

Отзыв официального оппонента на диссертацию
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 работы.

Диссертационная работа Новикова Романа Владимировича посвящена решению одной из наиболее актуальных проблем современной онкоурологии – улучшению эффективности лечения и качества жизни больных ранними и местнораспространенными формами рака предстательной железы, число которых ежегодно увеличивается, опережая темпы роста многих других новообразований. Исторически, на протяжении уже нескольких десятилетий хирурги и радиотерапевты предлагают равно эффективные методы радикального лечения. В последние годы существенно возросла роль лучевых методов лечения благодаря развитию диагностической и радиотерапевтической техники и технологий, характеризующихся меньшей агрессивностью и высокими отдаленными функциональными результатами. Однако радиационное воздействие на здоровые ткани сопровождается появлением как ранних так и поздних лучевых повреждений, заставляющие некоторых пациентов отказываться от этого варианта терапии. Поиск путей снижения негативного влияния ионизирующего излучения представляется крайне важной задачей радиационной онкологии на современном этапе.

Одним из наиболее рациональных способов снижения частоты и выраженности лучевых осложнений является использование внутритканевой лучевой терапии (брахитерапии), которая позволяет минимизировать негативное воздействие на здоровые ткани по сравнению с целым рядом даже современных технологий дистанционного лучевого воздействия. Кроме этого, интерстициальное введение источников излучения у больных раком предстательной железы в силу особенностей радиобиологии аденокарциномы и специфичности, выполняемых железой в организме функций, дает наибольшие преимущества относительно стандартных методик.

Перспективным вариантом внутритканевой лучевой терапии является высокоомощностная брахитерапия с использованием изотопов ^{60}Co и ^{198}Au . В настоящее время в ведущих клиниках РФ и за рубежом изучаются возможности применения высокоомощностной брахитерапии у больных РПЖ в различных клинических ситуациях.

Актуальность данной работы сомнений не вызывает. Получение ответов на поставленные автором задачи может существенно улучшить результаты брахитерапевтического и сочетанного лучевого лечения больных раком предстательной железы низким, умеренным и высоким риском прогрессирования.

Научная новизна исследования. Научная новизна обусловлена отличительной особенностью представленной диссертации, в которой реализован комплексный подход в решении поставленных в ней исследователем задач, позволивший изучить фактически все этапы брахитерапевтического метода с источником высокой мощности дозы, начиная с верификации диагноза и заканчивая анализом исходов лечения.

Концепция «формирования тоннеля низкой мощности дозы», изначально сформулированная при низкоэнергетической брахитерапии, за счет разработанной автором новой методики сатурационной промежуточной биопсии получила дальнейшее развитие и заложила основу для реальной оптимизации процедуры брахитерапии с источником высокой мощности дозы.

Автором впервые показаны закономерности, имеющие место при реализации первоначально рассчитанного дозиметрического плана, четко и ясно представлены возникающие изменения топографии клинического объема облучения и критических органов.

Можно смело заявить, что представлены первые отечественные результаты брахитерапии с источником высокой мощности дозы в режиме монотерапии, характеристика осложнений на различных этапах лечения и последующего наблюдения за больными. Осуществлен поиск факторов, достоверно влияющих на частоту и выраженность различного рода нежелательных реакций. Подробно рассмотрен феномен «биохимического скачка» и определена группа пациентов, у которых вероятность его регистрации наиболее вероятна. Оценена эффективность высокоэнергетической брахитерапии у больных раком предстательной железы низкого и промежуточного риска в зависимости от режима фракционирования брахитерапии.

Новизной исследования являются полученные результаты сравнения двух режимов сочетания высокоэнергетической брахитерапии с конформной дистанционной лучевой терапией у пациентов высокого и крайне высокого риска рецидива по показателям эффективности и негативных побочных эффектов.

Достоверность полученных результатов. Материалом для данной диссертационной работы послужил анализ результатов диагностики и лечения у 355 пациентов. Число наблюдений вполне достаточно для проведения расчетов, что в

совокупности с использованием верно подобранных статистических методик обеспечивает достоверность полученных результатов.

Обоснованность выводов и практических рекомендаций. Важнейшим условием обоснованности результатов является разработка выверенного дизайна исследования, полностью соответствующего поставленным целям и задачам, что, безусловно соблюдено в данной работе. В диссертации имеются ссылки на общепризнанные и актуальные на сегодняшний день стандарты относительно стратификации больных на группы риска, формулирования противопоказаний к лечению, выполнения необходимых объемов обследования, оценки осложнений и последующего динамического контроля. Радиотерапевтическое лечение, а также представление дозиметрических переменных, представлено в соответствии с требованиями Международной комиссии по радиационным частицам и измерениям. Таким образом, в исследовании обеспечен высокий научно-методологический уровень, гарантирующий с одной стороны значимость полученных результатов, с другой – возможность сопоставлять их с данными других авторов не только в России, но и за рубежом. В целом, представленные выводы и практические рекомендации полностью отражают решение поставленных задач.

