

## **ОТЗЫВ**

**официального оппонента, доктора медицинских наук, заведующего отделением онкологии головы и шеи Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр оториноларингологии Федерального медико – биологического агентства» Российской Федерации Решульского Сергей Сергеевича на диссертацию Сафарова Давида Афатдиновича «Оценка эффективности регионарной внутриартериальной полихимиотерапии в лечении пациентов с местно – распространенным раком органов головы и шеи», представленную на официальную защиту на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.**

### **Актуальность темы исследования**

Диссертационная работа Сафарова Давида Афатдиновича посвящена одному из важных разделов онкологии – определению роли и места регионарной внутриартериальной полихимиотерапии в комбинированном и комплексном лечении больных с местно-распространенным раком органов головы и шеи. Данная патология является актуальной медико-социальной проблемой, ежегодно в мире регистрируется свыше 700 тысяч впервые выявленных случаев заболевания, более 40 тысяч - в Российской Федерации. Несмотря на раннее появление клинической картины у большинства больных диагноз злокачественного опухолевого поражения области головы и шеи устанавливается на III – IV стадии, что составляет 42%. При этом, показатель общей 5-летней выживаемости пациентов с распространенными формами заболевания существенно не изменился и за последние 10 лет вырос с 54.7 % до 65.9%. Также важной особенностью опухолей органов головы и шеи является их воздействие с органами, значимыми с функциональной, социальной и эстетической точки зрения. Все это обуславливает необходимость комплексного подхода в лечении данной группы пациентов,

которое должно иметь не только высокую эффективность, но и учитывать функциональные и социальные аспекты жизни пациента. Такой подход требует от нас расширения показаний к применению консервативных методик лечения. В частности, комбинированной химиолучевой терапии, которая, в ряде случаев, позволяет достичь выраженного противоопухолевого эффекта и избежать хирургического вмешательства. Показатели выживаемости при применении данной методики лечения сопоставимы с таковыми при комбинированном лечении с использованием хирургического метода. Однако, высокая токсичность такого лечения ограничивает применение данной методики.

По этой причине в настоящее время продолжают поиски альтернативных вариантов лечения, которые позволили бы решить сразу несколько задач: улучшить выживаемость, снизить токсичность лечения, обеспечить возможность применения эффективного лечения у пациентов с тяжелой соматической патологией. Одним из таких подходов может стать регионарная внутриартериальная химиотерапия.

#### **Степень обоснованности научных положений, выводов, рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Научные положения диссертационной работы Сафарова Д.А. соответствуют паспорту специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия. Диссертационная работа выполнена на высоком научно – методическом уровне, с применением широкого спектра современных клиничко – инструментальных методов диагностики и лечения, результаты исследования подтверждены достаточным количеством клинических наблюдений, применением современных статистических методов анализа. Включение в данное исследование двух перспективных групп лечения больных - общим количеством 99 человек - обеспечивает возможность проведения адекватного сравнительного анализа с вынесением научно обоснованных клинических наблюдений. Выводы логически вытекают из полученных результатов исследования.

## **Ценность работы для науки и практического здравоохранения**

Диссертационная работа Сафарова Давида Афатдиновича посвящена весьма актуальной теме – определению роли и места регионарной внутриартериальной полихимиотерапии в комбинированном лечении больных с местно – распространенными формами рака органов головы и шеи. Произведена оценка эффективности режима лечения с внутриартериальным введением цитостатических препаратов, что позволяет резко повысить их биодоступность и, соответственно, эффективность проводимой терапии. На достаточно большом материале были продемонстрированы технические аспекты проведения методики, ее эффективность и возможные непосредственные и отдаленные осложнения. Результаты исследования помогут внедрить в клиническую практику достижения современной клинической фармакологии и интервенционной радиологии, улучшая результаты лечения больных с местно – распространенными формами рака органов головы и шеи.

## **Содержание и завершенность диссертации**

Диссертационная работа состоит из 3 глав, введения, заключения, выводов и указателя литературы, содержащего 179 источников. Из них 25 отечественных и 154 зарубежных авторов. Работа написана на 164 страницах машинописного текста. Диссертация иллюстрирована 48 таблицами и 39 рисунками.

