

Отзыв официального оппонента

доктора медицинских наук, профессора Карахана Владислава Борисовича 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

Пилоидная астроцитома – самая частая солидная опухоль у детей. Хирургическое удаление опухоли – основной вид лечения пациентов с пилоидными астроцитомами. При тотальном удалении опухоли дальнейшего противоопухолевого лечения не требуется. Однако, при нерадикальной операции, несмотря на низкую степень злокачественности новообразования, высок риск продолженного роста в ранние сроки после операции.

Лучевая терапия давно является стандартом в лечении пациентов с пилоидными астроцитомами, хотя у детей раннего возраста предпочтение отдается таргетной и химиотерапии в связи с повышенным риском эндокринных и когнитивных расстройств в этом возрасте после лучевого лечения. Стереотаксическая лучевая терапия и стереотаксическая радиохирургия являются методами выбора в лучевом лечении пациентов с пилоидными астроцитомами. Применение стереотаксической техники позволяет существенно уменьшить нагрузку на окружающие здоровые ткани и, соответственно, снизить риск развития осложнений и лучевых реакций. Однако до настоящего времени не определены показания к различным видам лучевого лечения, не установлены оптимальные сроки назначения и методики выполнения, отсутствуют данные о применении режима гипофракционирования у пациентов с пилоидными астроцитомами. Установленный ранее факт псевдопрогрессии после лучевой терапии в литературе обозначен лишь в общих чертах и при регистрации данного феномена не осуществляется пересмотр режима лечения. Таким образом, лучевой этап в лечении пилоидных астроцитом требует оптимизации и стандартизации

технологий выполнения. В связи с этим, тема, избранная диссертантом, является, весьма актуальной, как для нейрохирургии, так и для клинической онкологии, радиотерапии.

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

Достоверность основных положений и выводов диссертационной работы не вызывают сомнений. Дизайн исследования логичен и позволяет провести правильную статистическую оценку прогностической значимости анализируемых клинических факторов, а также эффективности различных видов лучевого лечения у пациентов с пилоидными астроцитомами.

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.

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, как и математический анализ результатов.

Большой клинический материал, стандартизированная оценка клинических данных с использованием современного математического аппарата предопределяют высокую достоверность полученных результатов.

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

Автором впервые определена группа пациентов, у которых происходило уменьшение объема пилоидной астроцитомы в ходе лучевого лечения в стандартном режиме фракционирования.

Впервые развернуто представлен и изучен феномен псевдопрогрессии: дано

определение и разработана классификация псевдопрогрессии в зависимости от сроков ее возникновения, клинико-рентгенологических проявлений и течения. Выявлены факторы риска развития псевдопрогрессии. Определены критерии ее отличия от рецидива опухоли. Установлены отличия истинных рецидивов опухоли от продолженного роста с псевдопрогрессией.

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

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

Полнота изложения основных результатов диссертации в научной печати

По материалам диссертации опубликовано 48 печатных работ, в которых полностью отражены основные результаты диссертационного исследования. Из них: 19 статей - в научных рецензированных журналах, входящих в Перечень ВАК Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, 5 работ - в виде глав в монографиях, 1 - патент РФ на изобретение, 1 работа - практические рекомендации, 22 статьи и тезисы - в сборниках и материалах отечественных и зарубежных съездов, конгрессов и конференций.

Оценка содержания диссертации, ее завершенность в целом, недостатки работы

Диссертация изложена на 294 страницах, состоит из введения, обзора

литературы, 6 глав собственного исследовательского материала, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы и приложения. Диссертация иллюстрирована 148 рисунками и 30 таблицами. Указатель литературы содержит 217 источников, в основном последних лет.

Во Введении автор освещает актуальность проблемы, четко формулирует цель и задачи исследования, показывает научную новизну, теоретическую и практическую значимость работы, а также положения, выносимые на защиту.

В «ОБЗОРЕ ЛИТЕРАТУРЫ» автор показывает свободное владение материалом по теме, последовательно излагает современные представления о эпидемиологии, классификации и молекулярной генетики пилоидных астроцитом, 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 и продолженным ростом 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 рассмотрено оборудование, на котором проводилось стереотаксическое облучение, описаны подходы к различным видам лучевого лечения – радиохирургии, гипофракционирования, стандартного фракционирования. Детально описана разработанная автором методика контроля объема опухоли в ходе курса лучевой терапии.

