

ОТЗЫВ

доктора медицинских наук, доцента главного врача СПб ГБУЗ Клиническая больница Святителя Луки Комитета по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга Попова Сергея Валерьевича на диссертационную работу Новикова Романа Владимировича на тему: «Оптимизация лучевого лечения рака предстательной железы», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 14.01.12 – онкология, 14.01.13 – лучевая диагностика и лучевая терапия

Актуальность исследования

Оказание медицинской помощи больным раком предстательной железы представляется значимой проблемой, решение которой требует применения новых подходов. В ее основе лежит прогрессивный рост заболеваемости, регистрируемый фактически во всех странах мира. За последние десять лет статистические показатели выявления новых случаев этого заболевания в нашей стране выросли практически в три раза. Подобная негативная тенденция обусловлена увеличением продолжительности жизни населения, а также широким внедрением в клиническую практику скрининговых программ по раннему выявлению рака предстательной железы.

К числу методов лечения рака простаты, направленных на полное избавление от опухолевого процесса, относятся радикальная простатэктомия и лучевая терапия. Последние годы ознаменованы появлением целого ряда значимых новшеств в хирургической технике онкоурологических операций. В первую очередь – развитие технологий эндоскопического проведения вмешательств, которые фактически вытеснили из рутинной практики радикальную простатэктомию, выполняемую открытым доступом. Вместе с тем, уровень серьезных осложнений радикальной операции, которые оказывают значимое негативное влияние на качество жизни пациентов, остается на достаточно высоком уровне. Во многом это обусловлено особенностями топографической анатомии предстательной железы, а именно ее близостью с такими структурами как шейка мочевого пузыря и сосудисто-нервные пучки. Существующая проблема не всегда удовлетворительных функциональных результатов радикального оперативного вмешательства заставляет совершенствовать альтернативные методы лечения рака предстательной железы, к числу которых, в первую очередь, относиться лучевая терапия.

Среди методик лучевой терапии рака простаты особое место занимает брахитерапия. В зависимости от типа и способа имплантации источника облучения выделяют низкоэнергетическую и высокоэнергетическую брахитерапию. Облучение источником низкой мощности дозы применяется достаточно давно, а накопленный

клинический опыт позволяет рекомендовать его в качестве стандартного метода лечения. Высокомощная брахитерапия, особенно в режиме монотерапии, является новым подходом радикального лучевого лечения рака предстательной железы. Высокомощная внутритканевая лучевая терапия позволяет подвести достаточно высокие дозы ионизирующего излучения к облучаемым структурам с резким градиентом ее падения в сторону окружающих нормальных тканей. Это обеспечивает превосходный уровень локального контроля опухолевого процесса и характеризуется более низкой частотой выраженных осложнений, делая такой вариант брахитерапии чрезвычайно привлекательным у большого числа больных. Обладая высокими показателями в вопросах пространственного распределения дозы, брахитерапия источником высокой мощности дозы дает возможность прецизионного воздействия на облучаемые опухолевые очаги с максимальным снижением лучевой нагрузки на критические органы, давая тем самым основание рассматривать ее в качестве идеального инструмента для фокальной брахитерапии.

Безусловно, что реализация радиобиологических и технических преимуществ брахитерапии в лечении больных раком простаты возможна только при условии адекватного стадирования заболевания. В этой связи, оптимизация существующих методик биопсии приобретает особое значение.

Решение задач, направленных на улучшение результатов лучевой терапии рака предстательной железы различных групп риска с применением внутритканевой лучевой терапии источником высокой мощности дозы определяет актуальность проведения диссертационного исследования Новиковым Р.В. «Оптимизация лучевого лечения рака предстательной железы».

Научная новизна

Научная новизна диссертационного исследования работы соискателя Новикова Р.В. не вызывает сомнений.

Разработана и апробирована методика сатурационной промежностной биопсии предстательной железы, дающая возможность одновременно с верификацией опухолевого процесса оптимизировать процедуру высокоомощностной брахитерапии, что подтверждено патентом на изобретение.

Произведен анализ закономерностей, наблюдаемых при планировании высокоомощностной брахитерапии.

На достаточном клиническом материале продемонстрирована безопасность и эффективность высокоомощностной брахитерапии рака предстательной железы различных групп риска. Изучены результаты лечения больных локализованными

формами рака простаты низкого и промежуточного риска рецидива посредством высокомогностной брахитерапии, проведенной в монорежиге.

Реализовано сравнение двух схем сочетанной лучевой терапии у пациентов групп высокого и крайне высокого риска рецидива по показателям эффективности и безопасности.

