

Отзыв официального оппонента

Главного научного сотрудника ФГБУ "РНЦРР" Минздрава России, доктора медицинских наук Измайлова Тимура Раисовича на диссертационную работу Трунина Юрия Юрьевича на тему: «Стереотаксическое облучение в комплексном лечении пациентов с пилоидными астроцитомами», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.10. – нейрохирургия и 3.1.6. – онкология, лучевая терапия.

Актуальность темы исследования

Диссертационная работа посвящена одной из сложных задач современной нейрохирургии и лучевой терапии – лечению пациентов с пилоидными астроцитомами (ПА).

Стереотаксическая лучевая терапия (СРТ) и стереотаксическая радиохирургия (СРХ), на сегодняшний день, являются методами выбора в лучевом лечении пациентов с ПА. Применение стереотаксической техники позволяет существенно уменьшить нагрузку на окружающие здоровые ткани и, соответственно, снизить риск развития осложнений и лучевых реакций. Это особенно важно при лечении пациентов детского возраста.

Лучевое лечение обеспечивает значительно оптимальный контроль за ростом опухоли, однако интервал назначения лучевого лечения, а также методика лучевого лечения остаются предметом обширных дискуссий в литературе. До сегодняшнего дня не определены показания к различным видам лучевого лечения. В литературе практически отсутствуют данные о применении режима гипофракционирования у пациентов с ПА.

Выявленное в ходе работы явление псевдопрогрессии после лучевой терапии пилоидных астроцитов, практически не исследовано в мировой литературе. В большинстве имеющихся в литературе работ нет пересмотра данных комбинированного и комплексного лечения с учетом явления псевдопрогрессии, которое, как оказалось, по результатам настоящей работы, встречается значительно чаще рецидива заболевания.

В связи с вышеизложенным, выполненное Труниным Юрием Юрьевичем научное исследование, посвященное разработке современных стандартов лучевого лечения пациентов с пилоидными астроцитомами, разработке подходов к лечению псевдопрогрессии после лучевого лечения и направленной, в целом, на определение роли лучевой терапии в комбинированном и комплексном лечении данной группы пациентов, является, несомненно, актуальным, перспективным и имеет большое научное и практическое значение.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций

Работа основана на анализе результатов лучевого лечения 410 пациентов с пилоидными астроцитомами, что определяет клиническую репрезентативность. Методическое обеспечение исследования детально проработано: все этапы подготовки и лучевого лечения выполнены на современном высокотехнологическом уровне.

Автором проведен анализ ряда клинических, рентгенологических и гистологических факторов, значимо влияющих на показатели выживаемости пациентов с пилоидными астроцитомами. На основании проведенного анализа сформированы показания к лучевому лечению. Четко сформулированы показания к проведению динамического МРТ исследования в ходе курса облучения. Изучен феномен псевдопрогрессии и сформулированы показания к хирургическому и консервативному лечению пациентов при развитии псевдопрогрессии, а также мероприятия по предупреждению развития псевдопрогрессии.

Длительный период катamnестического наблюдения за пациентами, (более 1360 катamnестических осмотров выполнил автор работы) позволило детально оценить клинико-рентгенологическую динамику заболевания у абсолютного большинства пациентов и выявить ряд закономерностей.

Научная и практическая значимость полученных результатов

Автором впервые был выявлен и изучен феномен псевдопрогрессии. Представлено описание и дано определение псевдопрогрессии. Разработана классификация псевдопрогрессии в зависимости от сроков ее возникновения, клинико-рентгенологических проявлений и течения. Выявлены факторы риска развития псевдопрогрессии. Создана модель прогнозирования рисков развития псевдопрогрессии. Определены критерии отличия псевдопрогрессии от рецидива опухоли.

В результате проспективного исследования определена группа пациентов, у которых происходило уменьшение объема пилоидной астроцитомы в ходе лучевого лечения в стандартном режиме фракционирования.

Определено количество истинных рецидивов и факторы риска их развития, дано соотношение истинных рецидивов с псевдопрогрессией и критерии их отличия.

Изучена и доказана эффективность и безопасность различных режимов фракционирования, уточнены показания к радиохирургии, гипофракционированию и стандартному фракционированию.

Полученные результаты работы могут быть использованы при создании рекомендаций по лучевому и комплексному лечению пациентов с пилоидными астроцитомами, в практической деятельности специализированных нейрохирургических и онкологических лечебных

учреждений при планировании и выборе оптимальной тактики лечения пациентов с пилоидными астроцитомами, в учебном процессе на кафедрах нейрохирургии, онкологии и лучевой терапии медицинских вузов.

