

«УТВЕРЖДАЮ»

Первый заместитель генерального  
директора

ФГБУ «НМИЦ радиологии»

Минздрава России

доцент, д.м.н.



А.А. Костин

2018 г.

### ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена – филиала Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической значимости диссертационной работы Рябовой Анастасии Игоревны «Роль локальной гипертермии в комбинированном лечении глиобластом головного мозга», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология.

#### Актуальность темы диссертационного исследования

Диссертационная работа Рябовой А.И. посвящена актуальной проблеме современной онкологии – совершенствованию комбинированного метода лечения больных глиобластомами головного мозга. Глиобластома головного мозга является самым распространенным и агрессивным первичным злокачественным новообразованием головного мозга, которое поражает трудоспособное население и обладает неблагоприятным прогнозом. Важность проведенного автором исследования не вызывает сомнений. Применение радиосенсибилизации с использованием локальной транскраниальной высокочастотной гипертермии способствует увеличению безрецидивного периода и продолжительности жизни пациентов, без ухудшения переносимости комбинированного лечения.

Актуальность темы обусловлена биологическими особенностями глиобластомы, характеризующейся инфильтративным характером роста, радиорезистентностью и невысокой чувствительностью к существующим схемам химиотерапии и, соответственно, низкой безрецидивной и общей выживаемостью пациентов. Современный стандарт лечения, включающий хирургическое вмешательство, адъювантный курс химиолучевой терапии и последующие курсы адъювантной химиотерапии темозоломидом позволяет прожить один год после диагностики заболевания менее, чем половине пациентов в общей популяции. Медиана общей выживаемости пациентов, включенных в рандомизированные клинические исследования, составила 14,5 мес. при комбинированном лечении с включением химиотерапии темозоломидом и не превысила 17 мес. при присоединении к этому стандарту таргетной терапии бевацизумабом. Подавляющее большинство рецидивов развиваются в области оперативного вмешательства, несмотря на проведение адъювантной лучевой терапии в суммарной очаговой дозе 60 Гр. Повышение суммарной очаговой дозы дистанционной гамма-терапии не позволяет преодолеть радиорезистентность глиобластомы, а исследованные радиомодификаторы не показали существенного улучшения результатов комбинированного лечения и не используются в клинической практике. В настоящее время, преодоление радиорезистентности опухоли и увеличение безрецидивной и общей выживаемости больных глиобластомой головного мозга является важной задачей клинической онкологии.

Благодаря разработке научно-обоснованных лечебных методик, применение гипертермии в онкологии находит все более широкое применение в онкологической практике. На большом экспериментальном и клиническом материале было показано, что гипертермия обладает радио- и химиосенсибилизирующим действием и позволяет улучшить результаты комбинированного лечения при опухолях различной локализации. Исследования интерстициальной гипертермии в комбинированном лечении внутримозговых опухолей также показали положительный эффект, в результате интерстициальная локальная гипертермия была разрешена для клинического применения в США и европейских странах. Однако, необходимость инвазивных

вмешательств и риск последующих осложнений не позволили этой методике добиться широкого применения. Появление устройств для проведения неинвазивной глубокой гипертермии позволило применить эту методику в лечении опухолей головного мозга. Применение локальной транскраниальной высокочастотной гипертермии в лечении рецидивных глиобластом головного мозга показало улучшение результатов лечения. Актуальной задачей является оценка разработанной методики комбинированного лечения впервые диагностированных глиобластом головного мозга с радиосенсибилизацией высокочастотной гипертермией, оценка ее переносимости и эффективности.

Низкая термотолерантность нормальных структур головного мозга, риск возникновения «горячих точек» и отсутствие в настоящее время возможности термометрии в режиме реального времени при проведении транскраниальной гипертермии, определяет актуальность исследования безопасности и эффективности транскраниальной высокочастотной гипертермии с использованием гетерогенного фантома, обладающего диэлектрическими свойствами опухоли, ликвора и нормального вещества головного мозга.

Современная онкология придает большое значение персонализации терапии опухолей на основании изучения их молекулярно-генетических характеристик. В настоящее время единственным доказанным молекулярно-генетическим маркером, свидетельствующим о чувствительности глиобластомы к стандартной адъювантной химиолучевой терапии с темозоломидом, является метилирование промотора гена MGMT (O-6-метилгуанин-ДНК метилтрансферазы). Наличие мутации гена IDH (изоцитратдегидрогеназы) свидетельствует о вторичном характере глиобластомы (из глиомы меньшей степени злокачественности) и более благоприятном прогнозе опухолевого процесса. Актуальным является исследование влияния этих молекулярно-генетических на результаты метода комбинированного лечения глиобластом головного мозга, включающего термохимиолучевую терапию.

Таким образом, выбранная А. И. Рябовой тема является весьма актуальной и заслуживает глубокого и внимательного изучения.

## **Научная новизна**

Впервые в отечественной и зарубежной практике оценена безопасность и адекватность транскраниальной высокочастотной гипертермии опухолей головного мозга с использованием гетерогенного фантома, включающего модели опухоли, нормального мозгового вещества и ликвора. Показано, что при проведении транскраниальной высокочастотной гипертермии, температура в модели опухоли соответствует диапазону радиомодификации, а в модели нормального вещества головного мозга не превышает порога термотолерантности.

