

## **ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА**

главного научного сотрудника лаборатории фотодинамической терапии и гипертермии с группой химиотерапии РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова  
доктора медицинских наук, профессора Н.Е.Конопли  
на диссертационную работу Гиземовой Ольги Александровны  
**«Адаптивная стереотаксическая радиохирurgia у пациентов с  
метастатическим поражением головного мозга»**,  
представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук  
по специальности 14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия

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

Диссертационная работа О.А. Гиземовой «Адаптивная стереотаксическая радиохирurgia у пациентов с метастатическим поражением головного мозга» соответствует специальности 14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия и отрасли науки –«медицинские», поскольку посвящена проблеме повышения эффективности лечения метастатического поражения головного мозга с использованием стереотаксической лучевой терапии.

### **Актуальность темы диссертации**

В настоящее время, с увеличением продолжительности жизни онкологических пациентов на фоне применения современных лекарственных препаратов и высокотехнологичных методов лучевой терапии, а также в связи с широким внедрением в клиническую практику магнитно-резонансной томографии, возросла частота выявления метастатического поражения головного мозга (МПГМ). Пациенты с МПГМ составляют сложную группу, требующую особого подхода к лечению и наблюдению. Появление церебральных метастазов быстро ухудшает качество жизни, приводит к инвалидизации и является частой причиной смерти. Без лечения продолжительность жизни этих пациентов составляет, как правило, не более месяца.

Несмотря на успехи в области фармакотерапии злокачественных опухолей, большинство лекарственных препаратов, применяемых в онкологии, малоэффективны либо неэффективны в лечении пациентов с МПГМ. Облучение всего головного мозга (ОВГМ) длительное время

являлось стандартом лечения этой группы пациентов и продолжает применяться на сегодняшний день. Однако стандартное ОБГМ обладает рядом недостатков: низкий уровень локального контроля, невысокая продолжительность жизни пациентов и, при этом, ухудшение ее качества. В случае выявления крупных церебральных метастазов с выраженным отеком и масс-эффектом наилучшей тактикой является хирургическая резекция очага, комбинированная с предоперационным либо послеоперационным лучевым воздействием.

В современных условиях стремление сохранить качество жизни пациентов приводит к все более широкому применению стереотаксических методов лучевого лечения. Стереотаксическая радиохирургия (СРХ) в лечении МПГМ занимает особое место. Этот метод в самостоятельном варианте успешно применяется при небольших очагах, расположенных в различных отделах головного мозга, в том числе и в функционально значимых. Гамма-нож является наиболее точным оборудованием для интракраниальной СРХ. Некоторые исследования демонстрируют эффективность и целесообразность проведения СРХ на Гамма-ноже не только при одиночных интракраниальных очагах, но и при множественном МПГМ.

Следует отметить, что и хирургическое вмешательство, и классическая однофракционная СРХ имеют ряд ограничений. Так, хирургическое вмешательство невозможно при наличии у пациента серьезной сопутствующей патологии и локализации очагов в зонах, недоступных для хирургического вмешательства. Классическая СРХ, при которой к очагу подводятся высокие дозы ионизирующего излучения за одну фракцию, недостаточно эффективна и безопасна при очагах размером более 2 см в максимальном диаметре и практически неприменима при очагах диаметром более 3 см в связи с высоким риском развития постлучевых осложнений.

Из указанных выше фактов вытекает вывод о том, что курация пациентов с крупными нерезектабельными метастазами в головном мозге является непростой задачей и четкие рекомендации относительно оптимального метода лучевого лечения в настоящее время не определены.

Известно, что повторное облучение сопряжено с более высоким риском осложнений, поэтому отношение к реоблучению неоднозначное, и, зачастую, при интракраниальном прогрессировании, особенно после ранее проведенного ОБГМ, пациентам назначается лишь симптоматическая терапия. Однако СРХ может дать шанс продлить жизнь этим пациентам, являясь, во многих таких случаях, единственным эффективным методом помощи.

Автором выполнено проспективное исследование по разработке и применению метода адаптивной СРХ, являющегося вариантом лечения крупных (более 2 см в диаметре) нерезектабельных интракраниальных метастазов.

Ограниченное число в мировой литературе данных об использовании метода адаптивной СРХ, отсутствие четких критериев его использования, свидетельствует об актуальности данной работы для повышения эффективности и индивидуализации лечения неоперабельных пациентов с метастатическим поражением головного мозга.

