

Отзыв

**Официального оппонента доктора медицинских наук, профессора
Ступака Вячеслава Владимировича на диссертацию Рябовой Анастасии
Игоревны «РОЛЬ ЛОКАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕРМИИ В КОМБИНИРОВАННОМ
ЛЕЧЕНИИ ГЛИОБЛАСТОМ ГОЛОВНОГО МОЗГА», представленной к
публичной защите на соискание ученой степени кандидата медицинских
наук по специальности 14.01.12 – онкология**

Актуальность темы выполненной работы. Диссертация посвящена актуальной проблеме – лечению злокачественных опухолей головного мозга. Глиобластома (ГБ) является наиболее частой и агрессивной первичной злокачественной опухолью головного мозга с фатальным прогнозом.

Стандартом лечения ГБ в настоящее время является мультимодальная терапия, включающая хирургическое вмешательство и адъювантную химиолучевую терапию (АХЛТ) с последующими курсами адъювантной химиотерапии (АХТ). Инфильтративный характер роста опухоли и наличие опухолевых клеток в зоне перифокального отека головного мозга не позволяют выполнить радикальное оперативное вмешательство и определяют необходимость дальнейшего противоопухолевого лечения.

Все вышеизложенное свидетельствует об отсутствии в настоящее время эффективных методов лечения ГБ, позволяющих добиться длительной безрецидивной и общей выживаемости пациентов, и необходимости поиска новых методов лечения, позволяющих преодолеть радио- и химиорезистентность опухоли. Исходя из всего этого, тема диссертационной работы Рябовой А.И., несомненно, является актуальной.

Научная новизна исследования, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации. Диссертантом впервые разработана и клинически апробирована методика комбинированного лечения больных с впервые диагностированными глиобластомами головного мозга, включающая адъювантную химиолучевую терапию на фоне радиосенсибилизации транскраниальной локальной гипертермией (патент №2567836 РФ 28.07.2014).

Автором впервые оценена безопасность и адекватность транскраниальной высокочастотной гипертермии опухолей головного мозга с использованием гетерогенного фантома, включающего модели опухоли, нормального мозгового вещества и ликвора.

Изучена переносимость разработанной методики одновременной адъювантной термохимиолучевой терапии на основании оценки частоты, характера и степени выраженности лучевых реакций, локальных термических осложнений и токсичности химиотерапии. Доказано, что предложенный метод лечения переносится больными удовлетворительно, не сопровождается увеличением частоты и степени выраженности локальных и общих осложнений лечения.

Показано, что применение комбинированного метода лечения, включающего адъювантный курс химиолучевой терапии на фоне

радиосенсибилизации транскраниальной высокочастотной гипертермией позволяет увеличить общую и безрецидивную выживаемость пациентов с впервые диагностированными глиобластомами головного мозга.

Впервые изучено влияние клинических факторов прогноза и наличия метилирования промотора MGMT и мутации IDH в опухоли на отдаленные результаты комбинированного лечения, включающего одновременную адьювантную термохимиолучевую терапию. Показано, что результаты лечения с использованием разработанной методики не зависят от наличия мутации IDH и метилирования промотора MGMT в опухоли, а также клинических факторов прогноза.

Значимость полученных соискателем результатов для науки и практической деятельности. В результате проведенного исследования разработан и внедрен в клиническую практику метод адьювантной термохимиолучевой терапии, позволяющий увеличить эффективность комбинированного лечения больных с впервые диагностированными глиобластомами головного мозга.

Полученные результаты термометрии с использованием разработанного гетерогенного фантома головного мозга позволили доказать безопасность и адекватность транскраниальной высокочастотной гипертермии в режиме радиосенсибилизации.

Установлено, что применение адьювантной термохимиолучевой терапии не увеличивает частоту и степень локальных лучевых реакций и не усугубляет токсичность химиотерапии. Частота и степень локальных термических поражений кожи невелики и их возникновение не требует прерывания курса лечения.

Разработанная методика адьювантной термохимиолучевой терапии впервые диагностированных глиобластом головного мозга с использованием транскраниальной высокочастотной гипертермии практически используется и внедрена в клиническую практику отделения опухолей головы и шеи и отделения радиотерапии НИИ онкологии Томского НИМЦ.

