

«УТВЕРЖДАЮ»

Директор Федерального государственного
бюджетного научного учреждения «Томский
национальный исследовательский медицинский
центр Российской академии наук»
доктор медицинских наук, профессор, академик
РФН



Е.Л. Чойнзонов

2018 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о научно-практической значимости диссертации

Новикова Романа Владимировича

«Оптимизация лучевого лечения рака предстательной железы»,

представленной на соискание ученой степени

доктора медицинских наук по специальностям:

14.01.12 – онкология,

14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия

Актуальность темы исследования

Актуальность темы диссертации не вызывает сомнения, так как рак предстательной железы (РПЖ) является социально-значимой проблемой и по-прежнему занимает лидирующие позиции в структуре онкологической заболеваемости у мужчин во всем мире. В последние годы наблюдается смещение парадигмы в подходах помощи больным с локализованными и местно-распространенными формами этого заболевания. Еще пять лет назад радикальная простатэктомия рассматривалась в качестве основного метода лечения, оставляя лучевой терапии второстепенную роль у пациентов, имеющих противопоказания к оперативному вмешательству. Фундаментальные исследования в области радиобиологии РПЖ, позволившие определить оптимальные режимы фракционирования и величину гарантированно тумороцидной поглощенной дозы, наряду с существенными техническими достижениями в вопросах создания современной аппаратуры, дающей высокую точность при облучении сложных по своей геометрии структур дали новый толчок к широкому клиническому применению лучевого лечения у этой категории больных.

К числу перспективных методов лучевого лечения РПЖ относятся брахитерапия источником высокой мощности дозы или высокомоментная брахитерапия (ВБТ), которая выполняется при помощи современных систем визуализации и компьютерных программ, обеспечивающих 3D-планирование. Данный вид внутритканевой лучевой терапии обладает уникальными возможностями в реализации идеи максимально конформного пространственного распределения поглощенной дозы, что позволяет осуществлять лучевое

воздействие с достаточно большой разовой очаговой дозой при высоком уровне безопасности. ВБТ в режиме монотерапии у больных РПЖ применяется относительно недавно. В последние годы проводятся исследования по изучению возможности снижения числа фракций ВБТ, что делает ее весьма привлекательной как с медицинской, так и с экономической точки зрения. В действующих рекомендациях Европейской ассоциации урологов (2018) ВБТ в режиме монотерапия «представляется многообещающим эффективным методом лечения больных РПЖ». Недостаточное число исследований и продолжительность наблюдения за пациентами не позволяет в настоящее время рекомендовать ее в качестве стандарта.

Таким образом, изучение различных аспектов применения ВБТ у больных локализованным и местно-распространенным РПЖ различных групп риска, как в режиме монотерапии, так и в традиционном сочетании с конформной лучевой терапией, но при различных вариантах фракционирования, является весьма актуальным вопросом современного лучевого лечения.

Научная новизна диссертационного исследования, полученных результатов, сформулированных выводов и рекомендаций

Научная новизна диссертационной работы Новикова Р.В. заключается в детальном изучении различных аспектов применения ВБТ при лечении больных РПЖ.

Автором был разработан способ планирования высокомогностной брахитерапии РПЖ (патент на изобретение № 2576875 от 10.02.2016 г.) у пациентов групп низкого и промежуточного риска на основе результатов предложенной методики сатурационной промежуточной биопсии предстательной железы. Данный способ позволяет существенно (около 30 %) снижать лучевую нагрузку на основной критический орган при брахитерапии РПЖ – уретру у трети пациентов. Учитывая определенные сложности клинического применения сатурационной промежуточной биопсии в стандартных клинических условиях, необходимо отметить достаточно большое число пациентов в проводимом исследовании (n=87), что делает данную работу значимой. Несомненная новизна заключается в проведении сравнительной оценки эффективности сатурационной биопсии по выявлению РПЖ при первичных и повторных показаниях со стандартным подходом (12-польная трансректальная биопсия) в качестве контроля.

Оригинальная идея по моделированию некорректированного (виртуального) дозиметрического плана позволила изучить закономерности формирования изодозных распределений при высокомогностной брахитерапии. Данная часть исследования была проведена на значительном числе наблюдений (162 плана), что, безусловно, придает достоверности и значимости полученным результатам. Было доказано, что введение игл-

интрастатов приводит к существенным нарушениям топографии простаты и расположенных рядом критических органов и, как следствие, неадекватности облучения простаты (до 80% случаев) и переоблучения уретры (до 55% случаев). Таким образом, обоснована важность корректировки первичного дозиметрического плана после имплантации. Необходимо отметить, что нюансы дозиметрии при брахитерапии РПЖ источником низкой мощности дозы изучены достаточно хорошо, в то время как в вопросах высокоэнергетической внутритканевой лучевой терапии, как более молодого метода лечения, имеется недостаток данных.