Достоверность полученных результатов, обоснованность выводов и практических рекомендаций

Представленная работа основана на достаточном по объему клиническом материале – 355 пациентов. Сбор и анализ полученной информации соответствовали современным требованиям, предъявляемым к подобного рода изысканиям. Статистическая обработка полученных данных осуществлялась с использованием современных программных пакетов.

Высокий научно-профессиональный уровень проведения исследования дает основание считать результаты, представленные исследователем, достоверными.

Полученные данные позволяют ответить на многие важные теоретические и практические вопросы лучевого лечения РПЖ с использованием высокомогностной внутритканевой лучевой терапии. Выводы и практические рекомендации вполне логичны и обоснованы полученными результатами. Их обоснованность подтверждается практической реализацией.

По материалам диссертационного исследования опубликовано 50 печатных работ, 16 из которых в ведущих рецензируемых научных журналах, включенных ВАК РФ в перечень изданий, рекомендованных для публикации основных положений исследований. Печатные работы и автореферат в полном объеме отражают основные положения рецензируемой работы.

Научно-практическая значимость и внедрение результатов исследования

Результаты, полученные в ходе исследования, позволили сформулировать практические рекомендации по применению высокомогностной брахитерапии у больных раком предстательной железы различных групп риска.

Предложенная методика сатурационной биопсии предстательной железы промежностным доступом позволяет оптимизировать процедуру брахитерапии рака простаты. Таким образом обеспечивается один из наиболее важных фундаментальных принципов любого лечения – его персонификация. Доказана высокая диагностическая эффективность промежностной сатурационной биопсии, а также обоснована

целесообразность ее выполнения по первичным показаниям только в случае предполагаемого последующего органосохраняющего лечения.

Убедительно продемонстрирована необходимость повторного расчета лечебного плана после имплантации источника.

Обосновано применение брахитерапии источником высокой мощности дозы в режиме монотерапии у пациентов групп низкого и промежуточного риска. Осуществлен сравнительный анализ двух схем подведения дозы посредством брахитерапии.

Оценены результаты сочетанной лучевой терапии в лечении пациентов групп высокого и крайне высокого риска. Отсутствие значимых различий изучаемых режимов фракционирования брахитерапии по показателям безопасности и эффективности дало возможность обосновать применение более короткой схемы лечения.

Основные положения диссертационного исследования Новикова Р.В. были представлены на научных заседаниях, конференциях и конгрессах, в том числе с международным участием. Результаты, полученные соискателем, внедрены в учебную (опубликованы два учебно-методических пособия) и практическую деятельность ряда лечебных учреждений (ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, клиники высоких медицинских технологий им. Н.Н. Пирогова ФГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет»).

Совместно со специалистами ведущих радиотерапевтических онкологических центров разработаны и опубликованы первые отечественные рекомендации по клиническому применению высокоомощностной брахитерапии в лечении рака предстательной железы.

Структура и содержание диссертации

Материал в диссертации изложен по классическому плану: введение, обзор литературы, материалы и методы и четырех глав собственных исследований (всего шесть глав). В общем заключении кратко подведен итог и анализ основных и наиболее значимых результатов исследования. Объем диссертации составляет 270 страниц. Работа иллюстрирована информативными рисунками, таблицами, гистограммами.

В введении полностью раскрыта актуальность выбранной темы и обоснована необходимость проведения данного исследования. Цель и задачи работы сформулированы корректно и четко. Поставленные задачи в полной мере соответствуют главной цели работы и описывают различные аспекты клинического применения высокоомощностной брахитерапии у больных раком предстательной железы различных групп риска, как в режиме монорежима, так и в сочетании с конформной дистанционной лучевой терапией (сочетанная лучевая терапия).

Первая глава – обзор литературы представлен в основном современными (последние пять лет) публикациями и позволяет получить достаточно полное представление о текущем на данный момент состоянии рассматриваемых аспектов радиационного лечения больных раком предстательной железы, посредством высокомогностной брахитерапии. Представлен детальный анализ большого количества отечественных и иностранных источников. Всего библиографический указатель содержит 338 авторов: русскоязычных - 25, зарубежных - 313.

Вторая глава посвящена характеристике материалов и используемых методах исследования. Клинический материал, включает в себя данные о 355 больных, которые по поводу подозрения или наличия рака предстательной железы получили специализированное лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» МЗ РФ в период с 2012 по 2020 гг. В этой главе подробно описаны методики обследования (опросники, урофлоуметрия, лучевые методы, различные варианты биопсии простаты) и лечения – брахитерапия источником высокой мощности дозы и конформная дистанционная лучевая терапия. Для статистического анализа применялись корректные методы с использованием компьютерной техники и пакета прикладных программ STATISTICA.

