

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

на диссертационную работу

Крживицкого Павла Ивановича

«Клиническая роль ОФЭКТ-КТ в оценке распространенности опухолевого процесса у больных злокачественными новообразованиями различных локализаций»,
представленную к защите на соискание степени доктора медицинских наук по специальностям: 3.1.6. Онкология, лучевая терапия и 3.1.25. Лучевая диагностика

Актуальность темы диссертационного исследования, связь ее с планами развития медицинской науки и здравоохранения

По данным статистики злокачественные новообразования являются второй по частоте причиной смертности среди населения Российской Федерации после сердечно-сосудистых заболеваний. Успехи противоопухолевого лечения и определение оптимальной тактики лечения больных со злокачественными опухолями зависят от точности стадирования заболевания, т.к. лечение пациентов с диссеминированным и локализованным опухолевым процессом принципиально отличаются. С другой стороны, у пациентов с локализованными формами злокачественных новообразований, определение топографии опухолевых изменений оказывает существенное влияние на характер планируемой противоопухолевой терапии.

Диссертационная работа Павла Ивановича Крживицкого посвящена широкому кругу вопросов, связанных с использованием современного гибридного радионуклидного метода исследования (ОФЭКТ-КТ) для определения степени распространенности злокачественных новообразований различной локализации (рака молочной железы, предстательной железы, рака легкого и др.). В работе изучена роль и значение ОФЭКТ-КТ с различными радиофармпрепаратами (РФП) при установлении степени распространенности рака молочной железы, определении топографии сигнальных лимфатических узлов, при оценке состояния скелета, а также установлено значение полученной информации для планирования лучевой терапии.

Рак молочной железы является самым частым злокачественным новообразованием у женщин. Известно, что точное определение степени распространенности процесса, в первую очередь, своевременное выявление поражения регионарных лимфатических узлов оказывает существенное влияние на выбор лечебной тактики. Известно, что наличие метастатических изменений в регионарных лимфоузлах рассматривается в качестве важного фактора, свидетельствующего о необходимости проведения неоадьювантной или адьювантной лекарственной терапии, а также влияет на объем послеоперационной лучевой терапии. Кроме того, как показывают исследования последних десятилетий, наличие инструментальных

признаков метастатического поражения регионарных лимфоузлов оказывают существенное влияние на объем хирургического вмешательства у больных раком молочной железы.

К сожалению, информативность инструментальных методов диагностики поражения регионарных лимфоузлов (УЗИ, МРТ, КТ), основанных на выявлении анатомических изменений, вызванных опухолевым процессом, у больных раком молочной железы не превышает 65-75%. Накопленный опыт использования функциональных (радионуклидных) методов визуализации патологических процессов у больных раком молочной железы с помощью туморотропного препарата ^{99m}Tc -метокси-изобутил-изонитрил (^{99m}Tc -MIBI, ^{99m}Tc -технетрил) или меченой глюкозы подтвердили их высокую эффективность в выявлении первичной опухоли, но эти методы оказались недостаточно информативными при установлении метастатических изменений в регионарных лимфоузлах. Можно предположить, что сочетание анатомических методов диагностики с радионуклидной визуализацией опухоли с помощью туморотропных радиофармпрепаратов может оказаться значительно более информативным методом, чем каждый из указанных по отдельности. Несомненно, изучение возможностей ОФЭКТ-КТ диагностики при определении степени распространенности рака молочной железы является очень перспективной и актуальной задачей. Решение этой проблемы может внести значительный вклад и в решение вопросов оптимизации объемов планируемой лучевой терапии у больных раком молочной железы.

Биопсия сигнальных лимфатических узлов получила широкое распространение в качестве метода диагностики поражения лимфатической системы у больных ранним раком молочной железы. Вместе с тем широкое внедрение этого метода в повседневную клиническую практику существенно изменило подходы к выбору тактики хирургического и лучевого лечения. В частности, у больных с поражением 1-2 сигнальных лимфатических узлов наметилась отчетливая тенденция к отказу от стандартной лимфаденэктомии в пользу послеоперационной лучевой терапии, включающую в себя облучение зон регионарного лимфооттока. В этой связи исследование диссертантом топографии сигнальных лимфоузлов с помощью ОФЭКТ-КТ визуализации представляет несомненное научное и практическое значение.

