

## **Отзыв официального оппонента**

доктора медицинских наук, заведующего кафедрой неврологии и нейрохирургии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ФГБОУ ВО «Казанского государственного медицинского университета» МЗ РФ, профессора Данилова Валерия Ивановича на диссертацию 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 и 14.01.13 - лучевая диагностика, лучевая терапия

### **Актуальность темы выполненной работы**

Метастатическое поражение головного мозга и экстракраниальные метастазы являются факторами неблагоприятного прогноза общей выживаемости онкологических пациентов. Поэтому первостепенное значение для увеличения общей выживаемости и качества жизни пациентов имеют эффективная лекарственная терапия и локальный контроль МГМ.

В последние годы приоритетной опцией, которая позволяет обеспечить надежный контроль метастазов в головном мозге и улучшить показатели общей выживаемости стало радиохирургическое лечение пациентов с метастатическим поражением головного мозга.

Современные представления о гетерогенности популяции пациентов с метастазами в головном мозге обуславливает необходимость анализа клинических факторов, морфологических и биологических свойств опухоли, которые влияют на общую выживаемость и интракраниальные рецидивы после проведения радиохирургии. Имеющийся в этом отношении дефицит информации обуславливает поиск оптимальных методов прогнозирования общей выживаемости и интракраниальных рецидивов после радиохирургического лечения, что позволит установить оптимальные для проведения радиохирургии клинические ситуации.

Учитывая вышеизложенное, своевременность и актуальность работы Банова С.М., целью которой является улучшение результатов радиохирургического лечения пациентов с метастазами в головном мозге не вызывает сомнений.

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

Дизайн исследования С.М. Банова понятен, 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 выборку как репрезентативную. Количество включенных в анализ пациентов вполне достаточно для получения достоверных статистических результатов.

Необходимо отметить хорошее материальное и детально проработанное методическое обеспечение исследования: все диагностические и лечебные и процедуры, включая радиохирургию, выполнены на современном высокотехнологическом уровне.

Автором проведен анализ клинических, рентгенологических и биологических факторов, потенциально влияющих на локальный контроль облученных очагов, развитие 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 и лекарственной противоопухолевой терапии в отношении общей выживаемости анализируемой группы пациентов.

Исследование полностью согласуется с опубликованными результатами радиохирургического лечения пациентов с метастазами в головном мозге.

В заключении необходимо отметить, что достоверность полученных автором данных не вызывает сомнений, так как они базируются на анализе современной литературы, собственных результатах, полученных при правильно выбранных методиках исследования и корректной статистической обработке материала.

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

Установлена принципиальная возможность радиохирургии и нейрохирургического лечения улучшать функциональный и неврологический статус пациентов с метастазами в головной мозг, что позволило расширить показания к проведению радиохирургического и нейрохирургического лечения.

Впервые на большой репрезентативной серии пациентов с метастатическим поражением головного мозга автором созданы и научно обоснованы прогностические шкалы общей выживаемости, локального рецидива и дистантного метастазирования.

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

Выявлены закономерности увеличения частоты локальных рецидивов и дистантных метастазов по мере увеличения общей выживаемости вследствие эффективности противоопухолевой терапии, что требует проведение повторной радиохирургии или нейрохирургического лечения

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.

Определены показания для проведения радиохирургического и нейрохирургического лечения локальных рецидивов и дистантных метастазов у пациентов с метастазами в головной мозг после проведения радиохирургического лечения.

Проведена оптимизация алгоритма 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 нейроонкологических отделений и онкологических учреждений при планировании и выборе оптимальной тактики лечения пациентов с метастазами в головном мозге
- в учебном процессе на кафедрах нейрохирургии, онкологии и лучевой терапии медицинских вузов.

#### **Полнота изложения основных результатов диссертации в научной печати**

По теме диссертации опубликовано 39 научных работ, которые полностью 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.

#### **Оценка содержания диссертации, её завершенность в целом, недостатки работы**

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 36 рисунков. Список литературы представлен 156 источниками (из них 12 – отечественных).

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

В главе «Обзор литературы», автором подробно изложены современные представления о:

- патогенезе метастатического поражения головного мозга и основных подходах в лечении пациентов с метастазами в головном мозге,
- существующих инструментах прогноза общей выживаемости,
- применении радиохирургии у пациентов с ограниченным (4 очага и меньше) и множественным (5 очагов и больше) метастатическим поражением головного мозга,
- роли облучения всего головного мозга (как в самостоятельном варианте лечения, так и в комбинации с радиохирургией) в лечении пациентов с метастазами в головном мозге,
- лечении локальных рецидивов и дистантных метастазов,
- современных возможностях противоопухолевой лекарственной терапии у пациентов с МГМ в комбинации с радиохирургическим лечением,
- результатах различных серий исследований применения радиохирургии у пациентов с метастазами в головном мозге,
- постлучевых осложнениях и качестве жизни пациентов после проведения радиохирургии.