Всесторонний анализ результатов ВБТ РПЖ групп низкого и промежуточного риска в режиме монотерапии продемонстрировал высокую эффективность и низкий уровень ранних и поздних лучевых осложнений. В настоящее время ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава РФ имеет наибольший опыт клинического применения данного метода лучевого лечения. Проведенное исследование, в которое вошло 198 пациентов, позволило выявить наиболее значимые факторы выживаемости больных без признаков биохимической прогрессии и определить показатели, коррелирующие с выраженностью лучевой токсичности. Важное достоинство работы – сравнение двух схем фракционирования монотерапии ВБТ: три фракции по 11,5 Гр и две по 13 Гр. Полученные результаты продемонстрировали равную эффективность и схожий уровень осложнений при исследуемых вариантах подведения дозы. Это позволило перейти на более короткую схему лечения, что, безусловно, несет в себе как медицинские, так и экономические преимущества.

В проведенном исследовании была выявлена схожая эффективность и безопасность двух схем сочетания конформной дистанционной лучевой терапии и ВБТ РПЖ у групп высокого и крайне высокого риска, отличающихся между собой подведением дополнительной лучевой нагрузки на предстательную железу (одна фракция брахитерапии в 15 Гр и две по 10 Гр). В клинической практике более приемлемо применять более короткую схему лечения, состоящую из двух этапов – одна фракция ВБТ (15 Гр) в сочетании с конформной дистанционной лучевой терапией (СОД 46-50 Гр).

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Полученные соискателем результаты, научные положения и практические рекомендации внедрены в практику ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава РФ, а так же ряда других специализированных учреждений онкологического и радиотерапевтического профиля.

Проведенные научные исследования дали возможность предложить ряд практических решений, позволяющих оптимизировать лучевое лечение РПЖ различных групп риска, в основе которого лежит брахитерапия источником высокой мощности дозы.

Предложенный способ планирования СБТ (патент на изобретение № 2576875 от 10.02.2016 г.) у пациентов РПЖ групп низкого и промежуточного риска может быть применен на практике в условиях любого медицинского учреждения, имеющего оборудование для выполнения внутритканевой лучевой терапии. Системный забор биоптатов, в том числе из парауретральной зоны, позволяющий определять истинную топографию и объем опухолевого поражения предстательной железы, дает возможность индивидуального планирования лечения за счет снижения лучевой нагрузки на уретру в среднем на 30 % (с 105-115 % до 80 %). Реализация предложенной идеи осуществима, приблизительно, у трети больных с отсутствием вовлечения в процесс тканей в непосредственной близости от мочеиспускательного канала.

Автором доказана необходимость обязательного повторного расчета дозиметрического плана при проведении ВБТ вследствие изменения топографии простаты и критических органов, возникающих после имплантации игл-интрататов. Наглядно продемонстрировано, что отсутствие корректировки ведет к неадекватному покрытию объемов облучения изодозой практически в 80 % случаев. В представленной работе клинически апробирована методика ВБТ у больных РПЖ в виде монотерапии в группах низкого и промежуточного риска. Результаты трехлетнего наблюдения за больными после внутритканевой лучевой терапии в виде двух режимов подведения дозы (две фракции по 13 Гр или три фракции по 11,5 Гр со средним межфракционным интервалом три недели) показали схожую эффективность и безопасность, что дало возможность выбора между ними на практике. В качестве основного фактора развития ранней и поздней моче-половой токсичности определено наличие оперативных вмешательств на предстательной железе в анамнезе.

Сравнительный анализ двух вариантов сочетания ВБТ и конформной дистанционной лучевой терапии у пациентов групп высокого и крайне высокого риска РПЖ также выявил отсутствие значимых различий по своей эффективности и безопасности. Таким образом, однократное подведение лучевой нагрузки на область предстательной железы (одна фракция ВБТ в 15 Гр) может быть реализовано на практике наряду с общепринятым подходом (две фракции по 10 Гр со средним межфракционным интервалом в три недели).

