

## **Отзыв официального оппонента**

доктора медицинских наук, профессора Карахана Владислава Борисовича на диссертационную работу Банова Сергея Михайловича «Оптимизация радиохирургического лечения пациентов с метастатическим поражением головного мозга», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям: 14.01.18 нейрохирургия, 14.01.13 -лучевая диагностика, лучевая терапия

### **Актуальность темы исследования**

Метастатическое поражение головного мозга является фактором неблагоприятного прогноза общей выживаемости онкологических пациентов. Появление множественных церебральных метастазов существенно снижает возможности лечения и отягощает жизненный прогноз. В этих условиях применение эффективных приемов терапии с обеспечением надежного локального контроля очагов имеет ключевое значение для улучшения качества и повышения продолжительности жизни пациентов.

Актуальность проведенного автором исследования не вызывает сомнения, поскольку в последние годы именно радиохирургическое лечение пациентов с метастатическим поражением головного мозга стало приоритетной опцией, особенно при многоочаговом многоуровневом распространении метастазов. Этот метод позволяет поддерживать надежный локальный контроль метастазов в головном мозге и улучшить показатели общей выживаемости в отдельных группах пациентов. А количество их неуклонно растет наряду с успехами онкологии в лечении первичных опухолей. В то же время прогнозирование исходов при интракраниальных рецидивах после радиохирургического лечения разработано недостаточно.

Все это определяет своевременность представляемой работы.

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

Достоверность основных положений и выводов диссертационной работы не вызывают сомнений. Дизайн исследования логичен и позволяет произвести правильную статистическую оценку прогностической значимости анализируемых клинических факторов, а также эффективности радиохирургического лечения пациентов с метастазами в головном мозге.

Исследование выполнено в соответствии с поставленной целью диссертационной работы. Задачи исследования, сформулированные автором, соответствуют поставленной цели. Все положения, выводы и практические рекомендации, сформулированные в диссертации, научно обоснованы.

Работа основана на анализе результатов радиохирургического лечения 462 пациентов с метастазами в головном мозге, что определяет клиническую репрезентативность. Методическое обеспечение исследования детально проработано: все диагностические и лечебные и процедуры, включая радиохирургию, выполнены на современном высокотехнологическом уровне.

Автором проведен анализ ряда клинических, рентгенологических и биологических факторов, потенциально влияющих на локальный контроль облученных очагов, развитие новых (дистантных) метастазов и общую выживаемость пациентов с метастазами в головном мозге. На основании проведенного анализа сформированы группы различного прогноза общей выживаемости, локального рецидива и дистантных метастазов. Проведена оценка эффективности повторной радиохирургии, нейрохирургического лечения и лекарственной противоопухолевой терапии в отношении общей выживаемости анализируемой группы пациентов.

Большой клинический материал, стандартизированная оценка клинических данных с использованием современного математического аппарата предопределяют высокую достоверность полученных результатов.

### **Научная и практическая значимость полученных результатов**

Автором впервые на большой репрезентативной серии пациентов с метастатическим поражением головного мозга установлены факторы прогноза и созданы прогностические шкалы общей выживаемости, локального рецидива и дистантного метастазирования.



Создан научно обоснованный алгоритм радиохирургического лечения пациентов с впервые выявленным метастатическим поражением головного мозга с учетом установленных факторов прогноза общей выживаемости, локальных рецидивов, дистантного метастазирования и постлучевых осложнений.

Выявлены закономерности увеличения частоты локальных рецидивов и дистантных метастазов по мере увеличения общей выживаемости вследствие эффективности противоопухолевой терапии, что требует проведения повторной радиохирургии или нейрохирургического лечения. Определены показания к проведению нейрохирургического лечения и повторной радиохирургии в этой клинической ситуации.

Разработаны программы комплексного и комбинированного лечения пациентов с метастазами в головной мозг, основанные на созданной радиохирургической шкале прогноза общей выживаемости и шкале прогноза локальных рецидивов.

Полученные данные позволили оптимизировать алгоритм радиохирургического лечения у пациентов с метастатическим поражением головного мозга за счет применения радиохирургической шкалы прогноза общей выживаемости, локальных рецидивов; учета эффективности противоопухолевой лекарственной терапии, повторной радиохирургии и нейрохирургического лечения в группах различного прогноза общей выживаемости и локальных рецидивов.

Полученные результаты работы могут быть использованы:

- при создании рекомендаций по диагностике и лечению пациентов с метастатическим поражением головного мозга
- в практической деятельности специализированных онкологических лечебных учреждений при планировании и выборе оптимальной тактики лечения пациентов с метастазами в головном мозге
- в учебном процессе на кафедрах онкологии и лучевой терапии медицинских вузов.

### **Содержание и завершенность диссертации**

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

В разделе «**Введение**» автор освещает актуальность проблемы, четко формулирует цель и задачи исследования, показывает научную новизну, теоретическую и практическую значимость работы, а также положения, выносимые на защиту.

В главе 1 «**Современная стратегия радиохирургического лечения пациентов с метастазами в головной мозг (обзор литературы)**» автор показывает свободное владение материалом по теме, последовательно излагает современные представления о патогенезе церебрального метастазирования, лечебных подходах, шкалах прогноза общей выживаемости, избирательных показаниях к использованию радиохирургических технологий в сопоставлении с облучением всего головного мозга. Рассмотрены результаты комбинированного лечения, риск возникновения постлучевых осложнений. Критическая оценка имеющегося комплекса нерешенных проблем предопределяет замысел и структуру диссертационного исследования.