Комбинация антиандрогенной и сочетанной лучевой терапии является одним из наиболее эффективных вариантов лечения больных раком предстательной железы высокого и крайне высокого риска рецидива. В последние годы получены доказательства того, что облучение тазовых лимфоузлов является обязательным компонентом лечебной программы, так как обеспечивает достоверное увеличение показателей безрецидивной выживаемости. Вместе с тем вопрос об определении стандартных границ радиационных полей при облучении лимфоколлекторов таза остается до конца не решенным. Изучение путей лимфооттока от предстательной железы является важным этапом на пути стандартизации объемов облучения у

больных раком предстательной железы. По этой причине изучение топографии сигнальных лимфоузлов у этой категории больных имеет несомненную актуальность, большое научное и практическое значение.

Поражение скелета является частым проявлением генерализации опухолевого процесса при злокачественных новообразованиях самых различных локализаций. До сих пор остеосцинтиграфия рассматривается в качестве наиболее распространенного метода диагностики метастатического поражения скелета и, согласно современным клиническим рекомендациям, входит в число обязательных методов первичного обследования больных со злокачественными новообразованиями различных локализаций. Известно, что остеосцинтиграфия является простым и доступным методом диагностики, но обладает рядом существенных недостатков, таких как: невысокая чувствительность в диагностике остеолитических метастатических изменений, низкая специфичность у пожилых больных на фоне выраженных дегенеративно-дистрофических заболеваний скелета. Рядом исследователей высказывается предположение, что сочетание остеосцинтиграфии и анатомических методов визуализации скелета может существенно повысить диагностические возможности. В этом смысле применение гибридного метода ОФЭКТ-КТ представляется чрезвычайно перспективным. Однако, клинические возможности ОФЭКТ-КТ остаются пока мало изученными, а поэтому четкие алгоритмы его использования в повседневной клинической практике не разработаны.

Таким образом, работа П.И. Крживицкого, посвященная изучению роли ОФЭКТ-КТ в оценке распространенности опухолевого процесса и определении тактики противоопухолевого лечения у больных злокачественными новообразованиями различных локализаций, отражает актуальные направления научных и практических исследований в современной онкологии и ядерной медицине.

Научная новизна исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

В диссертационной работе Павла Ивановича Крживицкого рассмотрена актуальная научная проблема использования методов ОФЭКТ-КТ диагностики в оценке распространенности опухолевого процесса и определении тактики противоопухолевой терапии у больных злокачественными новообразованиями различных локализаций.

Автор на основании анализа большого клинического материала (791 пациент) установил высокую информативность ОФЭКТ-КТ исследования с радиофармпрепаратом ^{99m}Tc -технетрил в диагностике метастатического поражения регионарных лимфатических узлов, превышающую информативность методов ОФЭКТ и КТ, выполненных отдельно. В работе детально описана

ОФЭКТ-КТ семиотика поражения регионарных лимфатических узлов, создана модель для оценки риска их множественного поражения и предложен алгоритм использования полученных ОФЭКТ-КТ данных для определения тактики противоопухолевой терапии.

Кроме того, П.И. Крживицкий с помощью ОФЭКТ-КТ визуализации сигнальных лимфатических узлов у больных раком молочной железы изучил локализацию указанных лимфоузлов в подмышечной области, включая расположение на грудной стенке и в парастернальной области. Созданная на основе ОФЭКТ-КТ с РФП «99mTc-Технетрил» комплексная модель оценки риска множественного (>2) метастатического поражения подмышечных лимфатических узлов у больных РМЖ, позволяет исключить их множественное поражение с вероятностью 98,9%, что важно для определения тактики лечения.

Особую ценность для практической работы представляет то, что автор показал значение полученной информации для планирования послеоперационной лучевой терапии, а также предложил алгоритм дезэскалации хирургического лечения больных раком молочной железы. Впервые на основе ОФЭКТ-КТ данных предложен обоснованный алгоритм отбора больных для проведения органосохраняющего лечения раннего РМЖ с применением постоперационной дистанционной лучевой терапии без оперативного вмешательства на аксиллярной области.