В третьей главе представлена оценка возможностей оптимизации процедуры брахитерапии источником высокой мощности дозы на основании данных, полученных при разработанной методике сатурационной промежностной биопсии предстательной железы. Полученные результаты позволили проанализировать эффективность и безопасность биопсии, как диагностической процедуры, а также определить ее роль в процессе оптимизации лучевого лечения.

Автором подробно изучены аспекты дозиметрического планирования брахитерапии источником высокой мощности дозы. Посредством расчетов доказана обязательная повторная корректировка дозного распределения, обусловленная изменением геометрии предстательной железы и расположенных рядом критических органов после введения интрастатов.

Большая часть диссертационной работы посвящена анализу результатов применения высокомогностной внутритканевой лучевой терапии у больных раком предстательной железы. Эффективность лечения оценивалась по показателям общей, канцерспецифической выживаемости, а также уровня биохимического контроля. В рамках изучения безопасности предложенных схем лечения рассматривалась мочеполовая и прямокишечно-интестинальная лучевая токсичность, наблюдаемая в различные периоды времени после окончания лучевого лечения.

Проведен сравнительный анализ четырех схем подведения дозы: две фракции по 13 Гр или три фракции по 11,5 Гр – в режиме монотерапии; две фракции по 10 Гр или 1 фракция в 15 Гр – в сочетании с конформной дистанционной лучевой терапией.

Полученные результаты позволили сделать выводы, имеющие важное практическое значение. Наиболее значимым стало обоснование сокращения числа этапов лучевого лечения при монотерапии до двух (два сеанса брахитерапии по 13 Гр) и до двух при сочетанной лучевой терапии (один сеанс брахитерапии 15 Гр и конформная дистанционная лучевая терапия). Основанием к этому послужило представление о фактически равной эффективности и безопасности изученных режимов фракционирования.

В заключительной части работы автором приведено обобщение полученных результатов. Выводы диссертационного исследования логически вытекают из полученных результатов и полностью соответствуют сформулированным целям и задачам. Даны четкие практические рекомендации.

В диссертации имеются некоторые стилистические неточности и опечатки. При выполнении и оформлении большой исследовательской работы подобные неточности неизбежны, и они существенно не влияют на характер и значение полученных результатов и сделанных выводов. Критических замечаний, упущений, ошибок и предложений при рецензии научного труда не выявлено. Несомненно, диссертационная работа является актуальной и обладает научной новизной и значимостью.

Автореферат соответствует содержанию диссертации и полностью отражает диссертационную работу Новикова Р.В.

В ходе рецензирования диссертационной работы Новикова Р.В. возникли вопросы для дискуссии:

1. В настоящее время нет однозначного ответа относительно причин развития эректильной дисфункции у больных после брахитерапии рака предстательной железы. Какова, по Вашему мнению, из существующих концепций вероятного патогенеза этого осложнения, наиболее точно описывает истинные причины снижения статуса эректильной функции?

2. Какие, по Вашему мнению, наиболее перспективные методики современного лучевого лечения рака предстательной железы групп низкого и промежуточного риска, могут быть адекватной альтернативой высокомоментной брахитерапии в режиме монотерапии?

3. Каково Ваше мнение относительно современной роли радикальной простатэктомии в комплексном лечении пациентов групп высокого и крайне высокого риска рецидива?

Заключение

Вышеизложенное позволяет заключить, что диссертационная работа соискателя Новикова Романа Владимировича «Оптимизация лучевого лечения больных раком предстательной железы» является завершенной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных исследований разработаны положения, совокупность которых можно квалифицировать как достижение в научной онкологии и радиотерапии. Имеется решение научной проблемы, имеющее важное социально-экономическое значение, а именно детальное изучение различных аспектов клинического применения брахитерапии источником высокой мощности дозы у больных раком предстательной железы различных групп риска, что позволяет улучшить результаты лучевого лечения. Это соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 г. в редакции постановления Правительства РФ от 21.04.2016 г. № 335, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 14.01.12 – онкология и 14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия.

Официальный оппонент:

Главный врач Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения Клиническая больница Святителя Луки, руководитель Городского центра эндоскопической урологии и новых технологий

Доктор медицинских наук, доцент

«25» ноября 2020 г.



С.В. Попов

Адрес: Санкт-Петербург, 194044 Чугунная ул., 46, лит. А
 Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения
 Клиническая больница Святителя Луки
 тел. канцелярии: 8(812)5761100
 факс: 8(812)5761155
 e-mail: msch18@zdrav.spb.ru; msch-18@yandex.ru