Личное участие автора в получении результатов. Личный вклад соискателя состоит в изучении и анализе литературы по теме диссертационного исследования, участии в разработке гетерогенного фантома для исследования безопасности проведения транскраниальной высокочастотной гипертермии опухолей головного мозга, в определении дизайна исследования, наборе клинического материала, а также лечении всех пациентов, получавших локальную гипертермию. Соискатель непосредственно участвовал в создании электронной базы пациентов с впервые выявленными глиобластомами головного мозга, выполнении статистической обработки материала и интерпретации полученных результатов, подготовке научных публикаций и оформлении диссертационной работы.

Структура и содержание работы. Диссертационная работа изложена в традиционном стиле на 125 страницах машинописного текста и состоит из введения, трех глав (аналитического обзора литературы, описания материала

и методов исследования, результатов собственных исследований и их обсуждения), заключения, выводов, практических рекомендаций, списка условных сокращений, и указателя литературы, включающего 124 источника, из них 11 отечественных и 113 иностранных. Работа содержит 10 таблиц и 29 рисунков.

Автор на основании большого числа изученных литературных источников и собственного опыта четко обосновывает актуальность предложенной им темы диссертации, определяет цель и задачи исследования, излагает положения, выносимые на защиту.

В начале своей диссертационной работы автором представлены подробные сведения по эпидемиологии и результатам комплексного лечения злокачественных опухолей головного мозга. Изложены современные методы комплексного лечения этой категории пациентов. Интересно представлена история развития адвантных методов лечения данного вида новообразований на примере транскраниальной внутричерепной гипертермии. Большой список литературы отражает широкий кругозор автора по теме исследования.

Диссертант в работе подробно характеризует используемый клинический материал и подробно и скрупулезно знакомит с методиками клинических, нейровизуализационных, морфологических и генетических исследований. В клиническое исследование было включено 52 пациента с впервые диагностированной глиобластомой головного мозга, получивших комплексное лечение в условиях специализированных нейрохирургических стационаров и в условиях НИИ онкологии Томского НИМЦ. Пациенты были разделены на две группы для корректного проведения сравнительного анализа полученных результатов лечения. Основную группу (проспективную) составили 30 пациентов, которым проводилась комплексное лечение с использованием химио, лучевой терапии на фоне внутричерепной гипертермии. В группу контроля (ретроспективная) включены 22 пациента, которым проводилась аналогичное лечение без применения гипертермии.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием пакета прикладных программ Statistica 10.0 (StatSoft).

На первом этапе работы автор для определения безопасности проведения транскраниальной внутричерепной гипертермии (ВЧ-ГТ) были выполнены измерения температуры во время смоделированных сеансов гипертермии с использованием разработанного гетерогенного фантома с помощью устройства Celsius TCS (Германия). Последнее разрешено для использования в России и согласно рекомендациям производителя по проведению ГТ применяется для лечения новообразований головного мозга. Проведенные эксперименты показали, что транскраниальная ВЧ-ГТ является безопасным методом радиосенсибилизации в лечении опухолей головного мозга. Достигнутая температура в моделях нормального вещества головного мозга и ликвора не превышала физиологически допустимых значений,

необходимого для гипертермической радиосенсибилизации. Эти данные, несомненно, являются оригинальными.

С целью подтверждения безопасности методики адьювантной термохимиолучевой терапии автором проведена оценка ее переносимости и анализ осложнений. Они оценивались на основании качества жизни, химиотоксичности и лучевых реакции. Лучевые реакции в группах оценивались по шкале RTOG/EORTC, химиотоксичность по шкале CTC-NCIC, качество жизни по шкале Карновского. Исследованиями показано, что статистически значимых различий при проведении данного вида лечения, в сравнении со стандартным, получено не было. Эти данные явились еще одним из весомых дополнений безопасности гипертермического метода и основанием для его дальнейшего использования.

Непосредственные результаты адьювантной термохимиолучевой терапии и адьювантной химиолучевой терапии у больных глиобластомами головного мозга свидетельствуют о том, что радиосенсибилизация локальной транскраниальной ВЧ-ГТ в комбинированном лечении больных с впервые диагностированными ГБ головного мозга позволяет достичь объективного ответа в 56,7% случаев и контроля роста опухоли в 90% случаев, по сравнению с 54% и 86% в контрольной группе соответственно.