На основании полученных экспериментальных данных автором разработан новый способ комбинированного лечения впервые диагностированных глиобластом головного мозга, включающий адъювантную термохимиолучевую терапию с использованием локальной транскраниальной высокочастотной гипертермии. Новизна разработанного способа лечения была подтверждена получением патента на изобретения. Клиническое применение термохимиолучевой терапии в комбинированном лечении глиобластом головного мозга позволило достоверно увеличить общую выживаемость пациентов. При этом доказано, что предложенный метод лечения переносится больными удовлетворительно, не сопровождается увеличением частоты и степени выраженности осложнений.

Впервые в отечественной и зарубежной практике автором изучено влияние молекулярно-генетических (метилование MGMT и мутация IDH в опухоли) и клинических факторов прогноза и на отдаленные результаты комбинированного лечения впервые диагностированных глиобластом головного мозга, включающего адъювантную термохимиолучевую терапию. Показано, что результаты лечения пациентов с применением радиосенсибилизации локальной высокочастотной гипертермией не зависят от наличия мутации IDH и метилирования промотора MGMT в опухоли, а также клинических факторов прогноза.

## **Достоверность полученных результатов**

Диссертация А.И. Рябовой выполнена на высоком методическом уровне. Представленные научные результаты получены с использованием современных

методов исследования и могут считаться достоверными. Достоверность результатов исследования подтверждается использованием пакета прикладных программ Statistica 10.0 (StatSoft), применением методов дескриптивного, корреляционного, непараметрического анализа, использованием репрезентативной статистической отчетности.

Основные выводы и заключения диссертации научно обоснованы и аргументированы материалами собственных исследований. Шесть выводов и три практические рекомендации конкретны, соответствуют поставленной цели и задачам исследования и полностью вытекают из содержания работы.

### **Практическая значимость работы**

Впервые в отечественной и мировой практике выполнена термометрия при проведении емкостной высокочастотной гипертермии с использованием разработанного гетерогенного фантома головного мозга, включающего модели с диэлектрическими свойствами опухоли, нормального вещества головного мозга и ликвора. Показано, что применяемый протокол транскраниальной высокочастотной гипертермии позволяет достигнуть температуры диапазона радиосенсибилизации в модели опухоли и является безопасным для нормального вещества головного мозга. На основании полученных экспериментальных данных разработан новый способ комбинированного лечения больных с впервые диагностированными глиобластомами головного мозга, включающий адъювантный курс термиохимиолучевой терапии с использованием транскраниальной высокочастотной гипертермии.

Клиническое применение разработанного метода лечения позволило улучшить непосредственные и отдаленные результаты лечения больных с впервые диагностированными глиобластомами головного мозга, достичь достоверного улучшения непосредственных результатов комбинированного лечения и увеличения общей выживаемости пациентов. Установлено, что применение радиосенсибилизации локальной высокочастотной гипертермией при проведении адъювантного курса химиолучевой терапии с темозоломидом не усугубляет частоту и степень локальных лучевых реакций и не увеличивает токсичность химиотерапии. Локальные термические осложнения возникают в 10% случаев, легко поддаются консервативному лечению и не требуют

прерывания курса адъювантного лечения. Полученные теоретические и клинические данные могут быть использованы впоследствии для разработки лучевого лечения с радиосенсибилизацией неинвазивной высокочастотной гипертермией при новообразованиях других локализаций.

### **Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы**

Целесообразно активное внедрение результатов и выводов исследования в повседневную практику лечебных учреждений, оказывающих помощь пациентам с нейроонкологической патологией. Также рекомендуется использование материалов диссертации в учебно-методической работе кафедр постдипломного образования.

Автореферат и научные публикации отражают содержание диссертации.

### **Общие замечания по работе**

Наряду с достоинствами диссертационная работа имеет некоторые недостатки – в работе используется нестандартная схема химиолучевой терапии с темозоломидом, также медиана наблюдения за пациентами составляет менее двух лет.

Указанные замечания не снижают ценности диссертационного исследования.

### **Заключение.**

Диссертационная работа Рябовой Анастасии Игоревны «Роль локальной гипертермии в комбинированном лечении глиобластом головного мозга», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология является законченной научно-квалификационной работой. В ней решена актуальная задача, оценки роли радиосенсибилизации локальной транскраниальной высокочастотной гипертермии в комбинированном лечении впервые диагностированных глиобластом головного мозга.

По объему и методологическому уровню выполненных исследований, научной новизне, практической значимости полученных результатов, количеству публикаций работа полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» Постановления

Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года № 842 (в редакции Постановления Правительства Российской Федерации от 21.04.2016 № 335 и от 2.08.2016 №748), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а соискатель заслуживает искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 - онкология.

Отзыв на диссертацию А.И. Рябовой обсужден на заседании нейрохирургического отделения Московского научно-исследовательского онкологического института имени П.А. Герцена – филиала ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр радиологии" Минздрава России (протокол № 4 от 30 октября 2018 г.).

Заведующий нейрохирургическим отделением  
Московского научно-исследовательского  
онкологического института  
имени П.А. Герцена – филиала  
ФГБУ "Национальный медицинский  
исследовательский центр радиологии" МЗ РФ,  
кандидат медицинских наук

А.М. Зайцев

Подпись к.м.н. А.М. Зайцева «заверяю».

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



Е.П. Жарова

125284, г. Москва, 2-й Боткинский пр., д.3  
МНИОИ им. П.А. Герцена –  
филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России  
+7 (495) 150-11-22  
mnioi@mail.ru