Необходимо отметить, что автором разработан способ биопсии сигнальных лимфоузлов с использованием технологии ОФЭКТ-КТ, подтвержденный патентом РФ (патент на изобретение №2549488 от 30.03.2015 «Способ биопсии сигнального лимфоузла у больных раком молочной железы»).

Кроме этого, изучены особенности визуализации и расположения сигнальных лимфатических узлов в зависимости от использования различных отечественных РФП («99mTc-Технетрил», «99mTc-Технефит», «99mTcАлотех», «99mTc-Нанотех» и «99mTc-Пирфотех»).

В представленной научной работе тщательно изучен вопрос об особенностях лимфооттока у больных раком предстательной железы. В частности, полученные данные о топографии сигнальных лимфоузлов продемонстрировали необходимость индивидуального подхода к определению границ радиационных полей, которые в 13% случаев не соответствовали границам стандартных радиационных полей. Результаты ОФЭКТ-КТ визуализации сигнальных лимфоузлов у больных раком предстательной железы также легли в основу изобретения, подтвержденного патентом РФ (№2564965 от 10.09.2015: «Способ диагностики поражения регионарных лимфоузлов у больных раком предстательной железы»).

Проведенный сравнительный анализ результатов остеосцинтиграфии и ОФЭКТ-КТ визуализации скелета убедительно продемонстрировал клиническое значение метода гибридной визуализации в диагностике костных метастазов. Автором показаны достоверные

преимущества использования ОФЭКТ-КТ в диагностике метастатического поражения скелета по сравнению с остеосцинтиграфией как с точки зрения повышения чувствительности метода, так и с точки зрения увеличения специфичности диагностических заключений.

Выявлено, что ОФЭКТ-КТ исследование с РФП «^{99m}Tc-Пирфотех» позволяет оценить состояние скелета более точно, чем ОСГ в режиме «Whole-body», изменяя трактовку ее результатов в 37,5% случаев. С научной и практической стороны также большой интерес представляют описанные автором проанализированные группы больных, которые отражают основные сценарии использования ОФЭКТ-КТ скелета в онкологии.

На основании полученных результатов автор предложил диагностические и терапевтические алгоритмы применения ОФЭКТ-КТ в онкологии при злокачественных новообразованиях различных локализаций.

Степень обоснованности и достоверности положений, выводов, заключений диссертации и рекомендаций

Диссертационная работа основана на данных, являющихся результатом анализа значительного объема доклинических и клинических исследований, выполненных на современном методологическом уровне. Обоснованность и достоверность полученных результатов подтверждается применением стандартных статистических критериев, учитывающих тип распределения данных. Положения, выносимые на защиту, выводы и рекомендации, содержащиеся в диссертации, аргументированы и достоверны, выводы являются логическим следствием полученных результатов.

Достоверность полученных данных обусловлена: репрезентативным объемом изученного клинического материала, включающего результаты обследования 791 онкологического пациента, сопоставлением с результатами гистологических исследований, применением технологичных методов диагностики и лечения, использованием корректных современных методов статистического анализа

Результаты диссертационной работы в полном объеме представлены на российских и международных конференциях и симпозиумах. Материалы диссертационного исследования достаточно широко освещены в научной печати. По теме диссертации опубликовано 30 печатных работ, в том числе 11 статей в журналах, рекомендованных ВАК РФ и 5 иностранных статей индексируемых в Web on Science и Scopus, получено 2 патента на изобретение.

Структура и объем диссертации

Диссертация Крживицкого Павла Ивановича построена классическим образом и включает традиционные разделы: «Введение», «Обзор литературы», «Материал и методы

исследования», «Результаты исследования и их обсуждение», «Заключение», «Выводы», «Практические рекомендации», «Список условных сокращений» и «Список литературы». Научная работа изложена на 234 страницах машинописного текста. Работа иллюстрирована 56 рисунками и 47 таблицами. Список литературы содержит 350 источников, из которых 71 – отечественных авторов и 279 - зарубежных.

Во «Введении» приведены сведения об актуальности данного исследования, сформулированы его цель и задачи, подчеркнута научная новизна, теоретическая и практическая значимость, вынесены основные положения диссертаций.

