

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, заведующего отделением микрохирургии МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России Полякова Андрея Павловича на диссертационную работу Меркулова Олега Александровича «Трансназальная эндоскопическая хирургия объемных новообразований параменингеальной локализации и основании черепа у детей (доступы, методики и результаты лечения)», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.12 – Онкология, 14.01.03 – Болезни уха, горла, носа.

Актуальность темы исследования

Популяризации эндоскопической эндоназальной хирургии полости носа, околоносовых пазух и основания черепа в течение последних двух десятилетий способствовало детальное изучение анатомии этих структур, а также разработка навигационного оснащения и необходимого инструментария, позволяющего выполнять заданный объем хирургического вмешательства через естественные анатомические пути. Опухоли, граничащие с основанием черепа, объединяются термином параменингеальные. Эта локализация является наиболее сложно диагностируемой на ранних сроках заболевания и наиболее труднодоступной для хирургического вмешательства. В группу параменингеальной локализации мы относим опухоли носоглотки, полости носа и околоносовых пазух, крылонебной и подвисочной ямок, а также среднего уха. Эти опухоли представлены разнородной группой новообразований, которые объединяет сложность визуализации патологического процесса на ранних стадиях и формирования хирургических подходов к жизненно-важным анатомическим структурам основания черепа. Злокачественные опухоли головы и шеи составляют около 20% от общего числа детей с солидными злокачественными новообразованиями. Опухоли

параменингеальной локализации составляют 40% от всех злокачественных новообразований головы и шеи у детей.

Доброкачественные новообразования основания черепа с распространением на орбиту, околоносовые пазухи и интракраниально нередко требуют проведения дифференциальной диагностики со злокачественными опухолями.

В отличие от традиционных хирургических подходов, при выполнении эндоскопических вмешательств появилась возможность прицельного определения границы опухоли, в условиях четкой визуализации, обусловленной кратностью оптики. Этот факт повышает вероятность полного удаления опухоли и снижает вероятность повреждения жизненно важных анатомических структур.

Удовлетворительный онкологический результат, обусловлен применением мультидисциплинарного подхода, который включает интенсивные высокоэффективные лекарственные схемы химиотерапии, хирургический этап и лучевой терапии. Однако, не последнюю роль в комплексном лечении детей и подростков со злокачественными опухолями полости носа, околоносовых пазух и основания черепа отводится хирургическому этапу. Обязательными условиями достижения удовлетворительного клинического результата являются необходимость соблюдения «тайминга» и преемственности всех этапов лечения, строгого соблюдения временных интервалов во время специального лечения при применении трансназальных хирургических методик. В этой связи, интеграция эндоскопической трансназальной хирургии в комплексном лечении опухолей параменингеальной локализации приобретает решающее значение. Кроме того, автор доказывает целесообразность применения эндоскопических подходов для оценки эффективности консервативного лечения, а также рассматривает возможность проведения отсроченных хирургических вмешательств трансназальным доступом для коррекции изменений после курсов химиотерапии. Всё вышесказанное позволяет считать, что представленное диссертационное исследование Меркулова О.А. «Трансназальная эндоскопическая хирургия объемных новообразований параменингеальной локализации и основании черепа

у детей (доступы, методики и результаты лечения)», в котором использованы передовые технологии эндоскопической трансназальной хирургии основания черепа является актуальным и своевременным.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, их достоверность и новизна

Сформулированные автором положения, выносимые на защиту, четко обоснованы в тексте диссертации. Для получения данных и проведения последующего анализа результатов автором были использованы экспериментальные, общеклинические методы диагностики и современные эндоскопические методики. В диссертационной работе представлены результаты хирургического лечения эндоскопическим трансназальным методом больных детей со злокачественными опухолями параменингеальной локализации и доброкачественными новообразованиями полости носа, околоносовых пазух и основания черепа.