Частота объективного ответа и контроля роста опухоли в динамике снизились до 52% и 64% в основной группе и по сравнению с 20% и 35% в контрольной группе соответственно. При этом, различия в частоте объективного ответа в группах являются статистически значимыми, что может свидетельствовать о большей эффективности АХЛТ на фоне транскраниальной высокочастотной гипертермии.

Анализ отдаленных результаты комбинированного лечения больных глиобластомами головного мозга, в частности, безрецидивной выживаемости (БРВ), является основополагающим в подтверждении полученных результатов разработанного метода. Он показал, что радиосенсибилизация транскраниальной ВЧ-ГТ позволяет статистически не значимо увеличить медиану БРВ до 9,6 мес. (ДИ 95% 7,2 – 18,2 мес.), по сравнению с 6,3 мес. (ДИ 95% 4 – 11,7 мес.) в контрольной группе. Однако методика позволила достоверно увеличилась медиану общей выживаемости до 23 мес. (ДИ 95% от 11,6 мес.), по сравнению с 12,7 мес. (ДИ 95% 6,5 – 17,8 мес.) в группе химиолучевой терапии.

Изучение влияния факторов прогноза на отдаленные результаты комбинированного лечения глиобластом головного мозга с применением адьювантной термохимиолучевой терапии в виде оценки безрецидивной и общей выживаемости пациентов в зависимости от наиболее значимых клинических и молекулярно-генетических факторов прогноза заболевания показало, что статистически значимые различия в БРВ были обнаружены только при начале лучевой терапии через 6 недель и более, после оперативного вмешательства, по сравнению с ранним началом. Автор объясняет эти данные как отбором пациентов с меньшей скоростью прогрессирования опухоли, так и регрессом гипоксических последствий

операционной травмы в области воздействия термолучевой терапии в указанные сроки.

Тщательный статистический анализ выявил значимые различия в ОВ только в зависимости от характера лечения первого рецидива опухоли. Медиана общей выживаемости у пациентов, получавших специализированное лечение, была статистически значимо выше, чем у пациентов, получавших симптоматическую терапию.

Диссертантом выявлено отсутствие отрицательного влияния наличия посттрепанационного дефекта черепа на отдаленные результаты комбинированного лечения, что также свидетельствует об адекватности ВЧ-ГТ опухоли в условиях охлаждения кожного лоскута над посттрепанационным дефектом.

Влияние наличия мутации IDH в опухоли на выживаемость пациентов в исследовании оценить автору не удалось. К моему сожалению этот раздел работы в диссертации представлен очень лаконично. Считаю, а это можно расценить как замечание по данной работе, можно безболезненно, не нарушая ее целостность и ценность, убрать.

Результаты кандидатской диссертации широко освещены в научной печати - по теме диссертации опубликовано 12 научных работ, в том числе 4 статьи в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации для публикации материалов диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук.

Автором проведен анализ достаточного объема материала, с применением адекватных методов исследования. Сопоставление всесторонне статистически обработанных данных с литературными сведениями, скрупулезная документация результатов исследования, делают научные положения и выводы работы обоснованными и соответствующими поставленным задачам.

Автореферат полностью отражает существо диссертации и изложен на 29 листах.

Результаты диссертационной работы могут быть рекомендованы к использованию в нейрохирургических центрах и стационарах, занимающихся оказанием плановой нейроонкологической помощью.

Принципиальных замечаний по работе не имею. В тексте диссертационной работе есть отдельные опечатки, грамматические ошибки.

Заключение. Диссертация Рябовой А.И. соответствует критериям ВАК Министерства образования и науки РФ, установленным в п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» (Постановления правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года № 842), а сам автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология.

Официальный оппонент, доктор медицинских наук, профессор, начальник научно-исследовательского отделения нейрохирургии Федерального государственного бюджетного учреждения «Новосибирский научно-

исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Я.Л.Цивьяна”
Министерства здравоохранения Российской Федерации. Специальность
14.01.18 - нейрохирургия.

г. Новосибирск, ул. Фрунзе, 17., тел. 8(383) 224-47-13.

Электронный адрес: VStupak@niito.ru

В.В.Ступак

Подпись и ученую степень д.м.н. проф. В.В.Ступака заверяю:
ученый секретарь «Новосибирского НИИТО им. Я.Л. Цивьяна» Минздрава
России, кандидат медицинских наук

А.Ф.Гусев

«20» ноября 2018 г.

Даю согласие на сбор, обработку и хранение персональных данных
В.В.Ступак

