ОТЗЫВ
официального оппонента
на диссертационную работу Чижа Андрея Георгиевича
«Комплексное лечение метастазов в головном мозге с использованием интраоперационной локальной химиотерапии и неоадъювантной стереотаксической радиохирургии»,
представленную на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология (медицинские науки)

СООТВЕТСТВИЕ ДИССЕРТАЦИИ СПЕЦИАЛЬНОСТИ И ОТРАСЛИ НАУКИ, ПО КОТОРЫМ ОНА ПРЕДСТАВЛЕНА К ЗАЩИТЕ

Диссертация Чижа Андрея Георгиевича «Комплексное лечение метастазов в головном мозге с использованием интраоперационной локальной химиотерапии и неоадъювантной стереотаксической радиохирургии» по совокупности решаемых задач, объекту и методам исследования, а также полученным результатам и положениям, выносимым на защиту, соответствует отрасли медицинские науки и специальности 14.01.12 – онкология.

Тема исследования соответствует приоритетным направлениям научно-технической деятельности в Республике Беларусь на 2016–2020 гг., утвержденным Указом Президента Республики Беларусь от 22.04.2015 г. № 166 (пункт 4. Медицина, фармация, медицинская техника: технологии профилактики, диагностики и лечения заболеваний), а также приоритетным направлениям научно-технической и инновационной деятельности на 2021–2025 гг., утвержденным Указом Президента Республики Беларусь от 07.05.2020 г. № 156 (пункт 2. Биологические, медицинские, фармацевтические и химические технологии и производства: диагностика, медицинская профилактика и лечение инфекционных, включая вирусной этиологии, и неинфекционных заболеваний, экспертиза качества медицинской помощи).

АКТУАЛЬНОСТЬ ТЕМЫ ДИССЕРТАЦИИ

Диссертационная работа посвящена крайне актуальной проблеме современной нейроонкологии, а именно улучшению эффективности лечения пациентов с резектабельными метастазами в головном мозге.

Актуальность проблемы обусловлена высокой частотой встречаемости церебральных метастазов, а также оказываемым влиянием на выживаемость пациентов и их функциональный статус. В ситуации крупных метастазов с выраженным масс-эффектом в головном мозге проведение хирургической резекции не имеет альтернатив.

При этом оперативное лечение в самостоятельном варианте сопряжено с высоким риском локального рецидива. В настоящее время в мире проводятся исследования, посвященные улучшению результатов лечения резектабельных церебральных метастазов путем применения комбинированных методик (лучевая терапия, интраоперационная локальная химиотерапия).

Традиционным вариантом лучевой терапии является адъювантное облучение всего головного мозга. Данный метод улучшает интракраниальный контроль, однако оказывает негативное влияние на когнитивный статус пациентов. С целью преодоления нейротоксичности предложено использование стереотаксического облучения, что позволяет сохранить качество жизни пациентов. Важно отметить, что проведение стереотаксического облучения в адъювантном режиме сопряжено с рядом существенных проблем, таких как трудность определения зоны облучения, риск опухолевой диссеминации во время операции, и, соответственно, высокая частота вторичного лептоменингеального метастазирования, а также возможные трудности с фиксацией стереотаксической рамы после краниотомии.

В диссертации предлагается новый подход к стереотаксическому облучению, а именно проведение облучения в неоадъювантном режиме с использованием радиотерапевтического комплекса «Гамма-нож». Кроме разработки метода неоадъювантной стереотаксической радиохирургии, соискателем проанализированы результаты комплексного лечения церебральных метастазов на крупной когорте пациентов, в том числе с использованием интраоперационной локальной химиотерапии.

Таким образом, можно утверждать, что цель диссертационного исследования – повышение эффективности лечения пациентов с резектабельными метастазами в головном мозге путем применения хирургической резекции, неоадъювантной стереотаксической радиохирургии

и интраоперационной локальной химиотерапии является актуальной и представляет как научный, так и практический интерес. Поставленные задачи согласуются с названием диссертации и целью исследования.