Глава 4 посвящена изучению эффективности различных методов лучевого

лечения с точки зрения контроля роста опухоли, частоты локальных и дистантных рецидивов, общей выживаемости и постлучевых изменений. При использовании однофакторного и многофакторного анализа выделены статистически значимые факторы прогноза анализируемых клинических событий. Все полученные данные проиллюстрированы клиническими наблюдениями.

В Главе 5 дается описание впервые детально изученного автором феномена псевдопрогрессии после стереотаксического лучевого лечения пилоидных астроцитом. Установлено, что псевдопрогрессия встречается значительно чаще рецидива заболевания. Автором были исследованы морфологические признаки псевдопрогрессии: проводилось сопоставление данных биопсий у пациентов с псевдопрогрессией и истинным рецидивом опухоли. Выполнена оценка выживаемости без псевдопрогрессии, соотношение псевдопрогрессии с истинными рецидивами. Разработана классификация псевдопрогрессии. Выявлен ряд закономерностей изменения объема опухоли при развитии псевдопрогрессии. На основании многофакторного анализа была построена прогностическая модель пропорциональных рисков развития псевдопрогрессии, сформулированы показания к хирургическому и консервативному ее лечению.

В Главе 6 проведена оценка динамики клинического состояния и ответа опухоли на лучевое лечение у пациентов с пилоидными астроцитомами различной локализации: опухоли ствола мозга, мозжечка, подкорковых узлов, переднего зрительного пути. Анализ проведен как среди первичных пациентов, так и пациентов с продолженным ростом после хирургического и химиотерапевтического лечения. Установлено, что у детей частичный и полный ответ опухоли на лечение встречается чаще. При этом предпочтительным является режим гипофракционирования. В результате сокращения объема опухоли, у большинства пациентов, вне зависимости от локализации, отмечено уменьшение выраженности локальных симптомов. Контроль роста опухоли достигнут у подавляющего большинства пациентов. Было выявлено только 2% рецидивов. В этом аспекте эффективность лучевой терапии сопоставима с результатами радикального хирургического лечения. У трети больных в

отдаленном периоде отмечено развитие эндокринных нарушений, что также сопоставимо с частотой данных нарушений после 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 рискованного хирургического вмешательства.

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

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

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

Диссертационная работа четко продумана и хорошо оформлена, полностью соответствует современным требованиям и стандартам. Исследование имеет не только научное, но и большое прикладное значение, поскольку предусматривает улучшение результатов лечения пациентов с пилоидными астроцитомами.

Принципиальных замечаний по работе нет.

В качестве вопросов, которые хотелось бы обсудить в порядке дискуссии, можно отметить следующие:

- 1) В каких ситуациях не достигалось полное удаление пилоидных астроцитов в пределах паренхимы мозжечка;
- 2) Нечеткость трактовки рецидива и продолженного роста опухоли.

Данные замечания носят преимущественно редакционный, дискуссионный характер и не снижают общей высокой оценки работы.

Заключение

Диссертационная работа Трунина Юрия Юрьевича на тему: «Стереотаксическое облучение в комплексном лечении пациентов с пилоидными астроцитомами», представленная на соискание ученой степени доктора

медицинских наук по специальностям: 3.1.10. – нейрохирургия, 3.1.6. - онкология, лучевая терапия, является самостоятельной научно-квалификационной работой, которая содержит решение актуальной проблемы – стандартизация показаний и совершенствование технологий выполнения лучевого и нейрохирургического лечения пациентов с пилоидными астроцитомами, которое можно квалифицировать как новое крупное достижение в развитии, как в нейрохирургии, так и онкологии, лучевой терапии, что соответствует требованиям «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013 г. (что 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, с изм., внесенными Постановлением Правительства РФ от 26.05.2020 N 751), а ее автор достоин искомой степени доктора медицинских наук по специальностям: 3.1.10.–нейрохирургия, 3.1.6. - онкология, лучевая терапия.

доктор медицинских наук (3.1.10. – нейрохирургия, Медицинские науки), профессор,
ведущий научный сотрудник
ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина»
Минздрава России

Карахан Владислав Борисович

12.11.2021.

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

Подпись д.м.н., проф. В.Б. Карахана заверяю:

Ученый секретарь
ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина»
Минздрава России,
кандидат медицинских наук

Кубасова И.Ю.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России), 115478, г. Москва, Каширское шоссе 23, тел. +7 (499) 324-24-24, e-mail: info@ronc.ru