

Отзыв официального оппонента

заведующего дневным радиотерапевтическим стационаром ФГБУ "РНЦРР" Минздрава России, доктора медицинских наук Измайлова Тимура Раисовича на диссертацию Банова Сергея Михайловича «Оптимизация радиохирургического лечения пациентов с метастатическим поражением головного мозга», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 14.01.18 - нейрохирургия, 14.01.13 - лучевая диагностика, лучевая терапия

Актуальность темы выполненной работы

Диссертационная работа посвящена одной из сложных задач современной нейрохирургии и лучевой терапии - лечению пациентов с метастатическим поражением головного мозга. В последние десятилетия удалось значительно улучшить результаты лечения данной категории пациентов, однако результаты лечения, сохранение качества жизни пациентов нельзя считать удовлетворительными.

В настоящее время это положение становится особенно актуальным, поскольку число пациентов с метастазами в головном мозге увеличивается вследствие улучшения диагностики и совершенствования программ лекарственного лечения онкологических пациентов.

Исследования последних десятилетий свидетельствуют о выраженной гетерогенности пациентов с метастатическим поражением головного мозга с точки зрения происхождения, биологических характеристик, гистологической структуры, клинического течения и результатов лечения. Этот факт определяет сложность выбора оптимальных методик лечения в этой когорте пациентов.

Традиционно основными методами лечения пациентов с метастазами в головном мозге являются нейрохирургия, стероидная терапия, облучение всего головного мозга. В последние годы, в лечении этой группы пациентов стали применять стереотаксическую радиохирургию, которая позволяет достигать высокого уровня локального контроля метастатических очагов.

Однако, к сожалению, достижение локального контроля метастатических очагов не всегда приводит к увеличению общей выживаемости, которая у части пациентов зависит от экстракраниальной прогрессии болезни. Этот факт длительное время ограничивал применение радиохирургии у пациентов с экстракраниальной прогрессией болезни, низким функциональным статусом и множественным метастатическим поражением головного мозга.

Однако исследования последних лет показали эффективность радиохирургии у пациентов с низким функциональным статусом и множественном (5 и более очагов) в головном мозге, поскольку ее проведение обеспечивает сохранение качества жизни этой группы пациентов. В настоящее время говорить о результатах радиохирургического лечения пациентов с метастазами в головном мозге в отличии от качества жизни не правомочно. Таким образом, показания к проведению радиохирургии в настоящее время расширяются, поскольку сохранение качества жизни за счет стабилизации

функционального и неврологического статуса является такой же важной задачей лучевой терапии, как и увеличение общей выживаемости.

Факт расширения показаний к проведению радиохирургии, широкий диапазон выживаемости пациентов с метастазами в головном мозге, совершенствование противоопухолевой лекарственной терапии обуславливают необходимость определения клинических ситуаций, в которых радиохирургия имеет максимальную эффективность с точки зрения общей выживаемости и локального контроля метастатических очагов.

Это положение обуславливает необходимость определение набора клинических факторов, определяющих прогноз общей выживаемости, интракраниальной прогрессии (локальных рецидивов и дистантных метастазов) и постлучевых изменений, что позволит создать прогностические шкалы указанных клинических событий.

В то же время результаты радиохирургического лечения с учетом факторов прогноза общей выживаемости пациентов, эффективности противоопухолевой лекарственной терапии и локальных методов лечения (повторная радиохирургия и нейрохирургия) интракраниальной прогрессии не установлены и широко обсуждаются в научной литературе.

При этом и на сегодняшний день среди исследователей не сформулировано единого мнения в отношении радиохирургического лечения пациентов с первично выявленными метастазами в головном мозге и в случае интракраниальной прогрессии после проведения радиохирургии.

В имеющейся литературе отсутствуют качественно выполненные исследования по этому вопросу, позволяющие рекомендовать оптимальные методы локального лечения (радиохирургия, нейрохирургия, лучевая терапия) с учетом прогноза общей выживаемости, интракраниальной прогрессии, эффективности противоопухолевой лекарственной терапии и локальных методов лечения интракраниальной прогрессии.

В связи с этим, существует практическая необходимость в улучшении результатов радиохирургического лечения пациентов с метастазами в головном мозге путем разработки лечебного алгоритма радиохирургического лечения, что позволит определить последовательность применения оптимальных вариантов специального лечения для достижения наилучшего результата.

В связи с вышеизложенным, выполненная Бановым Сергеем Михайловичем диссертационная работа, посвященное созданию алгоритма радиохирургического лечения пациентов с метастазами в головной мозг, и направленная на повышение эффективности лечения данной категории онкологических пациентов, является актуальной, перспективной и имеет большое научно-практическое значение для клинической нейрохирургии, радиотерапии и онкологии.