Наиболее значимые результаты рецензируемой работы широко представлены в печатных изданиях. Всего по теме диссертации опубликовано 50 печатных работ, из которых 16 в рекомендованном ВАК перечне, что удовлетворяет требованиям Положения о присуждении ученых степеней. Получен патент на метод оптимизации высокоомощностной брахитерапии рака предстательной железы. Помимо этого, у автора имеется целый ряд печатных работ, посвященных другим аспектам лучевого лечения больных раком предстательной железы, в частности стереотаксической лучевой терапии и применения радиоизотопных методов для выявления сигнальных лимфатических узлов в целях планирования объема радиотерапии на дистанционном этапе сочетанной лучевой терапии (патент на изобретение).

Научно-практическая значимость. Значимость проведенного исследования для современной онкоурологии не вызывает сомнения. Специалисты, занимающиеся внутритканевой лучевой терапией, получили возможность оптимизировать планирование высокоомощностной брахитерапии с учетом индивидуальных особенностей пациентов. Доказана возможность снижения лучевой нагрузки на уретру, апробированная в данной диссертации, может быть реализована и при низкоомощностной брахитерапии,

представленной более широко в нашей стране, что, безусловно, существенно повышает практическое значение предложенного метода.

Выявление изменений в запланированной дозой нагрузки в облучаемых тканях в ходе процедуры высокомоментной брахитерапии дало возможность определить необходимость корректировки лечебного дозиметрического плана и, по сути, обосновать обязательный перечень этапов приводящих к безопасной и эффективной внутритканевой лучевой терапии рака предстательной железы.

Сравнительный анализ двух схем фракционирования высокомоментной брахитерапии в режиме монотерапии продемонстрировал высокий уровень локального контроля среди пациентов низкого и промежуточного риска при низкой частоте клинически значимых (3 степени) осложнений со стороны прямой кишки и мочеполовой системы. Полученные результаты позволили сделать вывод о равной результативности двух и трех фракционного лечения, что позволяет сокращать число этапов брахитерапии. Поиск прогностических факторов ранней и поздней мочеполовой токсичности выявил в качестве основного – наличие оперативных вмешательств в анамнезе, что дало возможность обосновать оптимальный подход в лучевом лечении у данной категории больных.

Изучение результатов сочетанной лучевой терапии на основе брахитерапии источником высокой мощности дозы, выполненной в виде двух режимов, дало основание рекомендовать осуществлять локальную эскалацию дозы посредством высокомоментной внутритканевой лучевой терапии в виде одной фракции в 15 Гр. Оба исследуемых варианта сочетанного лучевого лечения доказали свою эффективность и безопасность у пациентов групп высокого и крайне высокого риска рецидива.

Внедрение результатов исследования. Разработанные соискателем варианты высокодозной брахитерапии в монорежиме и сочетанной лучевой терапии внедрены в практическую деятельность ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, о чем свидетельствует соответствующий акт. Число пациентов, пролеченных при помощи высокомоментной брахитерапии начиная с 2012 года, когда данная методика впервые была применена в институте онкологии существенно ежегодно увеличивается.

Основные положения диссертации Новикова Романа Владимировича были представлены на научных конференциях и конгрессах. Накопленный в отделении радиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России опыт выполнения высокомоментной брахитерапии лег в основу разработанных рекомендаций, опубликованных в 2016 г.

Структура и содержание диссертации. Диссертация изложена на 270 страницах. Для большей наглядности результаты иллюстрированы рисунками и гистограммами. В структуре работы отображены общепринятые разделы: введение, обзор литературы, глава, в которой описываются материалы и методы исследования, четыре главы собственных результатов, заключение, выводы и практические рекомендации.

Содержание введения традиционно. В нем представлена актуальность исследования. Сформулированы цель и задачи. Все поставленные задачи полностью соответствуют общей цели диссертации. Раскрыта научная новизна и научно-практическая значимость работы. Подробно изложено личное участие автора в проведении разных этапов научных изысканий. Четко сформулированы основные положения, выносимые на защиту. Хотелось особо подчеркнуть, что данная работа выполнялась в рамках двух НИР по основному плану научно-исследовательских работ института.

Обзор литературы размещен на 40 листах машинописного текста, что вполне достаточно для всестороннего освещения изучаемой проблемы. Источники, которые приведены в обзоре, в основном, датированы последними пятью годами. Последовательно представлена информация о всех изучаемых в работе проблемах, начиная с биопсии предстательной железы и заканчивая отдаленными результатами лучевой терапии больных раком предстательной железы. Изложенный материал обоснованно указывает на необходимость проведения той или иной части исследования. Ощипный библиографический указатель содержит 338 авторов, из которых только 25 являются русскоязычными, и подтверждает актуальность и малую освещенность в отечественной литературе рассматриваемых вопросов.