Автор акцентирует внимание на нерешенных проблемах, большая часть которых была изучена в диссертационном исследовании.

В главе «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 «Результаты лечения и факторы прогноза клинических событий у пациентов с метастазами в головном мозге после радиохирургического лечения» изучена эффективность радиохирургии по общей выживаемости, локальным рецидивам, развитию дистантных метастазов, постлучевых изменений и качеству жизни пациентов.

Основываясь на результатах однофакторного и многофакторного анализов получены статистически значимые факторы прогноза общей выживаемости, локального рецидива, дистантных метастазов и постлучевых осложнений.

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

Глава «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.

В этой главе автором показано, что проведение радиохирургии с целью увеличения общей выживаемости должно рассматриваться только в рамках проведения противоопухолевой лекарственной терапии, которая обеспечивает снижение риска смерти от экстракраниальной прогрессии.

Важным положением этой главы является то, что увеличение общей выживаемости пациентов с МГМ вследствие проведения противоопухолевой химиотерапии и таргетной терапии сопровождается увеличением риска дистантного метастазирования и локальных рецидивов. В этой клинической ситуации проведение радиохирургического или нейрохирургического лечения является оптимальной лечебной стратегией, поскольку обеспечивает увеличение общей выживаемости за счет снижения риска смерти от 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 выводов диссертации можно считать создание алгоритма радиохирургического лечения, в котором учтены факторы прогноза общей выживаемости, локальных рецидивов, дистантных метастазов с учетом эффективности проведения радиохирургии или нейрохирургического лечения (в случае развития локальных рецидивов и/или десантных метастазов) и противоопухолевого лекарственного лечения, что, в свою очередь, позволяет оптимизировать стратегию радиохирургического лечения пациентов с первично выявленными метастазами в головной мозг и улучшить результаты лечения.

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.

Принципиальных замечаний к работе нет.

Вопрос: Каковы возможности контроля локальных рецидивов и дистантных метастазов при использовании кибер-ножа и других ускорителей (по данным литературы)?

### **Содержание автореферата**

Содержание автореферата полностью отражает основные положения диссертации, выводы и практические рекомендации. 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.

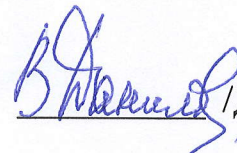
### **Заключение**

Диссертация Банова Сергея Михайловича на тему «Оптимизация радиохирургического лечения пациентов с метастатическим поражением головного мозга» представленной на соискание учёной степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.18 – нейрохирургия, 14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия является научно-квалификационной работой, которая содержит решение актуальной проблемы здравоохранения - улучшения результатов лечения пациентов с метастатическим поражением головного мозга путем модификации стратегии радиохирургического и нейрохирургического лечения и существенного расширения представлений о влиянии радиохирургии, как компонента комбинированного лечения, на общую выживаемость, интракраниальный контроль метастатических очагов, качество жизни этой когорты пациентов и имеет существенное значение для нейрохирургии и онкорadiологии, 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 N 335, от 02.08.2016 N 748, от 29.05.2017 N 650, от 28.08.2017 N 1024, от 01.10.2018 N 1168, с изменениями, внесенными Постановлением Правительства РФ от 26.05.2020 N 751), а её автор достоин искомой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.18 — нейрохирургия и 14.01.13 – лучевая терапия, лучевая диагностика.

### **Официальный оппонент:**

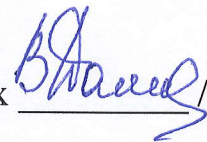
заведующий кафедрой неврологии и нейрохирургии  
факультета повышения квалификации и

профессиональной переподготовки специалистов ФГБОУ  
ВО «Казанский государственный медицинский  
университет» МЗ РФ,  
доктор медицинских наук (14.01.18 – нейрохирургия),  
профессор,  
действительный член академии инженерных наук им А.М.  
Прохорова,  
лауреат государственной премии в области науки и  
техники Республики Татарстан,  
заслуженный врач РФ и РТ.

 /Данилов В.И./

«07» сентября 2020 г.

Согласен на обработку моих персональных данных

 /Данилов В.И./



Подпись г.н.н. проф.  
В. И. Данилова заверяю.  
Учёный секретарь Учёного Совета ФГБОУ  
ВО Казанский ГМУ Минздрава России,  
д.м.н., доцент О.Р. Радченко  
« 07 » сентября 20 20 г.

ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации  
420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49  
Тел. + 7 (917) 275-22-93, e-mail: [glebda@yandex.ru](mailto:glebda@yandex.ru)