

## **ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА**

заведующего нейрохирургическим отделением №3 (для детей)  
РНПЦ неврологии и нейрохирургии, кандидата медицинских наук,  
доцента Талабаева Михаила Владимировича  
на диссертационную работу Чижана Андрея Георгиевича  
«Комплексное лечение метастазов в головном мозге с использованием  
интраоперационной локальной химиотерапии и неоадьювантной  
стереотаксической радиохимирургии», представленную на соискание  
ученой степени кандидата медицинских наук  
по специальности 14.01.12 – онкология.

### **Соответствие диссертации специальности и отрасли науки, по которым она представлена к защите**

Тема представленной диссертационной работы Чижана А.Г.  
«Комплексное лечение метастазов в головном мозге с использованием  
интраоперационной локальной химиотерапии и неоадьювантной  
стереотаксической радиохимирургии», цель и задачи исследования,  
положения, выносимые на защиту, и полученные результаты с  
практическими рекомендациями соответствуют специальности 14.01.12 –  
онкология и отрасли науки «медицинские».

### **Актуальность темы диссертации**

Метастатическое поражение головного мозга остается актуальной  
проблемой современной нейрохирургии и онкологии. Известно, что  
церебральные метастазы являются самыми распространенными  
интракраниальными новообразованиями во взрослой популяции, частота  
их выявления значительно превосходит частоту выявления первичных  
опухолей головного мозга. При этом во многих случаях имеются  
показания к выполнению хирургической резекции метастаза, что связано с  
имеющимся масс-эффектом и/или выраженным перифокальным отеком. В  
такой ситуации удаление метастаза позволяет не только улучшить  
состояние пациента, но и обеспечивает возможность проведения  
дальнейшего противоопухолевого лечения.

Стоит отметить, что хирургическая резекция в самостоятельном виде  
сопряжена с высоким риском развития локального рецидива и вторичного  
менингеального поражения, поэтому современные исследования  
направлены на поиск эффективных методов комбинированной терапии.  
Вопросы об оптимальной комбинации, четких показаниях и методике

проведения являются нерешенными, что обуславливает актуальность поставленных в диссертации цели и задач.

### **Степень новизны результатов, полученных в диссертации, и научных положений, выносимых на защиту**

Научная новизна диссертации очевидна. Автором был разработан метод лечения крупных церебральных метастазов (более 3 см в диаметре), заключающийся в использовании на первом этапе неoadьювантной стереотаксической радиохирургии с последующей хирургической резекцией метастазов. Проведено научное обоснование метода, а также оценка его эффективности на когорте из 70 пациентов.

Установлено преимущество метода по сравнению со стандартным подходом (хирургическая резекция и послеоперационное облучение всего головного мозга) по критериям локального контроля и общей выживаемости. Проведение лечения по разработанному методу не сопровождалось повышением частоты постлучевых и послеоперационных осложнений.

Автором подробно описан метод неoadьювантной стереотаксической радиохирургии и впервые определен диапазон доз излучения, использование которого приводит к улучшению локального контроля при сопоставимой частоте осложнений.

Кроме того, в диссертации проведен анализ эффективности комплексного лечения метастазов в головном мозге у пациентов без экстракраниального прогрессирования и показана возможность достижения медианы общей выживаемости 18,8 месяца, при наличии значимого числа пациентов с 7-летней выживаемостью ( $17,0 \pm 3,5\%$ ). Впервые доказано, что применение интраоперационной локальной химиотерапии с цисплатином эффективно у пациентов с метастазами немелкоклеточного рака лёгкого, что приводит к повышению общей выживаемости с 14,3 до 48,1 месяца ( $p = 0,006$ ).

### **Обоснованность и достоверность выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Обоснованность и достоверность положений, выводов и практических рекомендаций не вызывает сомнений.

Результаты диссертационного исследования базируются на систематическом обзоре современной научной литературы, данных предшествующих работ, а также на собственных данных соискателя, включающих результаты лечения 266 пациентов с метастатическим

поражением головного мозга. Разработанный метод неoadьювантной стереотаксической радиохирургии был применен у 70 пациентов, оценка его эффективности проводилась в рамках проспективного нерандомизированного исследования. Ретроспективная часть включала данные 196 пациентов, автором оценивалось влияние широкого спектра клинических и морфологических характеристик на результаты комплексного лечения метастазов. Из числа пациентов ретроспективной части сформирована группа контроля (70 пациентов), сопоставимая по ключевым характеристикам с проспективной группой.

