

Отзыв официального оппонента

доктора медицинских наук Семеновой Жанны Борисовны 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

Работа посвящена самой частой солидной опухоли у детей – пилоидной астроцитоме. Она занимает до 20% от всех опухолей ЦНС в детском возрасте и до 2-5% у взрослых. Хирургическое удаление опухоли – основной вид лечения пациентов с ПА. В случае тотального удаления опухоли дальнейшего противоопухолевого лечения не требуется. При нерадикальной операции, показатель 10 БРВ не превышает 20-50% с высоким риском рецидива в ранние сроки после операции.

При неполном удалении опухоли ряд авторов рекомендуют применять химиотерапию (ХТ) у детей младшего возраста (до 7 лет) с глиомами хиазмы, по причине повышенного риска эндокринных и когнитивных расстройств в этом возрасте после лучевого лечения.

Стереотаксическое облучение, на сегодняшний день, является методом 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 лучший контроль за ростом опухоли, чем химиотерапия, но оптимальное время назначения лучевого лечения, а также методика лучевого лечения остаются предметом обширных дискуссий в литературе.

Выявленное в ходе работы явление псевдопрогрессии после лучевой терапии, в мировых источниках обозначено только в последние годы. При этом, в литературе нет пересмотра данных комбинированного и комплексного лечения с учетом явления псевдопрогрессии, которое, как оказалось по результатам настоящей работы, встречается значительно чаще рецидива заболевания.

Таким образом, 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, актуальным, перспективным и имеет

большое научно-практическое значение для нейрохирургии и клинической онкорadiологии.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

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.

Исследование выполнено в соответствии с поставленной целью диссертационной работы. Задачи исследования, сформулированные автором, соответствуют поставленной цели. Все положения, выводы и практические рекомендации, сформулированные в диссертации, научно обоснованы.

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

Научная и практическая значимость полученных результатов

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

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

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

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.

Содержание и завершенность диссертации

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**» показана актуальность проблемы, четко сформулирована 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 пилоидных астроцитов, о подходах к лечению и особенностях применения лучевого лечения. Рассмотрены результаты хирургического, химиотерапевтического лечения и их комбинации с лучевой терапией. Проведен метаанализ данных литературы, посвященных псевдопрогрессии у пациентов с глиомами низкой степени злокачественности. Оценка имеющегося комплекса нерешенных проблем в литературе позволяют сформулировать актуальность, цели и задачи а также структуру диссертационного исследования.

В главе 2 «**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**», 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. Описана методика статистического анализа данных.

В главе 3 «**СТЕРЕОТАКСИЧЕСКАЯ ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ И РАДИОХИРУРГИЯ**», представлено описание оборудования для

стереотаксического облучения, дано описание различных видов лучевого лечения – радиохирургии, гипофракционирования, стандартного фракционирования. Детально показана разработанная автором методика контроля объема опухоли в ходе курса ЛТ.

Глава 4 «**РЕЗУЛЬТАТЫ СТЕРЕОТАКСИЧЕСКОГО ОБЛУЧЕНИЯ. ВЫЖИВАЕМОСТЬ**», изучена эффективность и безопасность различных методов лучевого лечения, оценены частоты локальных и дистантных рецидивов, показатель общей выживаемости и постлучевых изменений. Выделены статистически значимые факторы прогноза анализируемых клинических событий. Все полученные выводы проиллюстрированы клиническими наблюдениями.

Глава 5, «**РЕЗУЛЬТАТЫ СТЕРЕОТАКСИЧЕСКОГО ОБЛУЧЕНИЯ. ПСЕВДОПРОГРЕССИЯ**», здесь 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**» – оценивалась динамика 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.

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

В работе не изучены молекулярно-генетические особенности пилоидных астроцитом с учетом современных представлений. Относительно небольшой группе пациентов проводилось МРТ исследование в ходе курса ЛТ: необходимы дальнейшие исследования по изучению динамики объема опухоли в ходе лучевого лечения. Данные замечания носят дискуссионный характер и не снижают общей высокой оценки 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» четко продумана и 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

Диссертационная работа Трунина Юрия Юрьевича на тему: «Стереотаксическое облучение в комплексном лечении пациентов с пилоидными астроцитомами», выполненная на стыке двух специальностей, 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 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), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальностям: 3.1.10. – Нейрохирургия, 3.1.6. - Онкология, лучевая терапия.

Официальный оппонент:

Руководитель отделения нейрохирургии
и нейротравмы «НИИ НДХиТ»,
доктор медицинских наук
(3.1.10. – нейрохирургия,
Медицинские науки)

Семенова Жанна Борисовна

Даю свое согласие на сбор, обработку, хранение
и передачу персональных данных

/Ж.Б. Семенова /

09.11.2021г.

Подпись д.м.н. Ж.Б. Семеновой заверяю:

Ученый секретарь
«НИИ НДХиТ»

Сологуб Э.А.

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы
«Научно-исследовательский институт неотложной детской хирургии и
травматологии» Департамента здравоохранения города Москвы («НИИ НДХиТ») 119180, г. Москва, ул. Большая Полянка, д.22, тел. +7 (495) 959-38-40
e-mail: niindht@zdrav.mos.ru сайт: <https://www.doctor-roshal.ru>