

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 и 14.01.13 – лучевая
диагностика и лучевая терапия

Актуальность проблемы

Рак предстательной железы (РПЖ) является одной из наиболее актуальных и сложных проблем современной медицины и практического здравоохранения, в частности, современной клинической онкологии, что обусловлено стабильным и неуклонным ростом заболеваемости на протяжении последних десятилетий, как в Северной Америке, так и в Европе и являющийся второй наиболее распространенной причиной смерти в мире, связанной с заболеванием раком.

По данным национального американского ракового регистра в 2019 году РПЖ составил одну четвертую часть всей онкологической заболеваемости в США. Схожая пропорция демонстрируется и при популяционных исследованиях, проводимых в нашей стране.

При этом, следует подчеркнуть, что повсеместное определение уровня простатического специфического антигена значительно повысило частоту диагностики рака предстательной железы. Таким образом, с усилением скрининг-контроля населения и в результате внедрения современных методов диагностики, число впервые диагностированных случаев РПЖ быстро увеличивается, причем с значительным возрастанием числа пациентов с локализованной формой заболевания.

Следует отметить и тот факт, что при лечении больных РПЖ в настоящее время используются практически все методы специфического воздействия, применяемые в современной онкологии, а именно - хирургический, лучевой, гормональный, а также их комбинация, однако каждый из них сопряжен с высоким риском развития осложнений.

В то же время, несмотря на существенные успехи хирургии и революционные достижения в области лекарственной терапии злокачественных новообразований, достигнутые в последние десятилетия, лучевое лечение сохраняет свое значение как один из основополагающих методов противоопухолевой борьбы, входя в комплексные терапевтические программы у 80% больных с злокачественными опухолями различных локализаций.

Следует отметить, что современный этап развития радиотерапии больных РПЖ характеризуется значительными изменениями в подходах, в основе которых лежат технические решения, позволяющие точнее подводить высокие дозы ионизирующих излучений к облучаемым тканям. Наиболее важными вехами со времен применения стандартного (конвенционального) облучения явились разработка методов 3D-конформной и модулированной по интенсивности радиотерапии, главная цель которых – максимальная конформность при формировании изодозных распределений. Следующим достижением в развитии дистанционного облучения стало внедрение методик ротационного облучения (VMAT, rapidARC), обеспечивших еще большую степень конформности и давшее новый толчок к клиническому применению стереотаксиса.

Говоря о радиотерапии РПЖ нельзя не сказать о протонной терапии, как одном из наиболее сложных и высокотехнологичных вариантов лучевого лечения. Имея определенные преимущества в терапии больных с новообразованиями, в частности, головного мозга, особенно в детском возрасте, при облучении предстательной железы этот вид ионизирующего воздействия по сравнению с фотонным пучком, генерируемом на современных линейных ускорителях, доказанных таких плюсов не имеет и с экономической точки зрения является не совсем оправданным.

В целом, в настоящее время специалисты, занимающиеся проблемой лечения РПЖ, особенно его ранних стадий, оказались перед проблемой выбора такого подхода, когда при адекватных затратах достигается максимальная эффективность при практически сохранном качестве жизни пациента. Одним из таких методов лечения в настоящее время является брахитерапия (БТ) предстательной железы, которая, по данным литературы, считается неагрессивным методом лечения РПЖ.

Следует отметить, что анатомической особенностью предстательной железы является непосредственный ее контакт с такими критическими органами как уретра, прямая кишка и сосудисто-нервные пучки, повреждение которых в ходе реализации процесса облучения, обуславливает развитие достаточно высокого процента лучевых осложнений, оказывающих негативное влияние на качество жизни у данной категории онкологических больных.

При этом, следует подчеркнуть, что наиболее оптимальным способом решения этой проблемы несомненно является использование внутритканевой радиотерапии. Идея внедрения радиоактивного источника непосредственно в опухолевые ткани известна с начала прошлого столетия. Однако только в современных условиях при соответствующем уровне развития технологий удалось в полной мере реализовать все преимущества брахитерапии. При этом, достаточно полно изучена брахитерапия РПЖ с

использованием источников низкой мощности дозы (^{125}I и др.). Эта методика внутритканевого облучения широко применяется в клинической практике с 80-х г. г., то есть, в основном, с того времени, когда были разработаны приемлемые по качеству визуализации трансректальные УЗИ-аппараты. При этом, низкоэнергетическая брахитерапия, эффективная у пациентов РПЖ группы низкого риска развития рецидива заболевания, характеризуется достаточно высоким уровнем осложнений со стороны нижних мочевыводящих путей, а также рядом технических ограничений и не столь очевидными эффективными онкологическими результатами у больных с более агрессивными формами заболевания.