СТЕПЕНЬ НОВИЗНЫ РЕЗУЛЬТАТОВ, ПОЛУЧЕННЫХ В ДИССЕРТАЦИИ, И НАУЧНЫХ ПОЛОЖЕНИЙ, ВЫНОСИМЫХ НА ЗАЩИТУ

На основании выполненных исследований автором были сформулированы научные положения, новизна которых состоит в следующем:

– Доказана эффективность комплексного лечения метастазов в головном мозге у пациентов без экстракраниального прогрессирования с возможностью достижения медианы общей выживаемости 18,8 месяца, а также 7-летней выживаемости в 17,0±3,5%.

– Впервые доказана эффективность использования интраоперационной локальной химиотерапии с цисплатином у пациентов, оперированных по поводу метастазов немелкоклеточного рака лёгкого, что позволяет повысить общую выживаемость с 14,3 до 48,1 месяца (p =0,006).

– Впервые в Республике Беларусь разработан, научно обоснован и внедрен метод проведения неоадъювантной стереотаксической радиохирургии у пациентов с резектабельными церебральными метастазами.

– Доказана эффективность метода неоадъювантной стереотаксической радиохирургии по сравнению со стандартным методом (хирургическая резекция и адъювантное облучение всего головного мозга), что выражается в повышении уровня 3-летнего локального контроля на 33,9% (p =0,0001), а 3-летней выживаемости на 9,7% (p =0,01) при сопоставимой частоте послеоперационных и постлучевых осложнений: ранняя токсичность выше II ст. зарегистрирована в 1,4% случаев, послеоперационные осложнения III ст. по Clavien-Dindo отмечались в 1,4%, а II ст. – в 4,3% (p =0,4).

– Впервые установлены пороговые значения доз излучения для неоадъювантной стереотаксической радиохирургии, ассоциированные с улучшением локального контроля (p =0,04) при сопоставимой частоте послеоперационных осложнений (p =0,7) и отсутствии случаев радионекроза.

ОБОСНОВАННОСТЬ И ДОСТОВЕРНОСТЬ ВЫВОДОВ И РЕКОМЕНДАЦИЙ, СФОРМУЛИРОВАННЫХ В ДИССЕРТАЦИИ

Исследование, проведенное А.Г. Чижом, основано на результатах лечения и последующего наблюдения 266 пациентов в государственном учреждении «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова» в период с 2011 по 2022 г. Из их числа у 70 пациентов был применен разработанный метод неоадъювантной стереотаксической радиохирургии.

Методология диссертационного исследования, его дизайн и применяемые методы исследования соответствует поставленным задачам. Представление информации и статистический анализ данных выполнены на современном уровне и соответствуют требованиям к проведению медико-биологических исследований.

Для расчета показателей выживаемости пациентов использован метод Каплана-Мейера, для сравнения данных по выживаемости в двух группах использован критерий log-rank, в трех и более – критерий χ^2. Для оценки совместного влияния потенциальных факторов риска на выживаемость применялась непараметрическая модель пропорциональных рисков Кокса.

Для оценки значимости влияния фактора риска на выживаемость использовался критерий Вальда (Wald test). Значимость всей модели определялась по критерию отношения правдоподобия. Были вычислены величины относительного риска (ОР), их 95% доверительный интервал (ДИ) и статистические значимости. Переменные со значением $p < 0,1$ были включены в многофакторный анализ.

В исследовании был принят уровень значимости $p = 0,05$. Статистический анализ выполнен с использованием программ Statistica V. 10. и SPSS V. 23.

Таким образом, полученные в диссертации результаты статистически значимы, а выводы и рекомендации обоснованы.

НАУЧНАЯ, ПРАКТИЧЕСКАЯ, ЭКОНОМИЧЕСКАЯ И СОЦИАЛЬНАЯ ЗНАЧИМОСТЬ РЕЗУЛЬТАТОВ ДИССЕРТАЦИИ С УКАЗАНИЕМ РЕКОМЕНДАЦИЙ ПО ИХ ИСПОЛЬЗОВАНИЮ

Научная и практическая значимость диссертационной работы А.Г. Чижа состоит в обосновании, разработке и внедрении в клиническую практику метода неоадъювантной стереотаксической радиохирургии, что позволило повысить эффективность лечения пациентов с резектабельными церебральными метастазами и сохранить качество их жизни. Автором сформулированы конкретные показания к использованию метода, особенности дозиметрического планирования с выделением оптимальных доз излучения, а также принципы выполнения хирургической резекции. Метод может быть использован в любой онкологической клинике, имеющей соответствующее оборудование и специалистов.

