

## **ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА**

доктора медицинских наук, доцента, профессора кафедры онкологии государственного учреждения образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования» Пархоменко Ларисы Борисовны

на диссертационную работу Гиземовой Ольги Анатольевны

**«Адаптивная стереотаксическая радиохирургия 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**

Диссертация О.А. Гиземовой «Адаптивная стереотаксическая радиохирургия у пациентов с метастатическим поражением головного мозга» соответствует специальности 14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия и отрасли науки – медицинские.

### **Актуальность темы диссертации**

Метастатическое поражение головного мозга (МПГМ) представляет собой серьезную проблему у пациентов со злокачественными новообразованиями, являясь одной из основных причин смерти.

Стереотаксические методы лучевого лечения занимают значительное место в лечении пациентов с онкологической патологией. Стереотаксическая радиохирургия (СРХ) в классическом варианте заключается в высокоточной доставке большой дозы излучения к мишени за одну фракцию и характеризуется резким градиентом дозы на границе облучаемого объема. Такое облучение высокоэффективно не только при радиочувствительных, но и при радиорезистентных опухолях в силу радиобиологических изменений, происходящих при подведении высоких доз. Особенно ярко это проявляется при дозах  $\geq 10$  Гр, когда происходит не только повреждение ДНК опухолевых

клеток, но и интенсивное воздействие на эндотелий микрососудов опухоли, а также активация противоопухолевого иммунного ответа.

Облучение на «Гамма-ноже» является «золотым» стандартом интракраниальной радиохирургии, обеспечивающим прецизионную точность с минимальным воздействием на нормальные ткани. В связи с этим радиохирургическое лечение на «Гамма-ноже» широко применяется при метастатическом поражении головного мозга и становится в современных условиях приоритетным направлением в лечении пациентов с церебральными метастазами различной гистологической структуры.

Применение СРХ при МПГМ позволяет во многих случаях избежать облучения всего головного мозга (ОВГМ) или максимально отсрочить его. Это является важным фактом с точки зрения сохранения качества жизни пациентов благодаря низкому риску развития нейрокогнитивных расстройств после проведения СРХ. К тому же ОВГМ, являющееся стандартом лечения данной группы пациентов на протяжении многих десятилетий, не может обеспечить достаточный уровень локального контроля, и частота рецидивов, по некоторым данным, достигает 80–100% уже в первый год после такого лечения. СРХ является эффективным методом воздействия при очагах до 2 см в максимальном диаметре, 1-годовой локальный контроль составляет не менее 85%. Однако при более крупных опухолевых очагах уровень локального контроля снижается, а риск тяжелой нейротоксичности возрастает, что ограничивает показания к применению СРХ, и при метастазах более 3 см в максимальном диаметре однофракционная СРХ практически не применяется. В то же время хирургическое удаление метастазов далеко не всегда возможно, так как хирургическое вмешательство может быть связано с высоким риском инвалидизации либо противопоказано из-за сопутствующей патологии.

Основной задачей диссертационной работы является разработка метода лучевого лечения крупных (2–5 см в максимальном диаметре) нерезектабельных метастазов, позволяющего избежать ОВГМ и достигнуть приемлемых показателей локального контроля и общей выживаемости при

невысокой токсичности. Широко применяемая в настоящее время линейно-квадратичная модель не позволяет в достаточной мере оценить биологические эффекты высоких доз ионизирующего излучения, так как не учитывает ни воздействие на эндотелий опухолевых сосудов, ни иммунный ответ. Однако для сравнения режимов фракционирования с высокими разовыми дозами может быть использована биологически эффективная доза (BED), что и было сделано при разработке метода адаптивной СРХ. Определяющим фактором в выборе дозы и режима фракционирования при планировании радиохирургии являлся объем опухоли, а адаптация плана осуществлялась на основании оценки показателя (V12) – объема здоровых тканей, облученных дозой 12 Гр. В задачи исследования входили: оценка переносимости разработанного метода (частоты развития ранних и поздних лучевых осложнений) и изучение отдаленных результатов лечения по показателю общей выживаемости после адаптивной СРХ по сравнению со стандартным облучением всего головного мозга.

Некоторые исследования показывают, что кандидатами для СРХ могут являться пациенты не только с ограниченным, но и с множественным метастатическим поражением при удовлетворительном общем статусе и контролируемом экстракраниальном процессе. Кроме того, возможно проведение повторных сеансов СРХ при интракраниальном прогрессировании, однако целесообразность их в настоящее время является предметом дискуссий.

В связи с этим автором была поставлена задача в ретроспективном исследовании оценить выживаемость пациентов, страдающих метастатическим поражением головного мозга, после стереотаксической радиохирургии с применением радиотерапевтического комплекса «Гамма-нож» и определить факторы, влияющие на отдаленные результаты лечения.

Важной и своевременной задачей является разработка метода адаптивной СРХ у неоперабельных пациентов с метастазами в головном мозге больших размеров (2–5 см в максимальном диаметре).