Оценка содержания диссертации и ее завершенность

Диссертация изложена на 294 страницах, состоит из введения, обзора литературы, главы «материалы и методы», 5 глав собственного исследовательского материала, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы и приложения. Диссертация иллюстрирована 148 рисунками и 30 таблицами. Указатель литературы содержит 217 источников, из них 5 - отечественных и 212 - зарубежных.

В разделе «**Введение**» освещена актуальность проблемы, сформулированы цель и задачи исследования, показана научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, а также положения, выносимые на защиту.

В главе 1 «**ПИЛОИДНАЯ АСТРОЦИТОМА ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И МЕТААНАЛИЗ**» автор последовательно излагает современные представления о эпидемиологии, классификации и молекулярной генетики глиом низкой степени злокачественности в т.ч. ПА, о подходах к лечению и особенностях применения лучевого лечения. Рассмотрены результаты хирургического, химиотерапевтического лечения и их комбинации с лучевой терапией. Проведен статистический анализ данных литературы, посвященных псевдопрогрессии у пациентов с глиомами низкой степени злокачественности. Критическая оценка имеющегося комплекса нерешенных проблем предопределяет замысел и структуру диссертационного исследования.

В главе 2 «**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**», представлен дизайн исследования, критерии включения и исключения пациентов, приведена общая характеристика первичных больных, и больных с рецидивом заболевания, отражены результаты хирургического, химиотерапевтического лечения до лучевой терапии, оценена клиническая картина заболевания и методы диагностики перед лучевым лечением. Детально описана методика статистического анализа данных.

В главе 3 «**СТЕРЕОТАКСИЧЕСКАЯ ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ И РАДИОХИРУРГИЯ**» описаны подходы к различным видам лучевого лечения – радиохирургии, гипофракционированию, стандартному фракционированию. Детально описана разработанная автором методика контроля объема опухоли в ходе курса облучения.

Глава 4 «**РЕЗУЛЬТАТЫ СТЕРЕОТАКСИЧЕСКОГО ОБЛУЧЕНИЯ. ВЫЖИВАЕМОСТЬ**», проведено изучение эффективности различных видов лучевого лечения, оценены показатели безрецидивной, бессобытийной и общей выживаемости, частота локальных и дистантных рецидивов и постлучевых изменений. При использовании однофакторного и многофакторного анализа выделены статистически значимые факторы

прогноза анализируемых клинических событий. Все полученные выводы проиллюстрированы клиническими наблюдениями.

Глава 5, **«РЕЗУЛЬТАТЫ СТЕРЕОТАКСИЧЕСКОГО ОБЛУЧЕНИЯ. ПСЕВДОПРОГРЕССИЯ»**, в которой дается детальное описание впервые выявленного и изученного автором феномена псевдопрогрессии после лучевого лечения ПА. Автором были исследованы морфологические признаки псевдопрогрессии: проводилось сопоставление данных биопсий у пациентов с псевдопрогрессией и истинным рецидивом опухоли. Выполнена оценка выживаемости без псевдопрогрессии, соотношение псевдопрогрессий с истинными рецидивами: было показано, что при возникновении локального события шансы верифицировать псевдопрогрессию, а не локальный рецидив в 16 раз выше. Проведен анализ изменения объема опухоли при развитии ПСП в динамике и выявлены ряд закономерностей. На основании многофакторного анализа была построена прогностическая модель пропорциональных рисков развития псевдопрогрессии. Были сформулированы показания к хирургическому и консервативному лечению псевдопрогрессии. Разработана классификация псевдопрогрессии.

В Главе 6 – **«РЕЗУЛЬТАТЫ СТЕРЕОТАКСИЧЕСКОГО ОБЛУЧЕНИЯ. ЛОКАЛИЗАЦИЯ»** – проведена оценка результатов лучевого лечения (динамики клинического состояния и ответа опухоли на лечение) у пациентов с пилоидными астроцитомами различной локализации: опухоли ствола ГМ, опухоли мозжечка, подкорковых узлов, опухоли переднего зрительного пути. Проводилась оценка неврологического статуса, нейроофтальмологической симптоматики и эндокринных нарушений. Анализ проводился у первичных пациентов и пациентов с рецидивами после хирургического и химиотерапевтического лечения. Было выявлено, что у детей чаще отмечается развитие частичного и полного ответа опухоли на лечение. Также опухоль чаще отвечала на лечение при использовании режима гипофракционирования. В результате сокращения объема опухоли, у большинства пациентов, вне зависимости от локализации, отмечено уменьшение выраженности локальных симптомов, улучшение общего состояния по шкале Карновского. В целом, контроль за ростом опухоли достигнут у абсолютного большинства пациентов. Было выявлено только 2% рецидивов. Среди отдаленных осложнений наиболее значимым было развитие эндокринных нарушений – в 34% случаев, что, в целом, сопоставимо с частотой данных нарушений после хирургического лечения.