Статистическая обработка полученного материала выполнена с использованием современного программного обеспечения и адекватна поставленным задачам и материалу, что не позволяет подвергнуть сомнению достоверность полученных в диссертационной работе результатов и обоснованность выносимых на защиту положений. Выводы и практические рекомендации грамотно сформулированы и логичным образом следуют из результатов исследования.

#### **Научная, практическая, экономическая и социальная значимость результатов диссертации с указанием рекомендаций по их использованию**

Диссертационное исследование выполнено в рамках научно-исследовательских работ: «Разработать и внедрить алгоритм применения стереотаксической радиохирургии при метастатическом поражении головного мозга у онкологических пациентов», номер госрегистрации 20220323 от 30 октября 2021 г., 2021–2025 гг. (Государственная научно-техническая программа «Научно-техническое обеспечение качества и доступности медицинских услуг», подпрограмма «Злокачественные опухоли»); «Разработать и внедрить стандартизированный комплексный метод лечения резектабельных солитарных метастазов в головном мозге у пациентов с излеченным первичным опухолевым очагом и контролируемым опухолевым процессом», номер госрегистрации 20132066 от 03 января 2013 г., 2013–2017 гг. (Государственная научно-техническая программа «Новые технологии диагностики, лечения и профилактики», подпрограмма «Онкология»). Министерством здравоохранения Республики Беларусь утверждена инструкция по применению «Комплексный метод лечения резектабельных одиночных метастазов в головном мозге» (№ 087-1017 от 01.11.2017).

Автором, на крупной когорте с длительным периодом наблюдения, проанализирована эффективность комплексного лечения пациентов с



метастатическим поражением головного мозга. В исследование включено 196 пациентов со стабильным экстракраниальным опухолевым процессом и наличием 1–3 крупных метастазов, подвергшихся резекции. Ранее в РБ подобный анализ не проводился. Продемонстрировано, что комплексное лечение позволяет добиться медианы общей выживаемости 18,8 месяца, а независимыми факторами, улучшающими выживаемость, являются возраст пациента, продолжение локальной терапии в головном мозге и применение интраоперационной локальной химиотерапии с цисплатином при метастазах немелкоклеточного рака легкого.

Использование метода неoadьювантной стереотаксической радиохирургии позволило повысить эффективность лечения метастатического поражения головного мозга за счет значимого уменьшения числа локальных рецидивов (на 33,9%,  $p=0,0001$ ) при сопоставимом числе осложнений. Применение разработанного метода не сопровождается нейротоксичностью и, соответственно, позволяет сохранить когнитивный статус и качество жизни пациентов. Важным преимуществом является уменьшение сроков лечения, что достигается проведением лучевой терапии за один сеанс, непосредственно перед оперативным вмешательством. Это позволяет провести все лечение за одну госпитализацию и сокращает перерыв в системной терапии.

Таким образом, полученные в диссертационной работе результаты представляют научную, практическую, экономическую и социальную значимость.

#### **Опубликованность результатов диссертации в научной печати**

Основные результаты диссертации опубликованы в 5 статьях в журналах, отвечающих требованиям п. 19 Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий, общим объемом 2,2 авторских листа. Также опубликованы 8 тезисов докладов и 1 инструкция по применению, утвержденная Министерством здравоохранения Республики Беларусь.

Результаты диссертационного исследования были представлены в виде докладов на 5 республиканских и международных конференциях и конгрессах.

Таким образом, требования по полноте изложения в опубликованных работах научных результатов и положений, выносимых на защиту, выполнены.

### **Соответствие оформления диссертации требованиям ВАК**

Диссертационная работа изложена на 105 страницах, написана правильным литературным языком, содержит 11 таблиц и 21 рисунок. Работа включает следующие части: титульный лист, оглавление, перечень сокращений и обозначений, введение, общая характеристика работы, аналитический обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты собственных исследований, изложенные в трех главах, заключение, выводы, список использованных источников, два приложения. Библиографический список литературы содержит 164 литературных источника и оформлен в соответствии с предъявляемыми требованиями. Автореферат соответствует содержанию работы и отражает основные результаты, выносимые на защиту.