Несмотря на развитие стереотаксических методов, ОВГМ по-прежнему в некоторых случаях применяется при МПГМ. Боязнь постлучевых осложнений

зачастую приводит к тому, что даже компенсированным пациентам при интракраниальном прогрессировании после ранее проведенного ОБГМ назначается лишь симптоматическое лечение. Поэтому актуальной явилась одна из задач диссертационного исследования: оценить переносимость и отдаленные результаты реоблучения с использованием стереотаксической радиохирургии с редукцией дозы излучения у пациентов с интракраниальным прогрессированием, ранее получившим облучение всего головного мозга по поводу его метастатического поражения.

Учитывая вышеизложенное, можно утверждать, что цель исследования – повысить эффективность лечения неоперабельных пациентов с метастатическим поражением головного мозга, в том числе после проведенного ранее облучения всего головного мозга, путем использования радиохирургии с применением радиотерапевтического комплекса «Гамма-нож» – является актуальной и представляет как научный, так и практический интерес.

Поставленные задачи согласуются с названием диссертации и целью исследования.

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

На основании выполненных исследований автором были сформулированы научные положения, новизна которых состоит в следующем:

– Впервые в Республике Беларусь оценены отдаленные результаты радиохирургического лечения пациентов с МПГМ и выявлены факторы, ассоциированные с показателями ОВ у пациентов с удовлетворительным общим статусом и возможностью контроля при наличии экстракраниального опухолевого процесса.

– Продемонстрирована целесообразность проведения повторных сеансов СРХ при интракраниальном прогрессировании, позволяющих значительно продлить жизнь пациентам, в том числе и после ранее проведенного ОБГМ.

– Доказана эффективность метода адаптивной СРХ, применяемого в соответствии с разработанной схемой фракционирования; показано статистически значимое увеличение показателей ОВ при использовании данного метода в сравнении с ОВГМ.

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

Основные научные результаты диссертации получены в проспективном клиническом исследовании, а также с использованием ретроспективного анализа данных.

Исследование выполнено на репрезентативном материале с достаточным количеством клинических наблюдений – 439 пациентов с метастатическим поражением головного мозга. Методология проведенного исследования обоснована и адекватна поставленным задачам и цели. Статистический анализ проведен современными методами обработки информации при проведении медико-биологических исследований. Необходимо подчеркнуть, что автор получила статистически значимые различия по анализируемым критериям выживаемости, что наглядно подчеркивает достоверность полученных результатов исследования и сформулированных на их основе выводов и практических рекомендаций.

Полученные результаты достоверны и убедительны. Сформулированные выводы обоснованы, логично вытекают из содержания работы и в полной мере отражены в научных положениях, выносимых на защиту.

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

Научная и практическая значимость работы состоит в том, что:

– Результаты, полученные в диссертационной работе, являются новыми, расширяют возможности специалистов при выборе подхода к лечению пациентов с метастатическим поражением головного мозга.

– Данные, полученные в ретроспективном исследовании, показывают реальную возможность неоднократного применения СРХ в случае интракраниального прогрессирования и возможность реоблучения с редукцией дозы после ОБГМ.

– Важное научное и практическое значение имеет радиобиологическое обоснование и разработка метода адаптивной СРХ, продемонстрировавшего эффективность в лечении крупных нерезектабельных метастазов в головном мозге.

– Полученные в проспективном исследовании данные об отдаленных результатах адаптивной СРХ позволили не только представить и проанализировать возможности современных методов лучевой терапии, но и определить группу пациентов, у которых применение адаптивной СРХ позволяет статистически значимо повысить показатели ОБ.

Высокая социальная значимость проведенного исследования заключается в повышении выживаемости пациентов, в том числе лиц трудоспособного возраста, а также сохранении качества жизни этих пациентов.

Экономическая значимость диссертационной работы заключается в том, что разработанный метод адаптивной СРХ позволяет сократить общее время лечения в сравнении с ОБГМ и проводить его в амбулаторных условиях, а также уменьшить затраты на лечение рецидивов после облучения благодаря улучшению локального контроля.

Таким образом, диссертационная работа О.А. Гиземовой «Адаптивная стереотаксическая радиохирургия у пациентов с метастатическим поражением головного мозга» с экономической выгодой и социальной значимостью эффективно решает научную и практическую задачу, касающуюся проблемы лечения пациентов, страдающих МПГМ.

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

Требования по полноте изложения в опубликованных работах научных результатов и положений, выносимых на защиту, выполнены. По теме диссертационного исследования опубликовано 13 научных работ: 5 статей в рецензируемых журналах, 7 тезисов докладов научных конференций, 1 инструкция по применению, утвержденная Министерством здравоохранения Республики Беларусь.

Всего имеется 5 публикаций по теме диссертации, соответствующих пункту 19 Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий в Республике Беларусь. Общий объем опубликованных статей составляет 2,3 авторских листа.

Результаты диссертационного исследования также достаточно широко представлены на научных конференциях и съездах на республиканском уровне и в странах СНГ (всего 8 докладов).