В главе «Обзор литературы» автор характеризует состояние исследуемой проблемы в мировой практике и подводит к необходимости поиска новых путей для решения существующих клинических задач. Подробно освещены вопросы оценки степени распространённости заболевания у больных с различными злокачественными новообразованиями с позиции современных возможностей лучевых и радионуклидных методов исследования.

Внимательно и скрупулёзно рассмотрена проблема радионуклидной визуализации метастазов рака молочной железы в лимфатических узлах методами скинтиграфии, позитронно-эмиссионной томографии и однофотонной эмиссионной компьютерной томографии. Очень подробно описаны возможности использования различных существующих гамма-излучающих радиофармацевтических препаратов для определения сигнальных лимфатических узлов у больных раком молочной и предстательной железы, выявления метастазов в скелете.

В главе «Материал и методы исследования» проводится подробное описание включённых в исследование и тщательно изученных пяти групп онкологических больных. Также подробно описаны методики выполнения ОФЭКТ-КТ исследований с различными РФП. Описаны критерии включения и исключения пациентов в исследование, клинко-морфологические и молекулярные характеристики первичных злокачественных новообразований. Указаны границы стандартных и расширенных тангенциальных радиационных полей при облучении рака молочной железы.

В главе «Результаты исследования и их обсуждение» приводятся собственные результаты проведенных исследований по использованию ОФЭКТ-КТ в оценке распространённости опухолевого процесса, а также возможному применению полученных данных для оптимизации лучевой терапии у больных раком молочной и предстательной железы. Крживицкий П.И. показывает, что полученные результаты информативности ОФЭКТ-КТ в диагностике множественного метастатического поражения подмышечных лимфатических узлов превышают возможности методов КТ и ОФЭКТ. Причем, разработанная автором модель

оценки риска множественного поражения подмышечных лимфатических узлов у больных в ретроспективной группе подтвердила свою эффективность при проспективном исследовании, что представляет несомненную практическую ценность.

Большой раздел работы посвящен исследованиям особенностей визуализации сигнальных лимфатических узлов у больных раком молочной железы с различными отечественными лимфотропными РФП. В работе продемонстрирована эффективность применения этих РФП у онкологических больных. Автором проведена тщательная оценка локализации выявленных сигнальных лимфатических узлов с РФП «^{99m}Технефит» относительно стандартных и расширенных радиационных полей, используемых при облучении у этой категории пациентов. Проанализированы полученные суммарные очаговые дозы на эти группы сигнальных лимфатических узлов.

В продолжении главы проводится описание результатов исследования по изучению диагностической эффективности ОФЭКТ-КТ с остеотропным РФП для визуализации метастатических очагов в скелете. Автором продемонстрированы существенные преимущества использования метода ОФЭКТ-КТ, по сравнению с классической остеосцинтиграфией, которые особенно значимы в группе пациентов, имеющих скнтиграфические данные о подозрении на поражение.

С помощью ОФЭКТ-КТ с отечественным РФП «^{99m}Технефит» показана возможность визуализации путей лимфооттока и сигнальных лимфатических узлов у больных раком предстательной железы, изучена их локализация относительно объемов стандартных полей облучения лимфоузлов таза.

Эта глава также посвящена обсуждению полученных результатов, на основе которых создан «пилотный» алгоритм выбора лечебной тактики у больных ранним раком молочной железы, получившим органосохраняющее лечение с последующим применением персонафицированной постоперационной лучевой терапии на основе выявленной локализации сигнальных лимфатических узлов.

В главе «Заключение» представлена и охарактеризована выполненная работа на всех этапах ее проведения. Автором сформулированы 10 выводов - обоснованных, включающих основные результаты исследования, теоретическое и практическое значение и соответствующих поставленным целям и задачам исследования. Крживицким П.И. сформулировано 7 важных с клинической точки зрения практических рекомендаций. В автореферате представлен основной материал диссертации соответственно с действующими требованиями.