В ретроспективном исследовании на достаточном количестве пациентов проведена оценка отдаленных результатов комплексного лечения единичных резектабельных метастазов в головном мозге в зависимости от клинических и морфологических факторов и доказана целесообразность использования интраоперационной локальной химиотерапии с цисплатином при хирургической резекции метастазов немелкоклеточного рака легкого.

Научная значимость подтверждается выполнением диссертации в рамках научно-исследовательских работ: «Разработать и внедрить алгоритм применения стереотаксической радиохирургии при метастатическом поражении головного мозга у онкологических пациентов», номер госрегистрации 20220323 от 30 октября 2021 г., 2021–2025 гг. (Государственная научно-техническая программа «Научно-техническое обеспечение качества и доступности медицинских услуг», подпрограмма «Злокачественные опухоли»); «Разработать и внедрить стандартизированный комплексный метод лечения резектабельных солитарных метастазов в головном мозге у пациентов с излеченным первичным опухолевым очагом и контролируемым опухолевым процессом», номер госрегистрации 20132066 от 03 января 2013 г., 2013–2017 гг. (Государственная научно-техническая программа «Новые технологии диагностики, лечения и профилактики», подпрограмма «Онкология»).

Социальная значимость диссертационной работы заключается в том, что метод неоадъювантной стереотаксической радиохирургии позволяет повысить продолжительность жизни пациентов с церебральными метастазами без снижения ее качества.

Экономическая значимость результатов диссертации состоит в том, что при применении неоадъювантной стереотаксической радиохирургии существенно снижаются сроки лучевого лечения пациентов с церебральными метастазами и связанные с этим финансовые затраты.

Результаты диссертационного исследования легли в основу утвержденной Министерством здравоохранения Республики Беларусь инструкции по применению «Комплексный метод лечения резектабельных одиночных метастазов в головном мозге» (№ 087-1017 от 01.11.2017).

ОПУБЛИКОВАННОСТЬ РЕЗУЛЬТАТОВ ДИССЕРТАЦИИ В НАУЧНОЙ ПЕЧАТИ

По теме диссертационного исследования опубликовано 14 научных работ: 5 статей в рецензируемых журналах и 8 тезисов в сборниках научно-практических конференций. Диссертант апробировал полученные в работе результаты на различных научных форумах, в том числе международных. Министерством здравоохранения Республики Беларусь утверждена одна инструкция по применению.

СООТВЕТСТВИЕ ОФОРМЛЕНИЯ ДИССЕРТАЦИИ ТРЕБОВАНИЯМ ВАК

Рукопись диссертации оформлена в соответствии с п. 20, 21 Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий (Указ Президента Республики Беларусь от 17.11.2004 г. № 560) и Инструкцией о порядке оформления диссертации, диссертации в виде научного доклада, автореферата диссертации и публикаций по теме (постановление ВАК Республики Беларусь № 5 от 22.08.2022 г.).

Диссертация изложена на русском языке, содержит 21 рисунок и 11 таблиц. Полный объем диссертации составляет 105 страниц и включает следующие разделы: введение, общая характеристика работы, аналитический

обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты собственных исследований, изложенные в трех главах, заключение, выводы, список использованных источников, два приложения.

Во введении обоснована актуальность темы, указаны цель и задачи исследования.

Первая глава представляет собой аналитический обзор современной литературы, посвященной лечению пациентов с церебральными метастазами. Автором систематизированы основные подходы к лечению, а также преимущества и недостатки используемых методов.

Во второй главе подробно описан дизайн исследования, представлена информация о материалах и методах. Отражены критерии включения и исключения пациентов, приведены краткие характеристики групп, применяемые методы лечения и принципы статистического анализа.

В третьей главе приведен анализ отдаленных результатов комплексного лечения метастатического поражения головного мозга на крупной когорте пациентов.

Четвертая глава посвящена обоснованию и разработке метода неоадъювантной стереотаксической радиохирургии, а также анализу непосредственных результатов применения метода, таких как послеоперационные и постлучевые осложнения.

Пятая глава включает исследование отдаленных результатов применения разработанного метода и анализ эффективности применения эскалированных доз облучения. Каждая глава завершается краткими выводами, где в сжатой форме обобщен изложенный материал.

Заключение представлено в виде выводов и рекомендаций по практическому использованию результатов, которые корректно сформулированы и полностью обоснованы.