На основании изложенного представляется оправданной, закономерной и важной в практическом отношении поставленная цель исследования. Для достижения этой цели были сформулированы задачи исследования, решение которых дало возможность автору обосновать и сформулировать положения, выносимые на защиту.

Работа выполнена в рамках Государственной научно-технической программы «Научно-техническое обеспечение качества и доступности медицинских услуг», подпрограмма «Злокачественные опухоли» НИР «Разработать и внедрить метод лечения пациентов, страдающих первичным и метастатическим раком почки, с использованием стереотаксической лучевой терапии» (№ гос. регистрации 20192090, сроки выполнения: 2019 – 2021 гг.), а также инициативной НИР «Разработать метод адаптивной стереотаксической радиохирургии у пациентов с метастатическим поражением головного мозга» (№ гос. регистрации 20214025, сроки выполнения: 2021 – 2022 гг.),

Цель и задачи исследования соответствуют приоритетным направлениям научно-технической деятельности в Республике Беларусь на 2016–2020 годы, утвержденным Указом Президента Республики Беларусь от 22.04.2015 № 166 (пункт 4. Медицина, фармация, медицинская техника: технологии профилактики, диагностики и лечения заболеваний), а так же приоритетным направлениям научно-технической и инновационной деятельности на 2021–2025 годы, утвержденным Указом Президента Республики Беларусь от 07.05.2020 г. № 156 (пункт 2. Биологические, медицинские, фармацевтические и химические технологии и производства: диагностика, медицинская профилактика и лечение инфекционных, включая вирусной этиологии, и неинфекционных заболеваний, экспертиза качества медицинской помощи).

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

В результате проведенного исследования был разработан и внедрен в клиническую практику метод адаптивной стереотаксической радиохирургии пациентов с нерезектабельными крупными (более 2 см в максимальном диаметре) интракраниальными метастазами, заключающийся в облучении в высоких дозах (10Гр и более) патологического очага за два-три сеанса с большим временным интервалом (2-4 недели) с адаптацией плана облучения.

Предложенный метод является основным научным результатом диссертации.

Метод показал удовлетворительные результаты как в отношении локального контроля над опухолевым ростом, так и в отношении отдаленных результатов лечения. Так, 1-годовалый локальный контроль составил 75,6%, отмечено статистически значимое увеличение общей выживаемости (ОВ) в сравнении с группой пациентов, где было проведено ОВГМ (медиана ОВ составила 10,1 и 5,5 месяца, соответственно).

Обоснована удовлетворительная переносимость разработанного метода: ранняя токсичность выше II степени не зарегистрирована, частота поздней токсичности III степени составила 4%.

Ретроспективно проанализированы результаты однофракционной СРХ у 243 пациентов и показана целесообразность проведения повторных сеансов СРХ при интракраниальном прогрессировании.

Доказана целесообразность проведения реоблучения с использованием радиохирургии у компенсированных пациентов с интракраниальным прогрессированием после ранее проведенного облучения всего головного мозга (медиана общей выживаемости – 13,0 месяцев, 1-годовалая, 2-летняя и 3-летняя выживаемость –  $51,6 \pm 5,3\%$ ,  $22,5 \pm 4,6\%$  и  $7,4 \pm 5,8\%$ , соответственно).

Указанные выше новые научные результаты, полученные в диссертационном исследовании, соответствующим образом отражены в положениях, выносимых на защиту. Они отличаются новизной и возможностью их использования в любой онкологической клинике, имеющей соответствующее оборудование и специалистов.

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

Достоверность полученных результатов и обоснованность научных положений, представленных в диссертационной работе, подтверждается достаточным клиническим материалом.

Исследование основано на результатах лечения и последующего наблюдения 439 пациентов с метастатическим поражением головного мозга, из которых у 50 был применен разработанный метод.

Методы исследования, использованные в диссертации, адекватны поставленной цели и задачам работы. Каждая из глав диссертации завершается краткими выводами. Положения, выносимые на защиту, основные научные результаты исследования и рекомендации, содержащиеся в диссертации, достаточно обоснованы.