## **Соответствие оформления диссертации требованиям ВАК**

Рукопись диссертации оформлена в соответствии с п. 20, 21 Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий (Указ Президента Республики Беларусь от 17.11.2004 г. № 560) и 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).

Диссертация изложена на 86 страницах, включает введение, общую характеристику работы, аналитический обзор литературы, материала и методов исследования, результатов собственных исследований, изложенных в трех главах, заключения, а также списка использованных источников. Заключение состоит из выводов и рекомендаций по практическому использованию результатов, которые соответствуют цели и задачам исследования и полностью отражают результаты проведенной научной работы. Библиографический список включает 218 наименований. Список публикаций соискателя ученой

степени содержит 13 работ. Два приложения включают копии инструкции по применению и акта внедрения результатов диссертационного исследования.

Методология проведенного соискателем диссертационного исследования обоснована, все расчеты проводились современными методами статистического анализа с использованием компьютерных статистических программ. Для оценки выживаемости использовался метод Каплан-Мейера.

Диссертация изложена хорошим литературным языком, достаточно иллюстрирована рисунками и таблицами.

Автореферат полностью отражает содержание работы, его разделы «Общая характеристика» и «Заключение» дословно воспроизводят аналогичные разделы диссертации.

Принципиальных замечаний по представленной диссертации нет.

Тем не менее, имеется вопрос к соискателю:

Как вы считаете, учитывая, что в РБ имеется только один аппарат «Гамма-нож», возможно ли применение методики адаптивной СРХ или реоблучения с редукцией дозы после облучения всего головного мозга на линейных ускорителях с возможностью стереотаксического облучения?

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

Представленная диссертационная работа О.А. Гиземовой является самостоятельно выполненным научным трудом, что подтверждается весомым личным вкладом при выполнении работы. Автором изучена и проанализирована отечественная и зарубежная литература по теме диссертационного исследования, проведен патентный поиск, написан обзор литературы. Автор принимала участие в обосновании темы исследования, определении цели и задачи, разработке методов и способов решения поставленных задач, организации исследования, отборе пациентов. Диссертант проводила СРХ пациентам, вела медицинскую документацию, создала электронные базы данных, выполнила статистическую обработку результатов



исследования, оформила результаты исследования для опубликования их в научных статьях. На основании полученных результатов сформулировала выводы и практические рекомендации. Является автором инструкции по применению, утвержденной Министерством здравоохранения Республики Беларусь, которая внедрена в РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова. Всесторонний и глубокий анализ выполненного исследования, грамотная статистическая обработка, логичность полученных в диссертации выводов свидетельствуют о достаточной научной квалификации автора диссертационной работы

Таким образом, научная квалификация соискателя соответствует степени кандидата медицинских наук, на которую она претендует, что подтверждается достаточным количеством научных публикаций и выступлений с докладами по теме диссертации на научных форумах, использованием современных методов исследования и высоким качеством проведенной работы.

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Диссертация Ольги Анатольевны Гиземовой «Адаптивная стереотаксическая радиохирургия у пациентов с метастатическим поражением головного мозга» является завершенной, самостоятельно выполненной научно-исследовательской работой, посвященной актуальной проблеме современной онкологии, а именно повышению эффективности лечения пациентов с метастатическим поражением головного мозга и содержит новые научные результаты. 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».

Диссертационная работа соответствует специальности 14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия.

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

1. Анализ отдаленных результатов однофракционной радиохирургии (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) с определением факторов, влияющих на показатели общей выживаемости, таких как первичный очаг, число метастазов при первом сеансе СРХ, факт проведения повторных сеансов СРХ.

2. Радиобиологическое обоснование и разработку метода адаптивной СРХ при крупных (2–5 см в максимальном диаметре и объемом 4–50 см<sup>3</sup>) интракраниальных метастазах у неоперабельных пациентов.

3. Доказательство статистически значимого увеличения показателей ОВ пациентов при применении данного метода в сравнении со стандартным ОВГМ – медианы с 5,5 месяца до 10,1 месяца, 1-годичной 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 ( $p < 0,001$ )

4. Доказательство целесообразности проведения СРХ с редукцией дозы излучения при интракраниальном прогрессировании у пациентов с МПГМ после ранее проведенного ОВГМ: медиана ОВ – 13,0 месяцев, 1-годичная, 2-летняя и 3-летняя выживаемость –  $51,6 \pm 5,3\%$ ,  $22,5 \pm 4,6\%$  и  $7,4 \pm 5,8\%$  соответственно.

Профессор кафедры онкологии

Государственного учреждения образования

«Белорусская медицинская академия

последипломного образования»,

доктор медицинских наук, доцент



Л.В. Цархоменко

07.02.2023 Полагаясь на отзыв официального  
онкологического д.м.н., профессора Цархоменко Л.В.  
Учредитель секретариат ОУ – К.А. Аршилова

07.02.2023 с отзывом ознакомлена