

## **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.

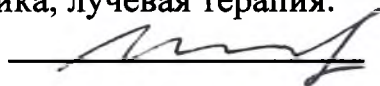
### **Заключение**

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

доктора медицинских наук по специальностям 14.01.18 - нейрохирургия, 14.01.13 - лучевая диагностика, лучевая терапия является научно-квалификационной работой, которая содержит решение актуальной проблемы - улучшению результатов лечения пациентов с метастатическим поражением головного мозга путем модификации стратегии радиохирургического и нейрохирургического лечения и существенно расширяет представления о влиянии радиохирургии, как компонента комбинированного лечения, на общую выживаемость, интракраниальный контроль метастатических очагов, качество жизни этой когорты пациентов и имеет существенное значение, как для нейрохирургии, так и для лучевой диагностики, лучевой терапии, что соответствует критериям, установленным «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 № 842, (в ред. Постановлений Правительства РФ от 21.04.2016 14 335, от 02.08.2016 и 748, от 29.05.2017 650, от 28.08.2017 К 1024, от 01.10.2018 14 1168, с изменениями, внесенными Постановлением Правительства РФ от 26.05.2020 14 751), а её автор достоин искомой степени доктора медицинских наук по специальностям 14.01.18 — нейрохирургия и 14.01.13 - лучевая диагностика, лучевая терапия.

**Официальный оппонент:**

Заведующий дневным радиотерапевтическим  
стационаром ФГБУ "РНЦРР" Минздрава России,  
доктора медицинских наук  
(14.01.13 - лучевая диагностика, лучевая терапия.  
Медицинские науки)



Измайлов Тимур Раисович

Согласен на обработку моих персональных данных



Измайлов Т. Р.

Подпись д. м. н. Измайлова Т. Р. заверяю:

Ученый секретарь  
ФГБУ "РНЦРР" Минздрава России,  
доктор медицинских наук, профессор



Цаллагова З.С.

Федеральное государственное бюджетное учреждение "Российский научный центр рентгенорадиологии" министерства здравоохранения российской федерации, (ФГБУ "РНЦРР" Минздрава России), 117997, г. Москва, ул. Профсоюзная, д. 86, тел.+7 (495) 333-91-20, E-mail: mailbox@rncrr.ru