**Степень обоснованности и достоверность научных положений,
выводов и рекомендаций**

Диссертация является завершенным научным исследованием, которое было выполнено, за период с 2012 по 2018 гг. на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова»

Минздрава РФ. Научные положения диссертации соответствуют пунктам паспорта научной специальности 14.01.12 – онкология и 14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия. Достоверность полученных результатов и выводов не вызывает сомнения. Проанализированы данные, включающие сведения об 355 больных с наличием или подозрением на РПЖ. Все пациенты, принимавшие участие в исследовании, подписывали информированное согласие на основе ознакомления. План и протокол исследования были рассмотрены и одобрены на заседании Этического комитета ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава РФ, как соответствующее международным и этическим нормам.

В ходе исследования использовались современные диагностические методы. Лучевое лечение осуществлялось на современном оборудовании с программным обеспечением последних версий.

Личный вклад соискателя состоит в участии на всех этапах проведения исследования. Важно отметить, что Новиков Р.В. помимо онкологии и радиотерапии имеет специализацию по урологии, опыт работы в урологическом стационаре, а также ученую степень кандидата наук, полученную после выполнения диссертационного исследования, посвященному вопросам хирургического лечения больных РПЖ. Это позволяет сформировать всесторонний взгляд на изучаемую проблему, лежащую в пересечении плоскостей онкологии, урологии и радиотерапии.

Результаты, полученные в ходе диссертационного исследования, соответствуют поставленной цели и задачам и представляют большой научный и клинический интерес. Положения диссертационной работы вытекают из результатов и являются обоснованными и взвешенными. Обработка данных осуществлялась при помощи современных статистических программ.

Результаты работы обсуждались на конгрессах и конференциях, в том числе на международных. По теме диссертации опубликовано 34 печатных работ, из которых 11 статей, в журналах, входящих в перечень ведущих рецензируемых научных журналов, включенных ВАК Минобрнауки РФ в список изданий, рекомендуемых для опубликования основных научных результатов диссертации на соискание ученой степени кандидата и доктора наук. Подготовлено учебно-методическое пособие для обучающихся в системе высшего и дополнительного профессионального образования, а также получен патент на изобретение (№ 2576875 от 10.02.2016 г.).

Общая характеристика работы

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Диссертация написана грамотным литературным языком. Работа построена традиционно, состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, четырех глав с

результатами собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, иллюстрирована 119 таблицами, 13 графиками, 26 диаграммами и 9 рисунками. Диссертация изложена на 266 страницах печатного текста. Библиографический указатель содержит ссылки на работы 338 авторов, из которых русскоязычных - 25, зарубежных - 313.

Актуальность выбранной темы несомненна. Цель и задачи сформулированы четко. Научная новизна и практическая значимость не вызывают сомнений. Задачи и положения, выносимые на защиту, сформулированы четко и конкретно, что дает возможность судить о значимости работы.

В главе № 1 (обзор литературы) представлены данные об основных аспектах проводимого научного исследования, в том числе с исторические данные. Автором дается развернутый анализ большого количества отечественных и иностранных источников. Аргументировано обосновывается необходимость разработки новых методик биопсии простаты, позволяющей осуществлять индивидуальное планирование лучевого лечения. Большое внимание уделено особенностям дозиметрического обеспечения процедуры брахитерапии. При этом указывается, что все описываемые закономерности наиболее полно отражены при использовании брахитерапии источником низкой мощности дозы, в то время как при ВБТ они изучены мало. Рассмотрены результаты применения различных режимов фракционирования брахитерапии. Столь подробный анализ литературных данных фактически позволил автору сформулировать цели и задачи собственного исследования.

Глава № 2 (материалы и методы) содержит дизайн исследования. Представлена общая характеристика клинического материала, включающая данные о 355 больных. Объем материала достаточен. Отбор пациентов в группы, формулирование показаний к лечению и его планирование осуществлялся в соответствии с действующими рекомендациями ведущих онкологических и радиотерапевтических ассоциаций. Во второй главе так же детально описаны методики предложенного способа сатурационной промежностной биопсии простаты, высокомогностной брахитерапии и других применяемых диагностических и лечебных подходов.

В главе № 3 подробно представлены результаты первичной и повторной сатурационной, а также контрольной стандартной трансректальной мультифокальной предстательной железы. Показана высокая эффективность предложенной методики сатурационной биопсии в верификации опухолевого процесса. Однако отмечено, что первичная сатурационная биопсия простаты при уровне ПСА до 10 нг/мл характеризуется высокой частотой обнаружения клинически незначимого рака предстательной железы (34,8 % ($p=0,05$)). Суммарная частота поражения парауретральной зоны составляет 66 %.