Автореферат оформлен в соответствии с требованиями ВАК, а его содержание полностью соответствует основным положениям, полученным результатам и выводам, изложенным в диссертационной работе.

Принципиальных замечаний по работе нет.

Однако имеется ряд вопросов, требующих уточнения:

1. С чем вы связываете одинаковую эффективность метода неоадъювантной стереотаксической радиохирургии при лечении метастазов различных морфологических подтипов?

2. Можно ли применять метод неоадъювантной стереотаксической радиохирургии для лечения метастазов менее 3см в диаметре?

3. Как различаются показания к применению двух методов: неоадъювантной стереотаксической радиохирургии и адаптивной стереотаксической радиохирургии?

СООТВЕТСТВИЕ НАУЧНОЙ КВАЛИФИКАЦИИ СОИСКАТЕЛЯ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ, НА КОТОРУЮ ОН ПРЕТЕНДУЕТ

Диссертация Чижа А.Г. является самостоятельно выполненной научно-квалификационной работой, что подтверждается весомым личным вкладом в выполнение работы. Автором изучена и проанализирована отечественная и зарубежная литература по теме диссертационного исследования, проведен патентный поиск, написан обзор литературы. Автор принимал участие в обосновании темы исследования, определении цели и задач, разработке методов и способов решения поставленных задач, организации исследования, отборе пациентов. Диссертант самостоятельно провел обработку первичной медицинской документации, а также формирование электронных баз данных пациентов. А.Г. Чиж выполнил статистическую и графическую обработку полученных данных, интерпретировал и теоретически обобщил результаты, написал все разделы работы.

Таким образом, научная квалификация соискателя соответствует степени кандидата медицинских наук, на которую он претендует, что подтверждается достаточным количеством научных публикаций и выступлений с докладами по теме диссертации на научных форумах, использованием современных методов исследования и высоким качеством проведенной работы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертация Чижа Андрея Георгиевича «Комплексное лечение метастазов в головном мозге с использованием интраоперационной локальной

химиотерапии и неоадъювантной стереотаксической радиохирургии», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология, является завершенной, самостоятельно выполненной научно-исследовательской работой, посвященной актуальной проблеме – повышению эффективности лечения пациентов с церебральными метастазами путем применения хирургической резекции, неоадъювантной стереотаксической радиохирургии и интраоперационной локальной химиотерапии.

По содержанию полученных новых результатов, актуальности и научно-практической значимости, объему проведенных исследований, а также обоснованности выводов и научных положений диссертация соответствует требованиям пунктов 20 и 21 «Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий».

Ученая степень кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология может быть присуждена А.Г. Чижу за:

1. Разработку компле́ксного метода лечения церебральных метастазов у пациентов с контролируемым системным опухолевым процессом, который позволил получить медиану общей выживаемости 18,8 месяца и 7-летнюю выживаемость 17,0±3,5%.

2. Доказательство повышения общей выживаемости пациентов с церебральными метастазами немелкоклеточного рака лёгкого с 14,3 месяцев до 48,1 месяца ($p = 0,006$) при комбинации хирургической резекции и интраоперационной локальной химиотерапии.

3. Разработку метода лечения резектабельных церебральных метастазов с использованием неоадъювантной стереотаксической радиохирургии, продемонстрировавшего повышение уровня локального контроля на 33,9% ($p = 0,0001$) и увеличение 3-летней выживаемости на 9,7% ($p = 0,01$) по сравнению со стандартным методом (хирургическая резекция и послеоперационное облучение всего головного мозга).

4. Доказательство в проспективном исследовании безопасности применения разработанного метода (частота развития хирургических и постлучевых осложнений сопоставима со стандартным методом, $p > 0,05$).

5. Доказательство эффективности применения при неоадъювантной стереотаксической радиохирургии высоких однократных доз облучения в

диапазоне 18–20 Гр, что ассоциировано с уменьшением количества локальных рецидивов (p =0,04) при сопоставимом количестве осложнений (p =0,7) и отсутствии риска радионекроза.

Официальный оппонент:
главный научный сотрудник
лаборатории противоопухолевой
лекарственной терапии
РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова
доктор медицинских наук, профессор Н.Е. Конопля

Подпись Н.Е. Конопля
удостоверяю
26.02.2024