Анализ данных в представленной работе соответствует современным подходам к оценке результатов медико-биологических исследований. Следует отметить высокий уровень проведенной статистической обработки полученных результатов исследования. Автором применены современные методы статистического анализа. Расчёт показателей выживаемости пациентов проводился по методу Каплан-Мейера, для сравнения данных по выживаемости в двух группах использован критерий log-rank, в трех и более – критерий  $\chi^2$ . В анализе факторов риска на выживаемость применялась непараметрическая модель пропорциональных рисков Кокса.

Статистический анализ выполнен с использованием программы Statistica V.7. и SPSS v.16.

Все положения, выводы, рекомендации подтверждены результатами собственных исследований, закономерно вытекают из содержания работы и представляются логичными и убедительными.

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

Научная и практическая значимость работы заключается в обосновании, разработке и внедрении в клиническую практику метода адаптивной СРХ при лечении пациентов с крупными церебральными метастазами, позволяющего достичь удовлетворительного уровня локального контроля при невысоком риске тяжелых постлучевых

осложнений и статистически значимо увеличить продолжительность жизни этих пациентов. Такая схема фракционирования, адаптированная к объему облучаемых очагов, применялась впервые

Также обоснована целесообразность проведения повторных сеансов СРХ при появлении новых интракраниальных метастазов или локальных рецидивах у компенсированных пациентов при стабилизации экстракраниального процесса либо при наличии резерва системной терапии при экстракраниальном прогрессировании. Доказана возможность и целесообразность проведения СРХ с редукцией дозы излучения у компенсированных пациентов при интракраниальных рецидивах после ранее проведенного ОВГМ.

Для практического применения издана инструкция «Метод лечения пациентов, страдающих метастатическим поражением головного мозга, с использованием стереотаксической радиохирургии», которая внедрена в практику в государственном учреждении «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова».

Социальная значимость диссертации в расширении показаний к применению высокотехнологичной методики – интракраниальной СРХ – у пациентов с МПГМ, что приводит к увеличению продолжительности и улучшению качества жизни этих пациентов.

Экономическая значимость результатов диссертации состоит в том, что, применение в рутинной практике разработанного метода, а также широкое использование классической СРХ позволит сократить сроки лучевого лечения пациентов с МПГМ и снизить финансовые затраты в связи с лечением пациентов в амбулаторных условиях.

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

Опубликованность результатов диссертации в научной печати достаточна. По теме диссертации опубликовано 5 статей в рецензируемых журналах, включенных в перечень ВАК, 7 тезисов докладов научных конференций. Утверждена в МЗ РБ инструкция по применению № 004-0122 от 16.06.2022. Общий объем опубликованных статей – 2,3 авторских листа.

Результаты исследования доложены соискателем и обсуждены на научных съездах и конференциях Республики Беларусь и стран СНГ. Таким образом, требования по полноте изложения в опубликованных работах положений, выносимых на защиту, и результатов исследования выполнены полностью.

## **Соответствие оформления диссертации требованиям ВАК**

Диссертационная работа О.А. Гиземовой структурирована и оформлена в соответствии с требованиями, предъявляемыми ВАК Республики Беларусь.

Работа изложена на 86 страницах машинописного текста. Состоит из введения, общей характеристики работы, обзора литературы, результатов собственных исследований, изложенных в 3 главах, заключения и списка использованных источников, включающего 218 литературных источников, 13 публикаций соискателя.

Работа содержит 7 таблиц, иллюстрирована 30 рисунками.

Объем диссертации, шрифт, поля, интервалы, структура и заголовки рисунков и таблиц, список литературы соответствуют правилам оформления диссертации.

Общая характеристика работы и заключение, приводимые в автореферате, дословно воспроизводят соответствующие разделы диссертации.

Автореферат полностью соответствует содержанию диссертации и отражает ее основные результаты и положения, выносимые на защиту.

Диссертация О.А. Гиземовой представляет собой оригинальное научное исследование, которое может быть полезным для научных работников, радиационных онкологов и медицинских физиков, нейрохирургов.

Принципиальных замечаний и вопросов по представленной диссертации нет.

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

Диссертационная работа О.А. Гиземовой самостоятельно выполненный научный труд. Автором сформирована электронная база данных, оформлен и написан текст диссертации, сформулированы выводы и рекомендации. Личный вклад также состоит в выполнении в качестве радиационного онколога большей части процедур и курации пациентов. Самостоятельно и в соавторстве подготовлено 13 публикаций, в том числе 1 инструкция по применению. Результаты исследования доложены соискателем на республиканских и международных конференциях и конгрессах.