Следует отметить, что, в какой-то мере, решение вышеперечисленных проблем может быть осуществлено за счет интерстициального временного введения в простату источников высокой мощности дозы, в основном ^{192}Ir . В последние годы существенно возрос интерес к высокоэнергетической брахитерапии в лечении больных РПЖ различных групп риска. Особенно привлекательным этот вид внутритканевой радиотерапии стал после того, как начались исследования по изучению его эффективности и безопасности у больных в режиме монотерапии, что стало возможным после разработки современного компьютерного обеспечения, гарантирующего точное пространственное распределение дозы.

В связи с вышеизложенным, выполненное Новиковым Р.В. научное исследование, на тему: «Оптимизация лучевого лечения рака предстательной железы» посвященное оптимизации методов лучевого лечения РПЖ различных групп риска с использованием брахитерапии рака предстательной железы источником высокой мощности дозы в режиме монотерапии, а также конформной дистанционной радиотерапии и их сочетания, направленные, в целом, на повышения эффективности специального лечения данной категории онкологических больных, является, несомненно, актуальным и перспективным и имеет большое научно-практическое значение и востребованной для современных клинической онкологии и радиотерапии при радикальном, комбинированном и комплексном лечении больных РПЖ.

Степень обоснованности научных положений, выводов, рекомендаций их достоверность и новизна.

Диссертационное исследование, выполненное соискателем, базируется на результатах обследования и лечения 355 пациентов, вполне достаточных для получения статистически значимых данных.

Обоснованность и достоверность полученных результатов подтверждается длительностью наблюдения за пациентами. Большое внимание в работе уделено полноте сбора исходной и последующей информации. Составленные базы данных отличаются подробной детализацией и точностью интерпретации переменных. Статистический анализ осуществлялся при помощи программы STATISTICA актуальной версии. Широко применялась методика сравнительной оценки полученных данных с помощью стандартных статистических методик. Проведен значительный по объему корреляционный анализ по выявлению неблагоприятных факторов как ранней, так и поздней лучевой токсичности.

В целом, полученные автором результаты соответствуют поставленным целям и задачам, а выводы полностью вытекают из результатов проведенных исследований и несомненно являются вполне обоснованными, а высокий профессионально-методический уровень научных изысканий дает основание считать результаты, представленные исследователем несомненно достоверными.

Научная новизна исследования также очевидна. Впервые в России на достаточно большом клиническом материале изучено применение высокоэнергетической брахитерапии в режиме монотерапии. При этом, посредством сравнительного анализа оценены показатели безопасности и эффективности двух схем брахитерапии у пациентов групп низкого и промежуточного риска.

Апробировано сочетание высокоэнергетической брахитерапии и конформной дистанционной радиотерапии в виде двух режимов фракционирования брахитерапевтического буста.

Новизмой проведенных изысканий является и исследование различных практических аспектов процедуры высокоэнергетической брахитерапии, дающие возможность снизить частоту нежелательных лучевых реакций при условии сохранения адекватного уровня локального контроля РПЖ.

Материалы диссертационного исследования Новикова Р.В. представлены в достаточном числе печатных изданий (всего 50 работ), из которых 16 входят в рекомендованный ВАК РФ перечень изданий, а также подготовлены два учебно-методических пособия для обучающихся в системе высшего и дополнительного профессионального образования и получен патент на изобретение: «Способ планирования высокодозной внутритканевой лучевой терапии рака предстательной железы» (№ 2576875 от 10.02.2016 г.).

Научно-практическая значимость диссертации

Сформулированные автором рекомендации апробированы и внедрены в повседневную деятельность отделения радиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. Высокий методический уровень проведенного исследования, а также достоверность полученных результатов дает основание рекомендовать исследованные режимы лучевого лечения РПЖ к применению в практической работе других специализированных лечебных учреждениях страны, а также в лекционном курсе программ последипломного профессионального образования и для разработки методических рекомендаций по данной проблеме для практикующих врачей.

Предложенный метод оптимизации дозиметрического планирования высокомогностной брахитерапии, чья оригинальность подтверждена патентом на изобретение, логичен и достаточно легко воспроизводим в реальных клинических условиях.

Следует также подчеркнуть, что расширенный забор биопсийного материала в области критических анатомических структур позволяет изменять стандартный ход процедуры брахитерапии РПЖ, делая ее наиболее оптимальной в каждом конкретном клиническом случае.

Весьма заслуженным обстоятельством является и доказанная автором чрезвычайная важность повторного расчета дозиметрического плана после имплантации интрастатов, что является основой для безопасного и эффективного проведения процедуры внутритканевой радиотерапии.