Степень обоснованности научных положений, выводов, рекомендаций

Представленная диссертационная работа Банова Сергея Михайловича базируется на большом клиническом материале, охватывающим 462 пациента с

первично выявленными метастазами в головном мозге. Работа выполнена на современном научно-методическом уровне с использованием адекватных методов статистического анализа.

Объем клинического материала является достаточным для анализа показателей общей выживаемости, интракраниальной прогрессии, постлучевых осложнений и качества жизни пациентов после проведения радиохирургии.

Длительный период наблюдения за пациентами после лечения, всесторонний анализ результатов лечения, применение современных методов статистической обработки данных, свидетельствуют о достоверности полученных результатов, а научные положения, выводы и практические рекомендации, сформулированные в диссертации, имеют большую клиническую ценность, являются обоснованными, полностью отвечают целям и задачам, поставленным в работе.

Научная новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

В представленной диссертационной работе впервые проведен анализ широкого спектра клинических факторов и были установлены значимые клинические факторы прогноза общей выживаемости, дистантных метастазов, локальных рецидивов и постлучевых изменений у пациентов с метастазами в головном мозге после проведения радиохирургического лечения.

На основании полученных данных созданы шкалы прогноза общей выживаемости, дистантных метастазов и локальных рецидивов. Убедительно показано преимущество созданной шкалы прогноза общей выживаемости в сравнении с имеющимися шкалами прогноза (КРА, ОРА, 81 К).

Впервые проведена оценка эффективности лечебных опций: противоопухолевой лекарственной терапии и локальных методов лечения (повторная радиохирургия и нейрохирургия) интракраниальной прогрессии.

В диссертационной работе убедительно показано, что проведение радиохирургии с целью увеличения общей выживаемости должно рассматриваться только в условиях эффективного применения противоопухолевой лекарственной терапии, что снижает риск смерти от экстракраниальной прогрессии. Кроме того, показано, что увеличение общей выживаемости сопровождается увеличением частоты интракраниальной прогрессии и проведение, в этой ситуации, повторного радиохирургического или нейрохирургического лечения обеспечивает увеличение показателей общей выживаемости. Установлена эффективность указанных лечебных опций в группах различного прогноза общей выживаемости.

На основе клинических факторов прогноза локальных рецидивов пациенты распределены в группы высокого, умеренного и низкого риска локальных рецидивов, что позволило установить эффективность радиохирургии как метода обеспечения хорошего локального контроля в группах пациентов умеренного и низкого риска локальных рецидивов.

Показана принципиальная возможность сохранения качества жизни у пациентов с метастазами в головном мозге после проведения радиохирургии.

Впервые создан алгоритм радиохирургического лечения, в котором учитываются клинические факторы прогноза, эффективность проведения радиохирургии или нейрохирургического лечения (в случае интракраниальной прогрессии) и противоопухолевой лекарственной терапии, что, в конечном итоге позволяет оптимизировать стратегию применения радиохирургии у пациентов с первично выявленными метастазами в головном мозге.

Важным аспектом научно-практического применения разработанного алгоритма является установленная эффективность применения радиохирургии в группах умеренного и низкого риска локального рецидива. В группе высокого риска - радиохирургия не обеспечивает хорошие показатели локального контроля. В этой группе пациентов нейрохирургия и/или стереотаксическая радиотерапия являются оптимальной методикой лечения.

Другим важным аспектом применения разработанного алгоритма является возможность оценить эффективность противоопухолевой лекарственной терапии и локального лечения интракраниальной прогрессии как в целом по группе исследования, так и в подгруппах различного прогноза, что позволяет вплотную подойти к решению проблемы индивидуализации лечения этой когорты пациентов.

Вышесказанное определяет научную ценность исследования и является основанием для дальнейших разработок и совершенствования методик стереотаксической радиотерапии пациентов с метастатическим поражением головного мозга.

Результаты работы рекомендуется использовать в практике нейрохирургов, онкологов и радиотерапевтов. Высокая эффективность проводимого радиохирургического лечения в сочетании с низким риском постлучевых осложнений, стабилизация или регресс неврологической симптоматики позволяют рекомендовать радиохирургическое лечение, как самостоятельном варианте лечения, так и в рамках комбинированного лечения пациентов с метастатическим поражением головного мозга.

Научно-практические результаты работы внедрены в практическую работу ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. Н. Н. Бурденко» Минздрава России и Центра Гамма-нож (Москва).

Несомненно, что данные диссертационного исследования и его выводы можно рекомендовать для практического использования в онкологических диспансерах и других специализированных медицинских учреждениях Российской Федерации, занимающихся нейрохирургическим, комбинированным и комплексным лечением пациентов с метастазами в головном мозге, а в образовательном плане - для включения их в программы последипломного образования нейрохирургов, онкологов и радиотерапевтов в рамках лекционных курсов, а также для разработки методических рекомендаций и учебных пособий.

