

ОТЗЫВ

официального оппонента 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

Лечение локализованных форм рака предстательной железы (РПЖ) в ближайшее десятилетие может стать существенной проблемой, требующей безотлагательного решения в практической онкологии. Эта потребность обусловлена закономерным повышением продолжительности жизни мужского населения и повсеместным внедрением в клиническую практику скрининговых программ, ведущих к увеличению частоты диагностирования этого заболевания, зачастую на самых ранних стадиях. Так, за последние десять лет показатели заболеваемости раком простаты в нашей стране выросли минимум в три раза.

На сегодняшний день существуют два основных метода радикального лечения РПЖ: простатэктомия и лучевая терапия. Несмотря на улучшение хирургической техники, связанное с переходом на лапароскопическую и роботическую методики выполнения операции, уровень серьезных осложнений радикального вмешательства, снижающий качество жизни пациентов, остается на достаточно высоком уровне. Это обуславливает интерес к различным вариантам лучевой терапии, среди которых особое место занимает внутритканевая лучевая терапия или брахитерапия. Выделяют временную брахитерапию, характеризующуюся кратковременным внутритканевым введением источника высокой мощности дозы и постоянную брахитерапию, при которой осуществляется перманентная установка источника низкой мощности дозы. Облучение тканей «изнутри», реализуемое при брахитерапии, наряду с высоким уровнем локального контроля опухолевого процесса характеризуется более низкой частотой выраженных осложнений.

В последние годы проведены многочисленные исследования, посвященные изучению такого феномена, как «клиническая значимость РПЖ». Накопленные знания свидетельствуют о том, что около 40% больных РПЖ на сегодняшний день получают чрезмерное с точки зрения необходимости лечение. В определенной степени это касается не только радикальной простатэктомии, но и менее агрессивной лучевой терапии. Это дает основу для развития органосохраняющих методов лечения, к числу которых относится фокальная терапия. Обладая непревзойденными возможностями в вопросах пространственного распределения дозы, высокомоментная брахитерапия

собой практически идеальный инструмент прецизионного воздействия на облучаемые ткани с максимальным снижением лучевой нагрузки на критические органы.

Вместе с тем, практическая реализация технических преимуществ брахитерапии в лечении больных РПЖ возможна только при условии получения достоверной информации относительно степени поражения различных отделов железы и биологической агрессивности процесса. Разработка новых методик биопсии, среди которых особое место занимает системный забор образцов ткани промежуточным доступом, в этой связи приобретает особое значение.

Таким образом, решение различных задач, направленных на улучшение результатов лучевого лечения больных РПЖ с использованием высокомогновенной внутритканевой лучевой терапии определяет своевременность и актуальность проведения научных изысканий Новиковым Р.В. в рамках диссертационного исследования «Оптимизация лучевого лечения рака предстательной железы».

Научная новизна

Научная новизна диссертационной работы Новикова Р.В. не вызывает сомнений. Она заключается в том, что на достаточном клиническом материале убедительно продемонстрирована эффективность и безопасность применения брахитерапии с источником высокой мощности дозы у больных РЖ различных групп риска.

Разработана оригинальная методика сатурационной промежуточной биопсии предстательной железы, позволяющая одновременно гистологически верифицировать опухолевый процесс и планировать процедуру брахитерапии, что подтверждено патентом на изобретение.

Впервые осуществлен детальный анализ особенностей дозиметрического планирования высокомогновенной брахитерапии, наглядно продемонстрировавший критическое значение повторного расчета дозой нагрузки, возможное только при данном варианте внутритканевого облучения.

На наиболее значимом числе наблюдений впервые в России изучены результаты лечения больных локализованным РПЖ низкого и промежуточного риска посредством высокомогновенной брахитерапии, проведенной в качестве единственного метода лечения, а также осуществлена попытка применения данного подхода у пациентов группы высокого риска рецидива.

В ходе данной работы реализовано сравнение применения двух схем сочетанной лучевой терапии (высокомогновенная брахитерапия+конформная дистанционная лучевая терапия) у пациентов групп высокого и крайне высокого риска рецидива.

Достоверность полученных результатов, обоснованность выводов и практических рекомендаций

Диссертационная работа Новикова Р.В. основана на достаточном по объему клиническом материале, включающем в себя результаты лечения 355 пациентов. Сбор, систематизация и анализ полученной информации соответствовали современным требованиям, предъявляемым к подобного рода изысканиям. Математическая обработка данных осуществлялась с использованием современных программных пакетов STATISTICA STATSOFT версии 10.0.

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

Выполненная работа дает ответы на многие важные практические вопросы современного лучевого лечения РПЖ, в основе которого лежит высокомогностная внутритканевая лучевая терапия. Выводы и практические рекомендации логичны и полностью обоснованы полученными результатами. Их обоснованность подтверждается реальной практической реализацией.

По материалам диссертационного исследования опубликовано 34 печатных работы, 11 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 комплексного исследования, позволили Новикову Р.В. сформулировать практические рекомендации по клиническому применению высокомогностной брахитерапии у больных РПЖ.

Разработанная методика сатурационной промежуточной биопсии предстательной железы дает возможность оптимизации стандартной процедуры брахитерапии РПЖ, что, безусловно, обеспечивает индивидуальный подход лечению данной категории больных. Помимо этого, доказана высокая диагностическая эффективность сатурационной биопсии промежуточным доступом и обоснована целесообразность ее выполнения по первичным показаниям только в случае предполагаемого последующего органосохраняющего лечения.

Исследователем убедительно продемонстрирована важность повторного расчета дозиметрического плана в ходе процедуры брахитерапии после имплантации источника.