В клиническое исследование включены данные 72 больных детей с новообразованиями полости носа, околоносовых пазух и основания черепа, которым проводилось лечение в НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва, в 2012–2018 гг. Статистический анализ данных проведен автором лично с использованием современных методов, а также статистических программ математического анализа данных. Обоснованность полученных результатов базируется на согласованности клинических данных, достоверности проведенного статистического анализа, отсутствии противоречий между результатами, полученными автором, и данными, опубликованными в авторитетных источниках. Завершающие диссертационную работу выводы логично вытекают из результатов исследования и содержат решение задач, стоявших перед соискателем. Практические рекомендации обоснованы фактическим материалом, их достоверность не вызывает сомнений.

Научная новизна исследования

Научная ценность исследования не вызывает сомнений, поскольку в рамках настоящей диссертационной работы впервые в нашей стране на большом клиническом материале – на основе трехмерной компьютерно-томографической реконструкции определены взаимоотношения критических внутриносовых структур, участвующих в формировании основных эндоскопических эндоназальных коридоров у детей разных возрастных групп, что позволило усовершенствовать технику эндоскопической трансназальной хирургии в педиатрической практике. В работе автора впервые проведено изучение роли и места эндоскопической трансназальной хирургии в комплексном лечении детей с различной онкологической патологией полости носа, околоносовых пазух и основания черепа. На основании этого разработаны показания для отбора пациентов для применения эндоскопической трансназальной хирургии в комплексном лечении детей с опухолями параменингеальной локализации. Определены практические возможности эндоскопической трансназальной хирургии при подходах к основанию черепа в педиатрической практике. Впервые на основании анализа большого клинического материала предложены методологические подходы к выполнению эндоскопических трансназальных вмешательств, позволяющих улучшить результаты морфологической верификации диагноза и оказания хирургической помощи детям и подросткам с опухолевыми заболеваниями параменингеальной локализации. Таким образом, результаты настоящего исследования можно рассматривать как представляющие важный научный вклад и подлежащие широкому клиническому внедрению.

Практическая значимость результатов исследования

Практическая значимость работы не вызывает сомнений. Также предложен алгоритм проведения эндоскопических трансназальных подходов при злокачественных опухолях полости носа, околоносовых пазух и основания черепа в зависимости от локализации новообразования. Применение современной

эндоскопической техники и оборудования позволило предложить оригинальный инструментальный набор, который дал возможность предотвратить интра-и послеоперационные осложнения, позволяя оптимизировать сроки химиотерапии. Таким образом, внедрение в клиническую практику разработанных принципов, основанных на результатах исследования эффективности эндоскопической трансназальной хирургии, позволит изменить подходы к тактике клинического ведения пациентов, методике выполнения этого вмешательства, расширить возможности оказания комплексного лечения больным детям, страдающим опухолями параменингеальной локализации.

Оценка содержания диссертации

Диссертационная работа изложена по традиционной схеме на 244 листах машинописного текста, состоит из введения, 6 глав, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Указатель литературы включает 247 источника: 25 отечественных и 222 зарубежных. Текст иллюстрирован 49 рисунками и 35 таблицами.

Во введении автором обоснована актуальность проблемы, поставлены цель и задачи исследования, раскрыты научная новизна и научно-практическое значение.

Представлен подробный обзор литературы. Описаны исторические этапы разработки и применения эндоскопической трансназальной хирургии, раскрыты современные тенденции в лечении злокачественных опухолей и доброкачественных новообразований основания черепа в аспекте эндоназальной хирургии.

Обзор литературы хорошо структурирован, освещает все основные разделы проблемы эндоскопической трансназальной хирургии опухолей основания черепа у детей. Замечаний нет.