Полнота изложения основных результатов диссертации в научной печати

По теме диссертации опубликовано 39 научных работ, которые в полном

объеме отражают основные положения, результаты и выводы диссертационного исследования. Из них 16 статей - в научных рецензируемых журналах, входящих в перечень ВАК Минобрнауки РФ, 21 публикация в отечественных и иностранных журналах, 2 публикации в виде глав в научных сборниках, которые отражают основные положения, результаты и выводы диссертации, а также позволяют получить новые данные о результатах лечения пациентов с метастатическим поражением головного мозга.

Оценка содержания диссертации, её завершенность в целом, недостатки работы

Диссертация изложена на 199 страницах машинописного текста, состоит из введения 4 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, применяемых в тексте и списка использованной литературы. Диссертация содержит 52 таблицы и 37 рисунков. Список литературы представлен 156 источниками (12 - отечественных, 144 - иностранных).

В разделе «Введение» автором освещена актуальность изучаемой проблемы, сформулированы цель и задачи исследования, представлены научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, а также положения, выносимые на защиту.

В главе 1, «**Обзор литературы**», автором подробно изложены современные подходы к лечению пациентов с метастазами в головном мозге. Представлен обзор современных представлений о патогенезе метастатического поражения головного мозга, обсуждены вопросы прогноза общей выживаемости пациентов после радиохирургического лечения. В главе автор подробно останавливается на анализе эффективности радиохирургии у пациентов с ограниченным и множественным метастатическим поражением головного мозга, показаны возможности лечения интракраниальных рецидивов. В отдельной главе обсуждены вопросы противоопухолевой лекарственной терапии пациентов с метастазами в головном мозге. Так же в отдельных главах подробно обсуждены вопросы постлучевых осложнений и качества жизни пациентов после проведения радиохирургии.

В целом автор акцентирует внимание на нерешенных проблемах, большая часть которых будет в дальнейшем изучаться в диссертационном исследовании.

В главе 2, «**Клиническая характеристика пациентов. Методы диагностики и лечения**», приведена подробная характеристика пациентов, включенных в исследование, а также последовательность применяемых в исследовании диагностических и лечебных мероприятий, используемых статистических методов.

В главе 3, «**Результаты лечения и факторы прогноза клинических событий у пациентов с метастазами в головном мозге после радиохирургического лечения**», подробно представлены результаты лечения пациентов с метастазами в головном мозге после радиохирургического лечения с точки зрения общей выживаемости, локальных рецидивов, дистантных метастазов и постлучевых осложнений. Подробно представлены результаты однофакторного и многофакторного анализов, позволивших установить значимые факторы прогноза анализируемых клинических событий.

В главе 4, «Алгоритм радиохирургического лечения пациентов с метастатическим поражением головного мозга», проведен анализ общей выживаемости пациентов с метастазами в головном мозге с точки зрения эффективности противоопухолевой лекарственной терапии, нейрохирургического и радиохирургического лечения интракраниальной прогрессии после ранее проведенной радиохирургии. Таким образом, одним из основных выводов диссертации можно считать демонстрацию роли радиохирургии и противоопухолевой лекарственной терапии в ранее созданных группах прогноза общей выживаемости, что позволило создать алгоритм радиохирургического лечения этой когорты пациентов.

В разделе «Заключение» представлено критическое обсуждение полученных результатов, которое полностью отражает суть диссертационной работы и подводит читателя к полученным выводам.

Выводы диссертации объективны, достоверны и полностью соответствуют главным итогам проведенного исследования.

Замечания к работе.

Из замечаний к диссертации можно отнести наличие в тексте незначительное количество орфографических ошибок и стилистических неточностей. В литературном обзоре избыточно представлены данные о роли облучения всего головного мозга: это дает ценную информацию о возможностях метода, но, в целом, не является задачей данного исследования. В списке литературы отражены ссылки только на 12 русскоязычных авторов, кажется, что в нашей стране никто не занимается данной проблемой. Еще одним недостатком данной работы так же является отсутствие в тексте диссертации клинических примеров, МРТ изображений с изодозными распределениями при проведении радиохирургии в различных клинических ситуациях, при этом один их шифров представленной работы к защите 14.01.13 - лучевая диагностика, лучевая терапия. Указанные недостатки не являются принципиальными и не отражаются на результатах проведенного исследования.

Содержание автореферата

Автореферат представлен на 47 печатных листах, иллюстрирован 13 рисунками и содержит 4 таблицы. Автореферат написан литературным языком, но при этом сохранен научный стиль изложения. Структура и содержание автореферата соответствует принятым требованиям, выводы согласуются с целью, задачами, которые логично вытекают из полученных результатов. Автореферат диссертационной работы Банова Сергея Михайловича полностью отражает содержание и основные результаты диссертации.

Заключение

Таким образом, диссертация Банова Сергея Михайловича на тему «Оптимизация радиохирургического лечения пациентов с метастатическим поражением головного мозга», представленная на соискание учёной степени