Анализ показателей выживаемости больных и выраженности лучевой токсичности четырех режимов фракционирования высокомогностной брахитерапии у больных РПЖ (два в режиме монотерапии и два в составе сочетанной радиотерапии) доказал их высокую эффективность и безопасность в соответствующих группах риска развития рецидива заболевания. Схожесть полученных результатов радиотерапии при попарном сравнении исследуемых вариантов подведения дозы к предстательной железе дает основание к переходу в клинической практике на более короткие схемы лечения. Особо важное практическое значение это обстоятельство имеет в случае проведения монотерапии, так как подтверждается перспективная возможность еще большего сокращения этапов внутритканевого облучения, вплоть до применения одной фракции, изучение возможностей которой проводятся в настоящее время в ряде зарубежных радиотерапевтических центров.

Следует также подчеркнуть и то, что основные положения диссертационной работы соискателя достаточно полно представлены на научных мероприятиях различного уровня, как в нашей стране, так и зарубежом..

Общая характеристика работы

Оформление и содержание работы

Диссертационная работа Новикова Р.В. на тему: «Оптимизация лучевого лечения рака предстательной железы» представлена одним томом, написана в традиционном формате и состоит из введения, шести глав, из которых одна – обзор литературы, одна – материалы и методы, четырех глав с результатами собственных исследований, заключения, выводов и списка литературы. Диссертация изложена на 270 страницах машинописного текста, иллюстрирована 119 таблицами, 12 рисунками, 13 графиками и 26 диаграммами. Библиографический указатель включает 338 работ, из них 25 отечественных и 313 зарубежных публикаций.

По теме диссертации опубликовано 50 печатных работ, из них 16 в ведущих отечественных изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ для публикации материалов докторских диссертаций.

Аналитический обзор литературы изложен достаточно полно и охватывает современное состояние изучаемой проблемы. В обзоре представлены современные точки зрения и суждения различных авторов, использована современная литература и научные работы прошлых лет, что свидетельствует об эрудиции автора и его способности к аналитической работе.

В главе «материалы и методы» автор описывает клинические группы больных, вошедших в исследование, использованные методы набора и статистического анализа клинического материала. Все пациенты прошли тщательное обследование, которое позволило четко сформулировать показания к лечению и определить их принадлежность к группам риска, что имеет важное практическое значение при выборе метода лучевого лечения. Детально описаны используемые диагностические и лечебные методики. Приведены оптимальные рекомендованные величины дозиметрических переменных и лимитов, используемых при расчетах, а также значения эквивалентных доз при различных режимах фракционирования. Изложен ряд важных практических моментов, в частности, тактику лечения по купированию макрогематурии и способ введения игл-интрататов в

ткань железы, что облегчает практическое применение описанной методики внутритканевой терапии другими специалистами.

В зависимости от поставленных исследователем задач в диссертации приведены **четыре главы** с результатами собственных исследований. Так, в **третьей главе** представлены различные аспекты применения сатурационной промежностной биопсии предстательной железы при подозрении на наличие РПЖ. Изложение материала начинается с подробной клинической характеристики больных, разделенных на группы в зависимости от методики и кратности биопсии. Далее приводится подробная характеристика, полученного биопсийного материала. При этом, всесторонне оценена частота и структура осложнений, проведен статистический анализ по выявлению прогностических факторов развития РПЖ, в том числе, в парауретральной зоне и определение его клинической значимости. Заключительная часть главы посвящена возможности оптимизации процедуры брахитерапии на основании информации, полученной при сатурационной промежностной биопсии. Предложенная идея снижения лучевой нагрузки на уретру фактически гарантирует отсутствие значимой лучевой токсичности со стороны нижних отделов мочевыводящих путей. Разработанный алгоритм логичен, легко воспроизводим и обоснован результатами биопсии.

Большой интерес представляет следующая, **четвертая глава**, посвященная вопросам дозиметрии высокомоментной брахитерапии. Доказана необходимость обязательной повторной корректировки изодозного распределения после введения в железу игл-интрастатов. Представлен анализ сопоставления дозных планов с коррекцией и без нее по трем группам показателей, включающих клинический объем облучения, уретру и прямую кишку. Выявлены также существенные изменения по объему облучаемых тканей и простатическому отделу уретры. Вместе с тем, аналогичных изменений по показателям, характеризующим лучевую нагрузку на прямую кишку получено не было, что подтверждается клинически фактически полным отсутствием прямокишечных лучевых осложнений при использовании монорежима.

Пятая глава включает результаты лечения больных РПЖ при помощи высокомоментной брахитерапии. Пациенты были разделены на две группы в зависимости от применяемого режима фракционирования брахитерапии (две фракции по 13 Гр и три фракции по 11,5 Гр.). В первой части главы приведен всесторонний анализ клинических, лабораторных, морфологических и инструментальных

характеристик наблюдаемых больных. Хотелось бы отметить довольно интересный методологический подход, применённый к оценке безопасности исследуемых режимов фракционирования брахитерапии. Все ранние поздние осложнения (реакции) на различных этапах наблюдения (максимально 36 месяцев) подробно интерпретированы. Приведен их всесторонний анализ относительно результатов обследования (опросники, урофлоуметрия). Помимо этого, для стратификации лучевых осложнений применен общепринятый радиотерапевтический бальный подход. При оценке осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта предложен дневник дефекации, который позволил детализировать характер нарушений и осуществлена его валидизация в условиях реального клинического применения.