Проведенные О.А. Гиземовой исследования по своему объему достаточны для получения достоверной научной информации, выводы диссертации сделаны на основании достаточного фактического материала.

Анализ диссертационной работы, полученных результатов, оценка личного вклада соискателя, объема и содержания научных публикаций, свидетельствует о том, что научная квалификация соискателя Гиземовой Ольги Анатольевны соответствует искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертация О.А. Гиземовой «Адаптивная стереотаксическая радиохирургия у пациентов с метастатическим поражением головного мозга» является законченным, самостоятельно выполненным, квалификационным научным исследованием. Новые, научно-обоснованные результаты диссертации способствуют решению важной задачи – повышению эффективности лечения пациентов с метастатическим поражением головного мозга. Работа по своей актуальности, научной и практической значимости соответствует установленным требованиям ВАК Республики Беларусь о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий, предъявляемым к диссертационным исследованиям на соискание ученых степеней кандидата медицинских наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени по специальности 14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия.

Ученая степень кандидата медицинских наук может быть присуждена О.А.Гиземовой за:

– анализ результатов интракраниальной радиохирургии в самостоятельном варианте в ретроспективном исследовании (медиана общей выживаемости составила 12,2 месяца, 1-годичная, 2-летняя и 3-летняя выживаемость –  $51,1 \pm 3,5\%$ ,  $30,3 \pm 3,6\%$  и  $25,9 \pm 3,9\%$  соответственно), и определение факторов, ассоциированных с показателями общей выживаемости: первичный очаг, число метастазов при первом сеансе СРХ, факт проведения повторных сеансов СРХ.

– доказательство целесообразности повторных сеансов СРХ при интракраниальном прогрессировании, приводящих к продлению жизни пациентов: в случаях проведения одного сеанса СРХ медиана ОВ, 1-годичная и 3-летняя выживаемость составили, соответственно, 9,8 месяца,  $41,1 \pm 4,1\%$  и  $20,1 \pm 4,0\%$ ; 2 сеансов – 19,7 месяца,  $71,2 \pm 7,4\%$  и  $37,9 \pm 9,3\%$ , соответственно; трех и более сеансов СРХ – медиана ОВ не достигнута, 1-годичная и 3-летняя выживаемость –  $94,7 \pm 5,1\%$  и  $55,7 \pm 15,5\%$ , соответственно, ( $p < 0,001$ ).

– разработку метода адаптивной СРХ при крупных (более 2 см в максимальном диаметре) интракраниальных метастазах,



продемонстрировавшего высокий уровень локального контроля (показатель 1-годовой и 3-летней кумулятивной инцидентности локальных рецидивов составил, соответственно, 24,4% и 43,3%) и позволившего увеличить показатели ОВ пациентов при применении данного метода в сравнении со стандартным ОВГМ: медианы с 5,5 месяца до 10,1 месяца, 1-годовой и 2-летней ОВ с  $14,0 \pm 4,9\%$  и  $6,0 \pm 3,6\%$  до  $44,3 \pm 8,0\%$  и  $37,2 \pm 8,2\%$  соответственно ( $p < 0,001$ ).

– доказательство возможности проведения реоблучения с использованием СРХ при условии удовлетворительного состояния пациента и наличии резервов для системной терапии экстракраниальных метастазов с МПГМ после ранее проведенного ОВГМ, позволяющего достигнуть удовлетворительных отдаленных результатов: медиана ОВ – 13,0 месяцев, 1-годовая, 2-летняя и 3-летняя выживаемость –  $51,6 \pm 5,3\%$ ,  $22,5 \pm 4,6\%$  и  $7,4 \pm 5,8\%$ , соответственно, при этом частота развития поздней токсичности III степени составила 10,4%.

доктор медицинских наук, профессор,  
главный научный сотрудник  
лаборатории фотодинамической терапии и  
гипертермии с группой химиотерапии  
РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова

Н.Е. Конопля



06.02.2023 Поцукан отзыв официального  
опinionа д.м.н., проф. Коноплеи Н.Е.  
Учленский секретарь *С.А.* - Н.А. Архипович

06.02.2023 с отзывом от кабинета  
*П.А. Гашков* (П.А. Гашков)