Диссертация состоит из двух частей: экспериментальной и клинической. Экспериментальная часть представлена изучением эндоскопической анатомии и

микроскелетотопики компонентов эндоназального эндоскопического подхода к основанию черепа было выполнено на базе лаборатории микрохирургической и эндоскопической анатомии Центра анатомии и клеточной биологии Университета г. Вены (Австрия). Диссекция проводилась на свежих препаратах головы с инъецированными латексом артериями. На основании анатомо-топографических данных секционного материала были отработаны критерии выбора интраоперационного коридора и цели эндоскопических эндоназальных методик.

Для рассмотрения теоретических аспектов обоснования выбора эндоскопических эндоназальных подходов к структурам основания черепа проведен анализ топографии анатомических структур полости носа, околоносовых пазух и основания черепа различных возрастных групп по данным компьютерно-томографической 3D-реконструкции. Обобщены ретроспективные данные 86 пациентов детского возраста. Таким образом, сформулировано теоретическое и практическое руководство для создания оптимальных операционных подходов, дано практическое обоснование их использования при эндоскопических трансназальных подходах к основанию черепа у детей, при эндоскопических хирургических вмешательствах на различных отделах основания черепа у детей. В этой главе подробно описаны все этапы формирования трансназальных доступов к основанию черепа с учетом локализации, морфологии опухоли и возраста ребенка.

Вторая часть диссертации представляет клиническое исследование, которые представляют особенности инструментального и навигационного обеспечения эндоскопической трансназальной хирургии основания черепа у детей. Подробно рассмотрены вопросы оснащения операционной, технические особенности эндоскопического оборудования и инструментария. Автор обозначил критерии выбора инструментария для осуществления трансназальных эндоскопических операций у детей. Автору удалось показать, что использование навигационного оборудования при эндоскопическом удалении опухолей основания черепа имеет очевидные преимущества, которые позволяет рекомендовать данное оснащение в педиатрической практике. Замечаний к главе нет.

На основании проведенного исследования автор предложил показания для удаления опухолей полости носа, околоносовых пазухи и основания черепа с применением эндоскопической трансназальной хирургии. К ним относятся: , необходимость выполнения биопсии, наличие остаточной опухоли после достижения максимального сокращения ее объема при проведении химио- и/или лучевой терапии. Сроки проведения эндоскопической трансназальной хирургии определялись критериями лечебного протокола и не противоречили принципам абластики, радикальности. Анализ результатов лечения пациентов со злокачественными опухолями показал Завершили лечение 25 (36,6%) пациентов. За период наблюдения умерли – 9 (22%), живы – 32 (78%) пациента, из них с признаками рецидива – 5 (15,6%), выбыл из-под наблюдения – 1 (2,4%) больной. Причиной смерти была прогрессия основного заболевания у 8 (19,5%) пациентов, у 1 (2,4%) – причина смерти не связана с основным заболеванием и токсичностью лечения. Признаки прогрессии опухоли во время проведения лечения установлены у 7 (17,1%) больных. Рецидивы после завершения лечения в различные сроки выявлялись у 7 (17,1%) пациентов. Статистический анализ данных показал, что показатель 5-летней общей выживаемости в группе пациентов со злокачественными опухолями составил 58%. Показатели 5-летней безрецидивной выживаемости пациентов со злокачественными опухолями составили 56%.

Во второй группе пациентов диагноз устанавливался клинически с учетом данным КТ и МРТ. Необходимо отметить, что эта клиническая группа отличалась многообразием доброкачественных опухолей и неопухолевой патологии, где каждый гистологический вариант представлен от 1 (4,0%) до 5 (20,0%) случаев и зависел от возраста ребенка. Среди КТ-признаков в обеих группа выявлялась деструкция костных структур, более характерная для злокачественных опухолей. Автор отметил, что локализация опухоли в труднодоступных отделах основания черепа сложна для постановки клинического диагноза и в подавляющем большинстве случаев требуется проведения биопсии с применением эндоскопической трансназальной хирургии для возможности морфологической

верификации диагноза. Все пациенты из этой группы живы без признаков опухоли за период наблюдения от 3 до 26 месяцев. Показатель 2-летней безрецидивной выживаемости пациентов в этой группе был – 86%, что не противоречит данным медицинской литературы. Таким образом, автор подтвердил, что удаление доброкачественных опухолей основания черепа у детей с использованием эндоскопических подходов является обоснованной, эффективной и малотравматичной методикой. Таким образом, автором продемонстрировано, что в случаях сложной дифференциальной диагностики эндоскопическое удаление новообразований нужно рассматривать как «метод выбора» для этих пациентов. Замечаний нет.