Обосновано применение брахитерапии источником высокой мощности дозы в режиме монотерапии у пациентов групп низкого и промежуточного риска. На относительно небольшом материале (n=21) оценена эффективность методики у пациентов РПЖ группы высокого риска, показавшая приемлемые результаты. Особая ценность данного исследования обусловлена тем, что осуществлен сравнительный анализ двух схем подведения дозы посредством брахитерапии.

Оценка результатов сочетания высокомогностной брахитерапии и конформной дистанционной лучевой терапии в лечении пациентов групп высокого и крайне высокого риска с одной стороны показала его достаточную эффективность, с другой – отсутствие значимых различий изучаемых режимов фракционирования брахитерапии, что дало возможность обосновать применение более короткой схемы лечения.

Основные положения диссертационного исследования Новикова Р.В. были представлены на научных заседаниях, конференциях конгрессах и форумах, в том числе с международным участием. Результаты, полученные соискателем, внедрены в учебную (опубликовано учебно-методическое пособие) и практическую деятельность ряда лечебных учреждений (ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, ФГБОУ ВО СГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России).

Совместно со специалистами ряда специализированных онкологических центров разработаны первые отечественные рекомендации по применению высокомогностной брахитерапии у больных РПЖ.

Структура и содержание диссертации

Изложение материала в диссертации осуществлено по классическому плану: введение, обзор литературы, материалы и методы и четырех глав собственных исследований (всего шесть глав). Завершается работа общим заключением, в котором кратко подведен итог и анализ основных и наиболее значимых результатов работы. Объем диссертации составляет 266 страниц. Работа иллюстрирована информативными рисунками, таблицами, гистограммами.

В введении полностью раскрыта актуальность выбранной темы и обоснована необходимость проведения данного исследования. Цель и задачи исследования сформулированы корректно. Поставленные задачи в полной мере соответствуют главной цели работы и описывают различные стороны клинического применения брахитерапии источником высокой мощности дозы у больных раком предстательной железы различных групп риска как в режиме монотерапии, так и в сочетании с конформной дистанционной лучевой терапией.

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 внутритканевой лучевой терапии. Автором представлен детальный анализ большого количества отечественных и иностранных источников. Всего библиографический указатель содержит 338 авторов: русскоязычных - 25, зарубежных - 313.

Традиционно, вторая глава основана на 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 2018 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.

Третья глава посвящена оценке возможностей оптимизации процедуры брахитерапии источником высокой мощности дозы на основании данных, полученных при оригинальной методике сатурационной промежуточной биопсии предстательной железы. Важно отметить, что в данной части исследования важную роль сыграла работа, проведенная коллективом отделения патоморфологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» МЗ РФ. Полученные результаты позволили не только проанализировать эффективность и безопасность биопсии, как диагностической процедуры, но и определить ее роль в вопросах оптимизации лучевого лечения. Новизна идеи подтверждена патентом.

Автором подробно изучены нюансы дозиметрического планирования при проведении процедуры брахитерапии источником высокой мощности дозы. На примерах доказана обязательная повторная корректировка дозного распределения, обусловленная изменением геометрии предстательной железы после введения игл-интрастатов.

Основная часть работы посвящена изучению результатов применения лучевых методов лечения у больных РПЖ в основе которых лежит высокоэнергетическая внутритканевая лучевая терапия. Оценке подлежали мочеполовая и прямокишечно-интестинальная лучевая токсичность, наблюдаемая в различные периоды времени после окончания лучевого лечения. Эффективность лечения оценивалась по показателям уровня биохимического контроля.

Всего проведен сравнительный анализ четырех схем подведения дозы: двух в режиме монотерапии (две фракции по 13 Гр или три фракции по 11,5Гр) и двух (две фракции по 10 Гр или 1 фракция в 15 Гр) в сочетании с конформной дистанционной лучевой терапией.

Проведенные изыскания дали возможность сделать выводы, имеющие важное практическое значение. В частности, они позволили сократить число 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 чему послужило представление о практически равной эффективности и безопасности изученных режимов фракционирования.

В заключении 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. Следует отметить, что 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 основному содержанию диссертации и полностью отражает диссертационную работу Новикова Романа Владимировича.

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

1. В Вашем исследовании частота обнаружения клинически незначимого РПЖ была достаточно высокой. Не считаете ли Вы не совсем обоснованным определение значимости процесса с учетом того большого числа биоптатов, которые забирались у пациентов при промежуточной биопсии?

2. Предложенная идея создания «тоннеля низкой мощности дозы на уретру» не относится к классическим методам фокальной терапии РПЖ. Считаете ли Вы целесообразным модифицировать стандартную методику брахитерапии с облучением только очага поражения или одной доли простаты?

3. Какие перспективные пути дальнейшего развития методики высокоэнергетической брахитерапии рака предстательной железы Вы видите?

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:

Руководитель отделения оперативного лечения онкоурологических и онкогинекологических заболеваний

ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова» Минздрава России

Доктор медицинских наук

М.И. Школьник

« 4 » сентября 2018 г.

Подпись д.м.н. Школьника М.И. заверяю

Ученый секретарь ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова» Минздрава России
Доктор медицинских наук, академик РАЕН

О.А. Бланк

« 21 » Х 2018 г.



Адрес: 197758. г. Санкт-Петербург, п. Петродворецкий, д. Ленинградская 70
ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова» Минздрава России
тел. приемная директора: 8 (812) 596-84-62; 8 (812) 596-85-73
e-mail: info@rtrcrst.ru