Несомненно, важен личный вклад автора в проведенное исследование. Крживицким Павлом Ивановичем самостоятельно проведен анализ научной литературы по теме

диссертации, разработан дизайн и определена методология исследования. Им лично выполнено большинство ОФЭКТ-КТ исследований, включая приготовление РФП, проведена обработка и проанализированы все изображения. Совместно с радиотерапевтами и онкологами автором изучено значение полученных данных при планировании лучевой терапии и разработан алгоритм выбора лечебной тактики у больных РМЖ, лично внедрена в работу отделения радионуклидной диагностики созданная модель оценки регионарных ЛУ. С участием автора составлена программа статистической обработки полученных данных. Автором лично проведен анализ полученных результатов, лично написаны все главы диссертационной работы, сформулированы выводы и даны практические рекомендации

Замечания

Представленная к защите Крживицким Павлом Ивановичем диссертация написана хорошим литературным языком, с минимальным числом стилистических ошибок. Принципиальных замечаний по рецензируемой работе нет.

Значимость для медицинской науки и практики полученных в диссертации результатов

Полученные в работе результаты представляют несомненный интерес для практической медицины и науки. Полученные данные могут быть использованы для повышения эффективности оценки степени распространенности опухолевого процесса у больных с различными злокачественными новообразованиями и оптимизации лечебных подходов. Результаты, представленные в работе, безусловно окажут неоценимую помощь практикующим врачам-радиотерапевтам при выборе объемов облучения у больных раком молочной и предстательной железы. Несомненно, представленная диссертационная работа является актуальной и обладает научной новизной и значимостью.

Внедрение результатов исследования

Научные положения и практические рекомендации, сформулированные в диссертации, используются в повседневной клинической работе отделений радионуклидной диагностики, радиотерапии, онкомаммологии, а также на циклах повышения квалификации радиологов, онкологов и радиотерапевтов в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Петрова» и отделении радионуклидной диагностики ФГБУ «НИИ онкологии Томский НИМЦ». Научно-практические положения диссертации используются на циклах повышения квалификации радиологов, онкологов и радиотерапевтов по теме «Биопсия сигнальных лимфатических узлов при РМЖ»,

проводимых в системе НМО на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России.

Заключение

Диссертационная работа Крживицкого Павла Ивановича «Клиническая роль ОФЭКТ-КТ в оценке распространенности опухолевого процесса у больных злокачественными новообразованиями различных локализаций», представленная к защите на соискание степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.6. Онкология, лучевая терапия; 3.3.25. Лучевая диагностика, является законченной, самостоятельной научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная научная проблема - оценка степени распространенности опухолевого процесса с помощью гибридного метода исследования ОФЭКТ-КТ и оптимизация лечебного воздействия на основе индивидуально выявленных особенностей лимфооттока.

Работа выполнена с использованием современных методов на высоком научном уровне, а её результаты представляют ценность как для науки, так и для практического здравоохранения.

По своей актуальности, научной новизне, практической значимости, достоверности полученных результатов и выводов, диссертационная работа Крживицкого Павла Ивановича полностью соответствует требованиям пп. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней» Постановления Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года № 842 (в редакции Постановлений Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 года № 335 и от 20 марта 2021 года № 426), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук по специальностям 3.1.6. Онкология, лучевая терапия; 3.1.25. Лучевая диагностика.

Официальный оппонент:

Доктор медицинских наук

(3.1.6. Онкология, лучевая терапия),

ведущий научный сотрудник отделения

радиотерапии Научно-исследовательского института

клинической и экспериментальной радиологии

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава

России /  О.П. Трофимова

Подпись д.м.н. Трофимовой О.П. «ЗАВЕРЯЮ»

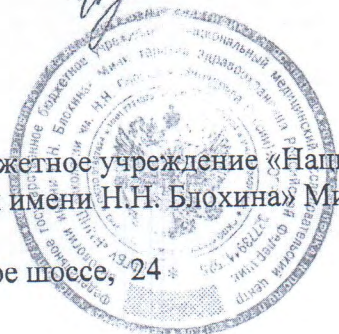
Ученый секретарь

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

кандидат медицинских наук

Кубасова Ирина Юрьевна

«*ИС*» *апрель* 2022 г.



Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Адрес: 115478, г. Москва, Каширское шоссе, 24

тел.: +7 (499) 324-15-30;

e-mail: info@ronc.ru