Во введении автором в краткой форме определены актуальность, цель и задачи исследования, научная новизна и практическая значимость работы.

В первой главе автор приводит литературные сведения о возможностях консервативных методик лечения больных с местно – распространенными формами рака головы и шеи. На основании литературных данных автор указывает, что сегодня накоплен большой опыт применения лучевой терапии (ЛТ) в качестве консервативного метода лечения данной категории пациентов. Однако, в ряде случаев, применение химиолучевого метода ограничено или приводит к серьезным осложнениям.

Также в литературном обзоре достаточно емко освещены вопросы лекарственной терапии местно - распространенных форм рака головы и шеи. Указывается, что применение режима системной химиотерапии DCF сопровождается весьма высоким уровнем токсичности, в первую очередь, гематологической, что несколько ограничивает применение данной методики у пожилых и соматически отягощенных пациентов.

Таким образом, потребность в проведении комбинированного лечения с применением многокомпонентных схем ПХТ является актуальной стратегией развития онкологической практики. Однако, весьма высокий уровень токсичности, отмечаемый во всех исследованиях, связанных интенсификацией лечения, является значительным ограничивающим фактором и требует поиска новых подходов в лечении больных с местно - распространенными формами рака органов головы и шеи.

Также в литературном обзоре приведен краткий обзор развития методики регионарной химиотерапии. Указано, что ввиду отсутствия возможностей модернизации фармакологических аспектов лекарственного лечения, внимание исследователей все больше привлекает изучение методик введения химиопрепаратов, позволяющих добиться более высокой биодоступности и при этом снизить токсичность и расширить спектр применения данных лекарственных средств. Наиболее оптимальным вариантом регионарной химиотерапии было признано внутриартериальное введение цитостатических агентов. По данным большинства авторов, регионарная внутриартериальная химиотерапия позволяет достигнуть высокой частоты объективных ответов и, соответственно, результатов лечения.

Во 2й главе представлена общая характеристика собственного материала и методика проведения настоящего исследования. В основу работы положены ретроспективные и проспективные данные комплексного обследования и лечения 99 больных с местно – распространенными злокачественными опухолями органов головы и шеи, наблюдавшихся и

получавших лечение в Национальном медицинском исследовательском центре онкологии им. Н.Н. Блохина МЗ РФ с 2017 по 2020 гг. Из 99 пациентов с местно – распространенными злокачественными опухолями органов головы и шеи у 86 (86,9%) была установлена III и IV стадия заболевания. У 31 пациента (31,3%) было выявлено поражение регионарных лимфатических узлов различной степени выраженности (N+). В исследование были включены пациенты с различными морфологическими формами заболевания. У 73,7 % (73) включенных в исследование пациентов отмечалось одностороннее опухолевое поражение, у 26,3 % (26) опухоль распространялась за среднюю линию - на противоположную сторону – что является важным аспектом при проведении регионарного лечения.

В работе достаточно подробно описана методика регионарной внутриартериальной химиотерапии и особенности суперселективной катетеризации артерий в зависимости от локализации опухоли. Описание сопровождается схемами и изображениями.

Глава 3 посвящена результатам исследования. В ней представлена эффективность регионарной внутриартериальной химиотерапии в комбинированном лечении больных со злокачественными опухолями головы и шеи. Частота объективного клинического ответа опухоли после проведения индукционной РВАХТ составила 95,9% для всех больных. При этом у 73,5 % пациентов отмечен полный клинический эффект, у 22,4% больных - частичная регрессия опухоли, у 4,1 % пациентов - стабилизация опухолевого процесса.

Автором было показано, что при увеличении количества питающих опухоль артериальных бассейнов, наблюдается тенденция к снижению эффективности лечения, что важно учитывать при определении показаний к применению данной методики.