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

В главе 3, «**Результаты лечения и факторы прогноза клинических событий у пациентов с метастазами в головном мозге после радиохирургического лечения**», была изучена эффективность радиохирургии с точки зрения общей выживаемости, контроля локальных рецидивов, развития дистантных метастазов, постлучевых изменений и качества жизни пациентов. При использовании однофакторного и многофакторного анализа выделены статистически значимые факторы прогноза анализируемых клинических событий.

На основании полученных данных автором созданы радиохирургические шкалы прогноза общей выживаемости и локального рецидива, что является основой индивидуализации лечения



этой когорты пациентов.

Глава 4, «Алгоритм радиохирургического лечения пациентов с метастатическим поражением головного мозга», посвящена формированию, на основании полученных данных, алгоритма радиохирургического лечения пациентов с МГМ.

Автором проведена оценка эффективности лечебных опций: проведения повторной радиохирургии и нейрохирургического лечения в случае развития локальных рецидивов и дистантных метастазов и противоопухолевой лекарственной терапии у пациентов с метастазами в головной мозг, как в целом по группе исследования, так и у пациентов в группе различного прогноза.

Показано, что проведение радиохирургии с целью увеличения общей выживаемости должно осуществляться только в сочетании с противоопухолевой лекарственной терапией для предотвращения экстракраниальной прогрессии. Однако это сопровождается увеличением риска интракраниальной прогрессии. В этой клинической ситуации проведение повторной радиохирургического или нейрохирургического лечения является оптимальной стратегией, поскольку обеспечивает увеличение общей выживаемости за счет снижения риска интракраниальной прогрессии.

Четко определена группа пациентов, где радиохирургия обеспечивает увеличение общей выживаемости — это пациенты группы благоприятного прогноза общей выживаемости и пациенты группы промежуточного прогноза с наличием активирующих мутаций в ткани опухоли.

В группе пациентов промежуточного прогноза без активирующих мутаций в ткани опухоли и в группе пациентов неблагоприятного прогноза общей выживаемости проведение радиохирургии обеспечивает сохранение качества жизни, но не увеличение общей выживаемости.

Аналогично определена группа пациентов, в которой проведение радиохирургии обеспечивает высокий локальный контроль — это пациенты групп умеренного и низкого риска локального рецидива. В группе пациентов с высоким риском локального рецидива оптимальной лечебной стратегией является нейрохирургическое лечение или стереотаксическая радиотерапия в режиме фракционирования.

Одним из основных итогов диссертации является создание алгоритма радиохирургического лечения, в котором учтены факторы прогноза общей выживаемости, локальных рецидивов, дистантных метастазов с учетом эффективности проведения радиохирургии или оперативного лечения в комплексе с лекарственной терапией. Предложенный автором алгоритм оптимизации стратегии радиохирургического лечения пациентов с метастазами в головной мозг хотя и сложен для быстрого восприятия, но широта проблемы не позволяет его упростить.

В «**Заключении**» представлено критическое обсуждение полученных результатов, которое полностью отражает суть диссертационной работы и предвосхищает выводы.

Выводы диссертации обоснованы, достоверны и полностью соответствуют поставленным задачам и главным итогам проведенного исследования.

Опубликованные научные работы и автореферат достаточно полно отражают содержание диссертации.

Автореферат полностью отражает основные результаты диссертационной работы, хорошо оформлен, а его содержание соответствует тексту диссертации.

#### **Замечание к работе**

Располагая столь богатым материалом, автор мог бы более отчетливо очертить показания и место радиохирургического лечения церебральных метастазов при сопоставлении с ролью и эффективностью микрохирургического его этапа. Данное замечание носит дискуссионный характер и не снижает общей высокой оценки работы.

#### **Оценка содержания и оформление диссертации (достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации)**

Диссертационная работа Банова Сергея Михайловича «Оптимизация радиохирургического лечения пациентов с метастатическим поражением головного мозга» четко продумана и хорошо оформлена, полностью соответствует современным требованиям и стандартам. Следует еще раз



подчеркнуть, что она имеет не только научное, но и большое прикладное значение, поскольку предусматривает улучшение результатов лечения пациентов с метастатическим поражением головного мозга.

### Заключение

Таким образом, диссертация Банова Сергея Михайловича «Оптимизация радиохирургического лечения пациентов с метастатическим поражением головного мозга», выполненная на стыке двух специальностей, является научно-квалификационной работой, в которой, на основании выполненных автором исследований, разработаны теоретические положения, совокупность которых можно квалифицировать как новое крупное достижение в развитии нейрохирургии и лучевой терапии, а именно, – стандартизация показаний и совершенствование технологий выполнения радиохирургического и нейрохирургического лечения пациентов с церебральными метастазами.

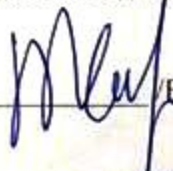
По своей актуальности, научной новизне и практической значимости результатов, диссертация Банова С.М. соответствует требованиям «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013 г. (в редакции постановлений Правительства 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 и изменениями от 26.5.2020г), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальностям: 14.01.18 – Нейрохирургия, 14.01.13 - Лучевая диагностика, лучевая терапия.

#### Официальный оппонент:

ведущий научный сотрудник  
ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина»  
Минздрава России,  
доктор медицинских наук  
(14.01.18 – нейрохирургия,  
Медицинские науки),  
профессор

  
\_\_\_\_\_ Карахан Владислав Борисович

Даю свое согласие на сбор, обработку, хранение  
и передачу персональных данных

  
\_\_\_\_\_ В.Б. Карахан/

18.09.2020 г.

Подпись проф. В.Б. Карахана заверяю:

Ученый секретарь  
ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина»  
Минздрава России,  
кандидат медицинских наук



Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России), 115478, г. Москва, Каширское шоссе 23, тел. +7 (499) 324-24-24, e-mail: info@ronc.ru