher S. et al., 2014). Пока остаются немногочисленными публикации об использовании флуоресценции при интракраниальных менингиомах. В связи с этим требуется уточнение необходимости использования метода ФД при удалении данных опухолей (Millesi M. et al., 2016).

В хирургии интракраниальных метастазов с использованием 5-АЛК отмечается выраженный разброс чувствительности метода (Куржупов М.И., 2011 и Kamp M. et al., 2014; 2016). Остается неясным связь флуоресцентного эффекта и органоспецифических свойств метастазов, влияние предоперационного лучевого лечения, приема противосудорожных и противоотечных препаратов. Важным вопросом остается феномен свечения ложа метастатических узлов в головном мозге (Kamp M. et al., 2014; 2016).

Научная новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

На репрезентативной серии (397 пациентов) проведен сравнительный анализ чувствительности флуоресцентной диагностики основных интракраниальных опухолей: доброкачественных и злокачественных глиом головного мозга; менингиом и метастазов (в том числе при повторных резекциях).

Показана эффективность метаболической навигации в хирургии интракраниальных менингиом для выявления дополнительных мелких фрагментов опухоли, участков поражения кости, твердой мозговой и арахноидальной оболочек.

Впервые показан прогностический эффект ASL перфузии, приема противосудорожных препаратов, подтипа глиомы, статуса IDH 1 мутации - на флуоресцентный эффект во время оперативного вмешательства. Показана эффективность метаболической навигации для прицельной биопсии с целью выявления анапластических фокусов глиом при микрохирургических резекциях, а также эффективного отбора опухолевых биоптатов при стереотаксических биопсиях. Разработан и обоснован алгоритм сочетанного применения флуоресценции и краниотомии в сознании при глиомах, локализованных в функционально значимых зонах головного мозга (как речевых, так и двигательных).

Показан неспецифический характер свечения ложа при удалении интракраниальных метастазов, несмотря на высокий процент флуоресценции в солидной части опухоли, влияние на флуоресцентный эффект предшествующего радиохирургического лечения. Продемонстрирована более высокая чувствительность лазерной спектроскопии для выявления небольших концентраций протопорфиринов, не видимых в окуляры микроскопа, при резекции интракраниальных менингиом и метастазов.

Впервые показаны отличия между частотой тотальных/субтотальных резекций контрастируемой и не контрастируемой частей злокачественным глиом, оперированных с применением метода метаболической навигации.

Впервые показан синтез протопорфиринов в культурах нефлуоресцирующих

глиом низкой степени злокачественности, при этом максимальные пики накопления в клетках достигаются в промежутке 8-16ч.

По теме работы защищено 4 патента: патент № 2497558 «Способ проведения интраоперационной комбинированной спектроскопической диагностики опухолей головного и спинного мозга»; патент № 2529629 «Устройство для биопсии паренхиматозных органов с одновременным спектроскопическим контролем»; патент № 115776 «Наконечник нейрохирургического аспиратора с встроенными каналами для спектрального, видео и электрофизиологического контроля с функцией шпателя»; патент № 183278 «Устройства для нейрохирургической аспирации со спектроскопическим и электрофизиологическим контролем»).

Значимость полученных соискателем результатов для науки и практической деятельности

Полученные автором результаты представляют интерес и ценность для медицинской науки и клинической практики. Высокое практическое значение рассматриваемой работы определяется разработкой алгоритмов и практических рекомендаций применения метаболической навигации, как при микрохирургических, так и при стереотаксических операциях, в том числе при локализации опухолей вблизи или в функционально значимых зонах головного мозга, при различных опухолях головного мозга (глиомы низкой и высокой степени злокачественности, интракраниальные менингиомы и метастазы).

Применение метаболической навигации с использованием флуоресцентной лампы микроскопа показано при проведении стереотаксической биопсии злокачественных глиом и лимфом. При ярком свечении отобранный биоптат следует отдать патоморфологу для исследования, при этом в 83 % случаев в светящемся биоптате имеются опухолевые клетки (т.е. биопсия информативна).

Использование метаболической навигации в хирургии интракраниальных менингиом показано для выявления остаточных фрагментов опухоли и поражения костных структур, твердой мозговой и арахноидальной оболочек.