Также автор приводит данные о патоморфологических эффектах после РВАХТ. При анализе полученных данных у 73,5 % оперированных после

этапа индукционной регионарной химиотерапии, выявлен лечебный патоморфоз IV степени

В заключении 3й главы представлена структура осложнений РВАХТ. Автор отмечает, что лишь у 25.3 % пациентов наблюдались явления лейкопении 3 - 4 степени, причем корреляции между количеством проведенных курсов РВАХТ и выраженностью лейкопении выявлено не было. Нефротоксичность 1 -й степени выявлена 3 пациентов, 2 - й степени - у 1 больного. Тошнота и рвота 3-й степени были зарегистрированы лишь у 11 % пациентов. Наиболее частым и характерным для регионарной химиотерапии осложнением были мукозиты и дерматиты в зоне, кровоснабжаемой артериальным бассейном, используемом для введения химиопрепарата. У 19.2 % пациентов выявлен мукозит 1-й степени выраженности, у 47.5 % пациентов - 2-й степени, у 22.2 % пациентов - 3 й степени и у 8.1 % пациентов возникло выраженное повреждение местных тканей в зоне введения химиопрепарата - IV степени.

Среднее время наблюдения за всеми 94 пациентами составило  $16,8 \pm 8,9$  месяцев (от 3,3 до 48,8 месяцев, медиана 15,5 месяцев). Общая 1 - и 2 х летняя выживаемость (ОВ) для всех 94 пациентов, прошедших полный объем лечения, составила  $97,4 \pm 1,8$  % и  $93,0 \pm 4,7$  %, соответственно.

Таким образом, диссертант продемонстрировал, что изучение возможностей РВАХТ, разработка адекватных критериев исключения и алгоритма химиолучевого лечения с применением регионарной внутриартериальной химиотерапией, может расширить возможности консервативного лечения у пациентов с местно - распространенным раком органов головы и шеи.

В заключении автор выделяет 6 выводов и 3 практические рекомендации, которые соответствуют задачам и цели исследования, а также логически вытекают из материалов исследования. Автореферат и опубликованные по данной теме научные работы отражают основные положения диссертационной работы.

Принципиальных замечаний к диссертационной работе и автореферату нет.

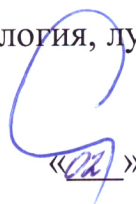
### **Заключение**

Диссертационная работа Сафаров Давида Афатдиновича «Оценка эффективности регионарной внутриартериальной полихимиотерапии в лечении пациентов с местно – распространенным раком органов головы и шеи» является самостоятельной законченной научно – квалификационной работой, в которой содержатся решения актуальных задач клинической онкологии по лечению пациентов с местно – распространенными формами рака органов головы и шеи. Научная новизна, объем, высокий методический уровень проведенного исследования и значимость полученных результатов свидетельствуют, что диссертационная работа соответствует требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013 г. (в редакции постановлений Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 г. № 335, от 02 августа 2016 г. № 748, от 29 мая 2017 г. № 650, от 28 августа 2017 г. № 1024, от 01 октября 2018 г. № 1168, от 20 марта 2021 г. № 426), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

### **Официальный оппонент:**

заведующий отделением онкологии головы и шеи Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр оториноларингологии Федерального медико – биологического агентства» Российской Федерации, доктор медицинских наук (ФГБУ НМИЦО ФМБА России) (3.1.6. Онкология, лучевая терапия)

Решульский Сергей Сергеевич

 «02» 03 2022 г.

*Даю согласие ФГБУ «НМИЦ» онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России на сбор и обработку моих персональных данных*

Адрес: 123182, г. Москва, Волоколамское шоссе, д.30 к.2

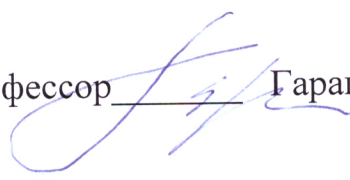
Телефон: +7 (499) 968 69 12

Электронная почта: [rss05@mail.ru](mailto:rss05@mail.ru)

Web - сайт: [www.otolar-center.ru](http://www.otolar-center.ru)

Подпись доктора медицинских наук Решульского С.С. «заверяю»

Ученый секретарь Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр оториноларингологии Федерального медико – биологического агентства» Российской Федерации (ФГБУ НМИЦО ФМБА России)

Доктор медицинских наук, профессор  Гаращенко Татьяна Ильинична

«04» 03 \_\_\_\_\_ 2022 г.