Выявленное в ходе работы явление псевдопрогрессии, в мировых источниках также сформулировано только в последние годы. В литературе нет пересмотра данных комбинированного и комплексного лечения с учетом явления псевдопрогрессии, которое, как оказалось, по результатам работы, встречается значительно чаще рецидива заболевания. Было показано, что эффективность лучевой терапии с точки зрения контроля роста опухоли,

сопоставима с эффективностью радикального хирургического лечения.

В целом, стереотаксическое облучение является эффективным методом противоопухолевого лечения пациентов с пилоидными астроцитомами вне зависимости от локализации и исходного объема опухоли. При расположении опухоли в функционально-значимых зонах, стереотаксическое облучение позволяет воздержаться от опасного осложнениями радикального удаления опухоли.

В «**Заключении**» представлено критическое обсуждение полученных результатов, которое полностью отражает суть диссертационной работы и предвосхищает выводы.

Выводы диссертации обоснованы, достоверны и полностью соответствуют поставленным задачам и главным итогам проведенного исследования.

Опубликованные научные работы и автореферат достаточно полно отражают содержание диссертации.

Автореферат полностью отражает основные результаты диссертационной работы, хорошо оформлен, а его содержание соответствует тексту диссертации.

Замечание к работе

Данная работа может быть основной для дальнейших исследований – проведении современного молекулярно-генетического анализа рецидивов опухоли в соответствии с последней классификацией ВОЗ 2021, которого в работе не было. Необходимо дальнейшее изучение псевдопрогрессии у пациентов с доброкачественными глиомами с современных методов диагностики таких как ПЭТ исследование. В списке литературы отражены ссылки только на 5 русскоязычных авторов и 212 зарубежных, кажется, что в нашей стране никто не занимается данной проблемой.

Данные замечания носят дискуссионный характер и не снижают общей значимости диссертационной работы.

Оценка содержания и оформление диссертации (достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации)

Диссертационная работа Трунина Юрия Юрьевича на тему: «Стереотаксическое облучение в комплексном лечении пациентов с пилоидными астроцитомами» хорошо оформлена, полностью соответствует современным требованиям и стандартам. Следует еще раз подчеркнуть, что она имеет не только научное, но и большое прикладное значение, поскольку предусматривает улучшение результатов лечения пациентов с пилоидными астроцитомами.

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Трунина Юрия Юрьевича на тему: «Стереотаксическое облучение в комплексном лечении пациентов с

пилоидными астроцитомами», представленная на соискание учёной степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.10. – Нейрохирургия, 3.1.6. - онкология, лучевая терапия является научно-квалификационной работой, в которой, на основании выполненных автором исследований, разработаны теоретические положения, совокупность которых можно квалифицировать как новое крупное достижение в развитии нейрохирургии и лучевой терапии, а именно, – стандартизация показаний и совершенствование технологий выполнения лучевого и нейрохирургического лечения пациентов с пилоидными астроцитомами.

По своей актуальности, научной новизне и практической значимости результатов, диссертация Трунина Ю.Ю. соответствует требованиям «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, от 01 октября 2018 г. № 1168 и изменениями от 26.5.2020г), а ее автор достоин искомой степени доктора медицинских наук по специальностям: 3.1.10. – нейрохирургия, 3.1.6. - онкология, лучевая терапия.

Официальный оппонент:

Главный научный сотрудник
ФГБУ "РНЦРР" Минздрава России,
доктора медицинских наук
(14.01.13 - лучевая диагностика, лучевая терапия.
Медицинские науки)

11.11.2021г.

 Измайлов Тимур Раисович

Согласен на обработку моих персональных данных  Измайлов Т. Р.

Подпись д. м. н. Измайлова Т. Р. заверяю:
Ученый секретарь
ФГБУ "РНЦРР" Минздрава России,
доктор медицинских наук, профессор
З.С.



 Цаллагова

Федеральное государственное бюджетное учреждение "Российский научный центр рентгенорадиологии" министерства здравоохранения российской федерации, (ФГБУ "РНЦРР" Минздрава России), 117997, г. Москва, ул. Профсоюзная, д. 86, тел.+7 (495) 333-91-20, E-mail: mailbox@rncrr.ru