В **шестой главе** автор изложил результаты хирургического лечения пациентов в обеих группах. Выполнено 87 эндоскопических трансназальных операций у 72 пациентов. Анализ объемов хирургических вмешательств в зависимости от сроков (этапов) специального лечения и цели (получение материала для морфологического исследования, оценка лечебного патоморфоза) проводился отдельно для каждой группы.

Автор обобщил данные о 22 (25.3%) биопсиях с применением эндоскопического трансназального подхода. Во всех случаях был получен информативный материал для гистологического исследования. Принимая во внимание малую травматичность методики, которая не увеличивает сроки до начала специального лечения, автор утверждает, что применение эндоскопической трансназальной хирургии на этапе диагностики является рекомендуемой методикой для получения гистологического материала.

Глава содержит четкую методику планирования эндоскопических операций, в которой указывается, что на выбор хирургического доступа влияет количество пораженных областей, распространенность опухоли относительно средней линии, а также соотношение опухолевой ткани и важных сосудисто-нервных образований, таких как головной мозг, ЧМН и орган зрения. Рассмотрен вопрос об абсолютных и относительных противопоказаниях. В исследовании сообщены данные о 16 (29,0%) пациентах, которые имели относительные противопоказания

к проведению эндоскопической трансназальной хирургии, обусловленные вовлеченностью латеральных, относительно средней линии тела, анатомических структур. В 6 (10,9%) случаях при интракраниальном распространении опухолей использовалась компьютерная навигационная система. Подготовительный этап эндоскопического удаления опухоли включал проведение эмболизации значимых источников кровоснабжения опухоли у 13 (23,6%) пациентам с высоко васкуляризированными опухолями. Технические характеристики эндоскопических удалений опухолей не отличались от показателей при аналогичных операциях с использованием традиционных доступов. На основании полученных данных автор предложил алгоритм диагностики и лечения злокачественных опухолей с использованием эндоскопической трансназальной хирургии.

Изучены осложнения и исходы эндоскопических трансназальных удалений опухолей полости носа, околоносовых пазух и основания черепа. К прогностическим факторам, обуславливающим особенности течения переоперационного периода при проведении эндоскопических трансназальных операций у детей автор отнес стадию заболевания, предшествующее лечение, сопутствующую патологию и анатомические дефекты, обусловленные опухолевой деструкцией и/или инвазией. Такой системный подход позволяет планировать сопроводительную терапию до начала развития осложнений.

Исходы специального лечения, выявляемые через несколько лет после его завершения и значительно влияющие на качество жизни пациентов, встречались у трех (5,5%) пациентов. В этих случаях показано проведение отсроченной реконструкции анатомических структур для улучшения качества жизни. Изучены особенности анестезиологического пособия у детей при удалении опухолей полости носа, околоносовых пазух и основания черепа с использованием ЭТП. Автор обратил внимание на длительности анальгезии и необходимости использования антибактериальной терапии с учетом патогенной флоры, колонизирующей верхние дыхательные пути.