В хирургии интракраниальных метастазов применение метаболической

навигации ограничено высокой частотой неспецифического свечения в ложе удаленных опухолей (48%) несмотря на высокую частоту свечения солидной части опухоли (84,7%), включая метастазы рака легкого, молочной железы, почки и меланомы. Выполнение супратотальной резекции метастатических узлов обосновано при выявлении опухолевых клеток в ложе удаленной опухоли и при функциональной дозволенности.

Метод лазерной спектроскопии полезен при наличии крови в операционной ране, при слабом или отсутствующем свечении интракраниальных менингиом и метастазов в окулярах микроскопа. При отсутствии флуоресцентного модуля микроскопа спектроскопия может быть использована как самостоятельная методика измерения. Для удобства измерений во время операции удобно использовать двухканальный аспиратор с каналом для спектрального волокна.

В связи с наличием синтеза протопорфирина во флуоресцентно негативных клетках глиом и его меньшей скоростью, требуется отдельное исследование об изменении времени приема препарата 5-АЛК перед операцией на более раннее у пациентов с не контрастирующимися глиомами головного мозга. В отдельных случаях метаболическая навигация может использоваться при удалении глубоко расположенных опухолей с целью поиска зоны интереса в глубине операционной раны.

Рекомендации по использованию результатов и выводов работы

Результаты работы рекомендуется широко использовать в практике нейрохирургов и онкологов - специалистов по лечению опухолей головного мозга.

Метаболическую навигацию с 5-АЛК рекомендуется использовать с микроскопом, оснащенным встроенным флуоресцентным модулем, для качественной оценки свечения через окуляры или с помощью внешних модулей. Для количественной оценки используется лазерная спектроскопия. Рекомендуемая дозировка 5-АЛК составляет 20 мг/кг per os за 2-4 часа до оперативного вмешательства, так как при данной дозировке побочные эффекты встречаются редко и носят легкий характер. При слабом свечении опухоли для облегчения

детекции флуоресценции рекомендуется выключение света в операционной. Метаболическая навигация противопоказана при значительном повышении ферментов печени, беременности, лактации и порфирии. Метаболическая навигация с применением микроскопа с флуоресцентным модулем показана при микрохирургических резекциях анапластических глиом, глиобластом и интракраниальных менингиом, в том числе при повторных операциях. ФД имеет существенные ограничения при диффузных глиомах и интракраниальных метастазах. При микрохирургической резекции злокачественных глиом при отсутствии опухоли в белом свете микроскопа метод метаболической навигации необходимо использовать перед этапом окончательного гемостаза с целью контроля радикальности удаления неконтрастируемой части опухоли. При наличии выраженного свечения резекцию необходимо продолжить даже в случае отсутствия остатков опухоли в белом свете, при этом удаление остаточной зоны свечения в конце резекции злокачественной глиомы проводят в зависимости от функциональной значимости данной зоны.

При глиомах высокой степени злокачественности, локализованных в функционально значимых зонах (двигательных и речевых), применение метаболической навигации необходимо сочетать с нейрофизиологическим картированием. При операциях в речевых зонах, при относительно сохранной речевой функции до операции, метаболическую навигацию необходимо сочетать с краниотомией в сознании. В первую очередь резекцию необходимо проводить во флуоресцирующей части глиомы, расположенной вне функционально значимых зон. При появлении речевых нарушений или моторных ответов во время резекции опухоли удаление должно быть остановлено даже при наличии остаточного свечения опухоли.

Метаболическую навигацию с 5-АЛК рекомендуется использовать для выявления зон анаплазии в структуре глиом Grade II-III, а при выявлении фокуса свечения глиомы следует выполнить прицельную биопсию из зоны свечения для получения биоптата с максимально высокой пролиферативной активностью и плотностью ядер клеток. При этом флуоресцирующий фокус может иметь

гистологию как Grade II, так и Grade III.

Индекс накопления, по данным ПЭТ с метионином до операции более 2,2 ед., высокие показатели кровотока в опухоли, по данным бесконтрастной ASL перфузии (TBF 164,44 мл/100г/мин, $s=111,67$), средний объем контрастирующейся части опухоли более 37,5 см³, наличие олигодендроглиомы, степень злокачественности по Grade, статус IDH 1 мутации - являются надежными предикторами свечения глиомы во время операции.