Предложенная методика создания «тоннеля низкой дозы на уретру» может быть реализована у трети пациентов с локализованным РПЖ групп низкого и промежуточного риска. При оценке частоты и структуры осложнений при промежностном доступе установлена ее безопасность. Частота острой задержки мочеиспускания зафиксирована на уровне 3,4 %.

Глава № 4 посвящена детальному анализу дозиметрического обеспечения процедуры ВБТ. Приведена сравнительная характеристика основных переменных, используемых при оценке адекватности плана облучения: D_{90} , V_{100} , $D_{\max(ur)}$, $D_{10(ur)}$, $D_{0,1cc(rec)}$ и $D_{2cc(rec)}$. Расчеты показали, что в случае отсутствия коррекции вероятность неадекватного облучения предстательной железы, преимущественно в базальных отделах, возрастает до 80 % ($p < 0,001$), а переоблучение уретры в 55,6% ($p < 0,001$). Представленные в этой части исследования данные могут объяснить одну из основных причин преимущества брахитерапии источником высокой мощности дозы над низкоэнергетической, при которой отсутствует возможность интраоперационной корректировки дозного распределения, в лечении больных РПЖ.

В заключительных 5 и 6 главах, которые составляют основу исследования, представлены результаты лечения пациентов посредством ВБТ в монорежиме и в сочетании с конформной дистанционной лучевой терапией. Приведен детальный анализ частоты и структуры хирургических, ранних и поздних лучевых осложнений со стороны мочеполовой системы и нижних отделов желудочно-кишечного тракта. Необходимо отметить, что эти показатели оценены при четырех различных режимах фракционирования и достаточно длительном периоде наблюдения (3 года). Статистический анализ позволил выявить наиболее значимые факторы прогноза появления осложнений. Прослежены показатели трехлетней безрецидивной выживаемости больных.

В заключении автором отражены значимые результаты исследования. Выводы диссертации логически вытекают из результатов исследования и полностью соответствуют сформулированным целям и задачам. Даны четкие практические рекомендации. Список литературы полностью соответствует тексту.

Автореферат отражает основные положения диссертации, информативен.

Принципиальных замечаний по содержанию и оформлению автореферата и диссертации нет. В тексте диссертации и автореферата встречаются опечатки. В целом работа заслуживает положительной оценки.

Заключение

Диссертационная работа Новикова Романа Владимировича «Оптимизация лучевого лечения рака предстательной железы», представленная к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям: 14.01.12 – онкология, 14.01.13 –

лучевая диагностика, лучевая терапия, является законченной научно-квалификационной работой, решающей актуальную научную задачу – повышение эффективности лучевого лечения больных раком предстательной железы при помощи высокоомощностной брахитерапии, выполненной как в монорежиме, так и в сочетании с конформной дистанционной лучевой терапией, путем разработки метода индивидуального планирования и детального изучения особенностей дозиметрического обеспечения процедуры, а так же сравнительной оценки результатов различных вариантов фракционирования ВБТ.

По своей актуальности, научной новизне, объему и уровню выполненных исследований и практической значимости полученных результатов представленная работа соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ № 842 от 24 сентября 2013 г., предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а ее автор заслуживает присуждения ему искомой степени по специальностям: 14.01.12 – онкология, 14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия.

Отзыв на докторскую диссертацию Новикова Романа Владимировича обсужден и утвержден на совместном заседании отделений радиотерапии и общей онкологий НИИ онкологии Томского НИМЦ (протокол № 4 от «5» октября 2018 года).

Заведующий отделением радиотерапии
НИИ онкологии Томского НИМЦ
доктор медицинских наук, профессор РАН

 Ж.А. Старцева

Старший научный сотрудник отделения
общей онкологии НИИ онкологии Томского
НИМЦ, доктор медицинских наук

 Е.А. Усынин

Подписи доктора медицинских наук, профессора РАН Ж.А. Старцевой и доктора медицинских наук Е.А. Усынина удостоверяю.

Ученый секретарь Томского НИМЦ
кандидат биологических наук

 И.Ю. Хитринская

Адрес: 634009. г. Томск, пер. Кооперативный 5.
тел. канцелярия: 8 (3822) 51-33-06
тел. приемная директора: 8 (3822) 51-10-39,
факс: 8 (3822) 28-26-76
e-mail: center@tnimc.ru
сайт: www.tnimc.ru