В **четвертой главе** подробно представлены материалы и методы. Автор детально характеризует группы больных. В проспективное исследование были включены 72 пациента, в возрасте от 2 месяцев до 17 лет. В первую группу вошел 41 (57,6%) пациент с морфологически подтвержденным диагнозом злокачественной опухоли. Среди этой группы преобладали пациенты с различными вариантами сарком – 30 (73,2%). В этой группе (n=30) рабдомиосаркома (РМС) была диагностирована у 27 (63,3%) пациентов, при этом эмбриональный вариант установлен в 23 (76,7,2%) случаях, альвеолярный - в 4 (13,3%). Из всех сарком (n=30) по одному (3,3%) случаю были подтверждены остеосаркома, гемангиоперицитомы и эктомезенхимомы. Другие злокачественные опухоли представлены: эстезионейробластомой – в 6 (14,6%), раком носоглотки – 4 (9,8%) и лимфомой Беркитта – 1 (2,4%).

Во вторую группу вошел 31 (43,1%) пациент, у которых на основании комплексного обследования возникло подозрение на злокачественную опухоль. Средний возраст пациентов был 7,6 года. В эту группу вошли пациенты с опухолеподобными заболеваниями (фиброзная дисплазия, полипы, глиома полости носа и т.п.) – 14 (45,2%) и доброкачественными опухолями – 17 (52,8%).

В диссертации проведен анализ диагностических методов, на основании которых был установлен диагноз, а также рассмотрены вопросы сопутствующей патологии полости носа и околоносовых пазух у детей. Особое внимание автор уделил характеристикам КТ и МРТ исследований, при этом обратил внимание на значение каждого из них в диагностическом поиске опухолей параменингеальной локализации. Замечаний к содержанию главы нет.

Результаты эндоскопических трансназальных операций у детей при опухолевой патологии полости носа, околоносовых пазух и основания черепа представлены в **пятой главе**. Автор раскрыл влияние анамнестических данных, влияющие на результат лечения и патологические изменения внутриносовых структур, выявленные при эндоскопическом осмотре, а также определено значение количества вовлеченных в патологический процесс анатомических структур.

В главе «Обсуждение результатов исследования» последовательно и обстоятельно изложены достижения автора. Показаны результаты трансназальной эндоскопической хирургии в комплексном лечении детей с новообразованиями параменингеальной локализации и основания черепа в сравнении с данными, изложенными в медицинской литературе. Глава дополнена клиническими примерами, подтверждающими практическое и научное значение положений для защиты, выдвинутых автором. Содержимое главы отражает объективную картину проблемы хирургического лечения детей с параменингеальными опухолями.

Сформулированные выводы полностью подтверждают содержание и результаты диссертационной работы.

Практические рекомендации соответствуют полученным результатам исследований.

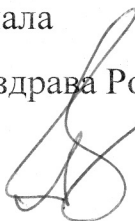
Принципиальных замечаний по содержанию и оформлению работы нет.

Заключение

Диссертационная работа Меркулова Олега Александровича на тему «Трансназальная эндоскопическая хирургия объемных новообразований параменингеальной локализации и основания черепа у детей (доступы, методики и результаты лечения)», является законченным научно-квалификационным исследованием, в котором решена научная проблема, имеющая важное значение для практического здравоохранения в области детской онкологии и болезней уха, горла, носа: оптимизировано эндоскопическое трансназальное хирургическое лечение больных с опухолями параменингеальной локализации и основания черепа. Работа соответствует всем требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013 г. (в редакции постановлений Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 г. № 335, от 02 августа 2016 г. № 748, от 29 мая 2017 г. № 650, от 28 августа 2017 г. № 1024 и от 01 октября 2018 г. № 1168), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой

степени доктора наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени
доктора медицинских наук по специальностям 14.01.12 – онкология, 14.01.03 –
болезни уха, горла и носа.

Заведующий отделением микрохирургии
МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала
ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России
Доктор медицинских наук



Поляков Андрей Павлович

28.10.19

Ученый секретарь
МНИОИ им П.А. Герцена –
филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии»
Минздрава России



Жарова Елена Петровна

Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал
федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский
исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
125284, г. Москва, 2-й Боткинский пр., д.3
тел. +7 (495) 150-11-22
mnioid@mail.ru