Таким образом, диссертация оформлена в соответствии с инструкцией о порядке оформления диссертации, диссертации в виде научного доклада, автореферата диссертации и публикаций по теме (постановление Президиума ВАК Республики Беларусь от 22 августа 2022 г. № 5).

### **Соответствие научной квалификации соискателя ученой степени, на которую он претендует**

Чижом А.Г. на современном уровне проведено актуальное исследование, решающее задачу повышения эффективности лечения пациентов с метастатическим поражением головного мозга. Работа является научно-квалификационной, выполнена на высоком методологическом уровне и глубоко внедрена в клиническую практику.

Соискатель принимал активное участие в оперативном лечении и последующем наблюдении пациентов, обработал большой объём клинического материала (266 пациентов), осуществил формирование электронных баз данных и выполнил подсчет статистических показателей. Полученные результаты и выводы достоверны, обладают научной и практической значимостью и были представлены в виде докладов на республиканских и международных конференциях.

Из вышесказанного можно сделать вывод, что научная квалификация соискателя соответствует ученой степени кандидата медицинских наук.

### **Замечания по диссертационной работе**

Принципиальных замечаний, снижающих ценность и значимость данной диссертационной работы, нет.

## Заключение

Диссертация Андрея Георгиевича Чижана «Комплексное лечение метастазов в головном мозге с использованием интраоперационной локальной химиотерапии и неoadьювантной стереотаксической радиохирургии», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является самостоятельной научно-квалификационной работой, посвященной решению актуальной задачи, а именно повышению эффективности лечения пациентов с метастатическим поражением головного мозга.

По актуальности, новизне, теоретической и практической значимости, обоснованности научных положений и выводов диссертация соответствует требованиям пунктов 20 и 21 Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий в Республике Беларусь. Диссертационная работа соответствует специальности 14.01.12 – онкология.

Ученая степень кандидата медицинских наук может быть присуждена Чижану А.Г. за:

1. Научное обоснование и разработку эффективного метода лечения крупных метастазов в головном мозге, включающего проведение на первом этапе сеанса неoadьювантной стереотаксической радиохирургии с последующей хирургической резекцией облученных метастазов в ближайшие 24–48 часов.

2. Доказательство значительного преимущества разработанного метода по сравнению со стандартной терапией (хирургическая резекция и послеоперационное облучение всего головного мозга) по показателям 3-летней кумулятивной инцидентности локального рецидива (снижение на 33,9%,  $p=0,0001$ ) и 3-летней выживаемости (увеличение на 9,7% ( $p=0,01$ )) при сопоставимом числе осложнений ( $p>0,05$ ).

3. Определение значений доз облучения для неoadьювантной стереотаксической радиохирургии (18–20 Гр), ассоциированных с повышением локального контроля ( $p=0,04$ ) без увеличения числа осложнений ( $p=0,7$ ), в том числе радионекроза.

4. Доказательство эффективности комплексного лечения метастатического поражения головного мозга у пациентов без экстракраниального прогрессирования с наличием 1–3 церебральных метастазов: медиана общей выживаемости составила 18,8 месяца, а 7-летняя выживаемость –  $17,0\pm 3,5\%$ .

5. Установление значимого влияния интраоперационной локальной химиотерапии с цисплатином на показатель общей выживаемости



пациентов с церебральными метастазами немелкоклеточного рака лёгкого при стабильным системном опухолевом процессе: общая выживаемость в подгруппе с локальной химиотерапией составила 48,1 месяца, а в подгруппе без нее – 14,3 месяца ( $p = 0,006$ ).

кандидат медицинских наук, доцент,  
заведующий нейрохирургическим  
отделением №3 (для детей)  
РНПЦ неврологии и нейрохирургии



М.В. Талабаев

*Талабаяв М. В.*  
*құрметті сұрастырғаным*  
*не қарама, Оли КР*  
*Әрине, Әрине, с.р.*  
*22.02.2024*