В целом, Эффективность брахитерапии оценивалась по показателю частоты биохимической прогрессии в течение трех лет наблюдения.

В качестве итога можно заключить, что предложенные режимы фракционирования брахитерапии характеризуются высоким уровнем контроля над опухолевым процессом и низкой частотой развития ранних и поздних лучевых осложнений. При этом, достоверных различий по основным показателям, характеризующих результаты лечения в группах монотерапии не получено.

Шестая глава диссертации посвящена описанию результатов сочетанной радиотерапии у больных РПЖ групп высокого и крайне высокого риска развития рецидива заболевания. При этом, было апробировано два режима облучения на основе высокомоментной брахитерапии (две фракции брахитерапии по 10 Гр и одна фракция в 15 Гр), а дистанционный этап лечения в исследуемых группах был схожим. Наблюдение за пациентами, как и в случае с монотерапией, выявило высокую эффективность и приемлемую безопасность данного варианта лучевого лечения, а также отсутствие значимых различий между сравниваемыми схемами подведения дозы.

Обобщение полученных результатов приведено в заключении.

Выводы и практические рекомендации проведенного исследования отличаются лаконичностью и полностью обоснованы, а полученными результаты соответствуют поставленным задачам.

Печатные работы и автореферат в полном объёме отражают основные положения рецензируемой работы.

В качестве не имеющего принципиального значения замечания можно указать на использование достаточно большого числа сокращений и аббревиатур, что

несколько затрудняет восприятие материала. Вместе с тем, следует подчеркнуть и тот факт, что эта особенность изложения материала характерна для большинства подобных работ и объясняется необходимостью использовать значительное количество технических, в том числе и радиотерапевтических терминов.

В то же время, при ознакомлении с диссертационной работой соискателя возникли следующие вопросы:

1. В практических рекомендациях сформулирован алгоритм лечения больных РПЖ с клинически значимой инфравезикальной обструкцией. Хотелось бы узнать Ваше мнение о роли радикальной простатэктомии у этой категории пациентов.

2. В Вашем исследовании величина межфракционного периода между сеансами брахитерапии составила три недели. Каковы допустимые минимальные и максимальные значения этого показателя?

3. Какой диагностический алгоритм применялся Вами в случае биохимического рецидива у пациентов после сочетанной радиотерапии и брахитерапии?

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Новикова Романа Владимировича «Оптимизация лучевого лечения больных раком предстательной железы» является законченным научно-квалификационным исследованием, в котором содержится решение актуальной проблемы современной онкологии и радиотерапии, заключающаяся в разработке методов лучевого лечения рака предстательной железы на основе высокоомощностной брахитерапии с источником ^{192}Ir в режиме монотерапии и в сочетании с конформной дистанционной радиотерапией, а также методов ее оптимизации и дозиметрического обеспечения.

В целом, диссертационная работа Новикова Романа Владимировича заслуживает положительной оценки, выполнена на современном высоком научно-методическом уровне, с учетом требований доказательной медицины с корректным использованием статистического анализа полученных результатов, написана хорошим литературным языком, легко и с интересом читается, хорошо иллюстрирована и представляет большую практическую значимость для клинической онкорadiологии. А актуальность, объем и уровень проведенных научных исследований, а также значимость полученных практических результатов, говорящих о высокой профессиональной подготовке соискателя, владеющего способностями проведения современного научного

исследования и качественной статистической обработкой материала, позволяют без всякого сомнения констатировать тот факт, что данное научное исследование полностью отвечает всем требованиям ВАК п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» постановления Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 г. (в редакции постановления Правительства Российской Федерации № 335 от 21 апреля 2016 г.), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора 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:

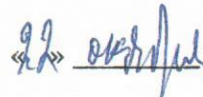
Заведующий научно-исследовательским отделом
инновационных технологий радиотерапии и
химиолучевого лечения злокачественных
новообразований ФГБУ "РНЦРР" Минздрава России,
доктор медицинских наук, профессор

 2020 г.

Г.А. Паньшин

Подпись д.м.н., профессора Паньшина Г. А. заверяю

Ученый секретарь ФГБУ «РНЦРР» МЗ РФ,
доктор медицинских наук, профессор

 2020 г.

З.С. Цаллагова

Адрес: 117997, г. Москва, ул. Профсоюзная, д. 86
ФГБУ "РНЦРР" Минздрава России
канцелярия: +7 (499) 120-65-10
fax: +7 (495) 334-79-24
e-mail: mailbox@rncrr.rssi.ru