

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

**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 исследования

Глиобластома наиболее часто встречающаяся и наиболее агрессивная глиальная опухоль головного мозга у взрослых. Лечение этих новообразований является одной из самых сложных проблем в нейроонкологии. В связи с инфильтративным характером роста операция не обеспечивает высокий локальный контроль и должна быть дополнена адьювантным облучением, что, впрочем, не исключает высокий риск рецидива. Значимым событием в лечении глиобластом стало включение в схему адьювантной терапии нового алкилирующего препарата – темозоломид, что позволило улучшить показатели выживаемости. При этом 5-летняя общая выживаемость, получивших химиолучевую терапию с темозоломидом, составила всего 9,8%, а медиана ОВ - 14,8 месяцев. Все последующие попытки улучшить эти результаты, включая эскалацию дозы лучевого лечения за счет стереотаксического облучения и применение препаратов направленного действия, пока не увенчались успехом. В этой связи, поиск новых направлений лечения для преодоления химио- и радиорезистентности глиобластом остается весьма актуальным. Одним из таких направлений может стать применение гипертермии с целью радиосенсибилизации, позволившей улучшить результаты лучевого лечения целого ряда пациентов с опухолями различных локализаций. С учетом всего вышесказанного проведенное исследование представляет несомненный научный и практический интерес.

Научная новизна исследования и полученных результатов

Автором проведено клиническое исследование методики комбинированного лечения больных с впервые диагностированной глиобластомой головного мозга, включающей адъювантную лучевую терапию на фоне химиотерапии темозоломидом с радиосенсибилизацией транскраниальной локальной гипертермией. Впервые оценена безопасность и эффективность транскраниальной высокочастотной гипертермии опухолей головного мозга. Предложенный автором оригинальный гетерогенный фантом, включающий модели опухоли, нормального мозгового вещества и ликвора, позволил провести неинвазивную термометрию во время сеанса гипертермии.

В работе доказана эффективность и безопасность разработанной методики комбинированного лечения впервые диагностированных глиобластом головного мозга, в том числе у пациентов с неблагоприятными клиническими факторами прогноза и отсутствием метилирования промотора MGMT в опухоли.

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

Диссертационная работа основана на результатах лечения 52 больных с впервые диагностированной глиобластомой головного мозга, находившихся на лечении в отделении опухолей головы и шеи онкологической клиники Томского НИМЦ в период с 2005 по 2017 гг.

Исследование выполнено на достаточном материале с использованием широкого спектра клинических, инструментальных, морфологических и молекулярно-генетических методов. Анализируемые группы пациентов сопоставимы по основным клиник-морфологическим параметрам (пол, возраст, локализация опухоли, объем операции и прогностический класс RPA). Статистическая обработка результатов исследования проведена с использованием современных методов с применением пакета прикладных программ Statistica 10.0 (StatSoft).

Основные положения диссертации широко представлены в печати, обсуждались на конференциях различного уровня, в том числе международных. Результаты исследования опубликованы в 12 научных работах, из них 4 статьи опубликованы в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации для публикации материалов диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, получен 1 патент на изобретение.

Значимость для медицинской науки и практики полученных автором диссертации результатов

Автором диссертации разработан, апробирован и внедрен в клиническую практику способ комбинированного лечения впервые диагностированных глиобластом головного мозга, включающий проведение адъювантной лучевой терапии на фоне химиотерапии темозоломидом и радиосенсибилизации локальной транскраниальной высокочастотной гипертермией. Диссертантом впервые была оценена безопасность транскраниальной высокочастотной гипертермией на основании термометрии с применением оригинального гетерогенного фантома головного мозга.

А.И. Рябова впервые провела сравнительный анализ непосредственных и отдаленных результатов лечения пациентов с впервые диагностированной глиобластомой головного мозга, получавших адъювантную химиолучевую терапию без- и с локальной высокочастотной гипертермией. Проведенный анализ результатов лечения в зависимости от клинических факторов прогноза, мутации IDH и метилирования промотора MGMT, показал высокую эффективность разработанной методики лечения, в том числе у пациентов с неблагоприятными клиническими и молекулярно-генетическими факторами прогноза. В месте с тем, для широкого применения разработанной автором методики радиосенсибилизации в клинической практике может быть предложено издание методических рекомендации для уточнения условий и параметров транскраниальной гипертермии.

Общая характеристика диссертации

Диссертационная работа изложена 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.

Во введении автором показана актуальность темы исследования, четко определены цель и задачи исследования, обоснованы научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, степень достоверности результатов исследования, сформулированы положения, выносимые на защиту.

Обзор литературы дает представление о современных аспектах лечения глиобластом головного мозга. Приведены сведения о механизмах самостоятельного противоопухолевого и радиосенсибилизирующего действия гипертермии. Представлен полный обзор исследований и различных методик гипертермии в лечении опухолей головного мозга. Освещены проблемы термометрии и тепловой дозы при проведении транскраниальной высокочастотной гипертермии

В главе «Материалы и методы» дана общая характеристика клинического материала, доказана сопоставимость исследуемых групп, описана методика лечения, представлены примененные клинические, инструментальные, морфологические, молекулярно-генетические методы исследования и методы статистической обработки данных.

В главе «Собственные исследования» автором проведена оценка безопасности, переносимости и эффективности комбинированного лечения глиобластом головного мозга, включающего курс лучевой терапии на фоне химиотерапии темозоломидом и радиосенсибилизации локальной высокочастотной гипертермией. В результате проведенного исследования с использованием разработанного оригинального фантома установлено, что с учетом

перфузионных потерь в живых тканях, при проведении высокочастотной гипертермии по протоколу, предложенному производителем, температура в модели нормального вещества головного мозга не превышает порога толерантности нервной ткани, а температура в модели опухоли достигает величин, необходимых для проведения радиосенсибилизации.

При оценке результатов лечения впервые диагностированных глиобластом головного мозга по методике, предложенной автором, показано, что включение радиосенсибилизации локальной высокочастотной гипертермией в курс адъювантной лучевой терапии на фоне химиотерапии темозоломидом позволяет улучшить непосредственные результаты комбинированного лечения посредством увеличения частоты объективного ответа опухоли на лечение по сравнению с контрольной группой. При сравнении выживаемости пациентов с глиобластомой головного мозга в исследуемых группах было показано статистически значимое увеличение медианы общей выживаемости у пациентов, получивших химиолучевую терапию с локальной гипертермией по сравнению с пациентами, получившими химиолучевую терапию без радиосенсибилизации.

В заключении автором приведены общие положения исследования, сформулированные выводы соответствуют задачам, представлены практические рекомендации по лечению глиобластом головного мозга с использованием локальной высокочастотной гипертермии. Работа хорошо оформлена. Иллюстрирована, приведены клинические примеры.

Принципиальных замечаний по оформлению диссертации нет.

В плане обсуждения результатов исследования хотелось бы задать соискателю несколько вопросов:

1. При расположении излучателя для ГТ учитывалась ли локализация опухоли?
2. Чем определялось количество сеансов гипертермии?
3. Имелись ли особенности противоотечной терапии при проведении гипертермии?
4. Может ли ГТ быть рекомендована всем пациентам с глиобластомой, получающих адъювантную химиолучевую терапию или есть группа больных с наибольшим ожидаемым выигрышем от ГТ?