В связи с вышеизложенным целесообразно включить положения и выводы диссертационной работы в соответствующие разделы основной профессиональной образовательной программы высшего образования - подготовки кадров высшей квалификации в ординатуре по специальностям «нейрохирургия» и «оториноларингология»; в учебные планы циклов профессиональной переподготовки специалистов и циклов повышения квалификации врачей по направлениям «Нейрохирургия». Представляется важным использование материалов диссертационной работы при создании методических и клинических рекомендаций по лечению пациентов с опухолями головного мозга.

В перспективе представляется вполне реальным предположение о том, что полученные в проведенном научном исследовании данные, могут быть основой для обоснования и развития принципиально новых практических методических подходов для лечения пациентов с различными опухолями головного мозга.

Структура и содержание работы, полнота изложения основных результатов диссертации в опубликованных научных работах

Диссертация состоит из введения, глав «обзор литературы» и «материалы и методы исследования», 10 глав собственного исследовательского материала, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы и приложений. Текст изложен на 375 страницах, иллюстрирован 119 рисунками и содержит 58 таблиц. Список литературы содержит 318 источников (из них 38 отечественных и 280 зарубежных).

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).

Замечания к работе

Принципиальных замечаний нет. В ходе дискуссии хотелось бы получить ответы на следующие вопросы:

1) Автор показывает высокую частоту тотальной и субтотальной резекции относительно контрастируемой части опухоли, при этом при удалении злокачественных глиом имеются остатки неконтрастируемой части опухоли. Хотелось бы понять, почему флуоресценция не позволяет нейрохирургу визуализировать неконтрастируемую по данным МРТ часть глиомы?

2) Автором показана высокая медиана общей выживаемости при глиобластомах, оперированных с использованием метаболической навигации. Хотелось бы уточнить режимы проведенного в данной группе адъювантного лечения (химио- и лучевой терапии). Отличались ли они от стандартной терапии по срокам и объему выполнения?

Сформулированные вопросы носят сугубо дискуссионный характер и не уменьшают общую положительную оценку диссертационной работы.

Заключение

Таким образом, диссертация Горяйнова Сергея Алексеевича на тему «Метаболическая навигация в хирургии первичных и вторичных опухолевых поражений головного мозга», представленная к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.10. Нейрохирургия, является законченной, самостоятельной, научной работой, в которой, на основании выполненных автором исследований и разработок, содержится решение крупной и

актуальной научной проблемы – создание алгоритмов применения метаболической навигации в хирургии первичных и вторичных опухолей головного мозга различной гистологической природы и степени злокачественности с учетом функциональной значимости прилежащих структур мозга, и имеет существенное значение для нейрохирургии, что полностью соответствует критериям, установленным «Положением о присуждении ученых степеней», утвержденным 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, от 20.03.2021 N 426, от 11.09.2021 N 1539, с изм., внесенными Постановлением Правительства РФ от 26.05.2020 N 751), а соискатель достоин присуждения искомой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.10. Нейрохирургия.

Отзыв на диссертацию «Метаболическая навигация в хирургии первичных и вторичных опухолевых поражений головного мозга» Горяйнова Сергея Алексеевича обсужден и утвержден на конференции сотрудников отделений неотложной нейрохирургии и проблемно-плановой комиссии №4 «Заболевания и повреждения нервной системы» НИИ СП им. Н.В. Склифосовского (протокол №1/2022. от «28»01. 2022 года).

Старший научный сотрудник отделения
неотложной нейрохирургии

ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского, ДЗМ»

доктор медицинских наук

(3.1.10. Нейрохирургия)

15.02.2022 г.

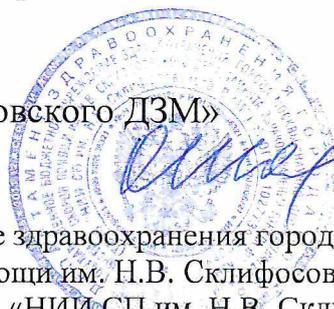
Природов Александр Владиславович

Подпись д.м.н. А.В. Природова заверяю:

Ученый секретарь

ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского, ДЗМ»

кандидат медицинских наук



О.Б. Шахова

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы» (ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ») 129090, Российская Федерация, Москва, Большая Сухаревская площадь,3
Телефон +7 (495) 680-41-54; e-mail sklif@zdrav.mos.ru; <https://sklif.mos.ru>