Во второй главе представлена характеристика клинического материала и используемых методов. Начинается она с распределения общей когорты больных, включающей в себя 355 пациентов, на группы. Детальная клиническая характеристика наблюдаемых групп дана в начале каждой из соответствующих глав с собственными результатами исследования. Используемые диагностические методики изложены в логической последовательности: физикальные, лабораторные и инструментальные. Подробно приведены особенности сатурационной промежностной биопсии, высокомоментной брахитерапии и конформной дистанционной лучевой терапии. Существенная часть второй главы посвящена вопросам алгоритма динамического наблюдения за пациентами после лучевого лечения. Оценка лучевой токсичности осуществлялась в соответствии с современными терминологическими критериями шкалы по оценке степени тяжести наиболее частых нежелательных явлений 4 версии и

общепринятых положений RTOG. Заканчивается глава характеристикой используемых статистических методик.

Важная роль сатурационной промежностной биопсии предстательной железы в планировании процедуры внутритканевой лучевой терапии и ее диагностические возможности освещена в третьей главе. Дана детальная характеристика морфологических особенностей выявленных аденокарцином. Безусловный интерес представляют результаты, полученные в группе пациентов, у которых сатурационная биопсия выполнена по первичным показаниям, так как такой подход не является стандартным. Особый интерес вызывает предложенный метод оптимизации величины лучевой нагрузки на уретру с формированием так называемого «тоннеля низкой мощности дозы». Полученные результаты забора биоптатов из парауретральной зоны свидетельствуют о том, что приблизительно у каждого третьего пациента с локализованным раком предстательной железы групп низкого и промежуточного риска можно существенно снизить дозы на мочеиспускательный канал. Оригинальность и новизна идеи подтверждена патентом.

Четвертая глава посвящена изучению процессов, наблюдающихся при дозиметрическом планировании процедуры высокомоментной брахитерапии. В ходе данного исследования сформулирована идея расчета дозной нагрузки на клинический объем облучения и критические органы осуществляя повторную оптимизацию плана. Исследователем наглядно продемонстрировано, что введение игл-интрастатов вызывает существенное смещение контуров облучаемых структур. Таким образом, проведение внутритканевой лучевой терапии без учета этих смещений может привести к локальным рецидивам и тяжелым осложнениям.

В пятой главе оценены результаты брахитерапии источником высокой мощности дозы в режиме монотерапии. Число пролеченных пациентов вполне достаточно – 198 человек. В основе изложения материала лежит сравнение двух вариантов подведения дозы – две фракции по 13 Гр и три по 11,5 Гр. Тщательно описаны осложнения, обусловленные инвазивностью самой процедуры брахитерапии. Далее подробно рассмотрены ранние лучевые осложнения, в том числе нарушения эректильной функции. Поздняя лучевая токсичность оценена на протяжении трех лет, что вполне достаточно, так как подавляющее число наиболее тяжелых форм постлучевых нарушений в виде стриктур уретры регистрируются в первые два года после лечения. Эффективность исследуемых режимов брахитерапии оценена по уровню биохимического контроля. Подробно освещены причины роста простат-специфического антигена, выявленные при

углубленном клиническом обследовании пациентов с признаками рецидива. Также приведены результаты поиска факторов, достоверно коррелирующих с исходом лечения.

Заключительная шестая глава содержит информацию относительно результатов лечения пациентов группы высокого риска при помощи сочетанной лучевой терапии. Приведен сравнительный анализ двух режимов подведения брахитерапевтического «boost» к предстательной железе – две фракции по 10 Гр и одна в 15 Гр. По своей структуре и порядку изложения материала она полностью соответствует главе, посвященной исследованию режимов монотерапии, что позволяет проводить сравнительные параллели между схожими показателями.

В общем заключении автором приведено краткое обобщение полученных результатов с акцентом на наиболее значимые из них. Выводы исследования вытекают из полученных результатов и полностью соответствуют сформулированным цели и задачам.

Автореферат составлен в соответствии с действующими требованиями, соответствует основному содержанию диссертационной работы.

Замечания. В целом, диссертация написана хорошим литературным языком, хотя и имеются некоторые стилистические неточности и опечатки. Критических замечаний, ошибок и предложений при рецензии данной работы не выявлено. Несомненно, диссертационная работа является актуальной и обладает научной новизной и значимостью.

В порядке уточнения хотелось бы обсудить с соискателем следующие вопросы:

1. Рассматриваете ли Вы макрогематурию в ходе проведения процедуры высокоомощной брахитерапии в качестве осложнения?

2. В Вашем исследовании основным фактором прогноза регистрации такого феномена как «bounce» явился объем предстательной железы. Как Вы это объясняете? Какова тактика при подозрении на «bounce»?

3. Имеет ли значение очередность выполнения брахитерапии и конформной дистанционной лучевой терапии при их сочетании?

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исходя из вышперечисленного можно заключить, что диссертационная работа Новикова Романа Владимировича, посвященная актуальным вопросам радиотерапии, «Оптимизация лучевого лечения больных раком предстательной железы», выполненная на высоком методологическом уровне, представляет собой заверченный научно-квалификационный труд, в рамках которого на основе выполненных исследований сформулированы положения, совокупность которых можно квалифицировать как

достижение в научно-практической медицине. Имеется решение актуальной научной проблемы, а именно разработка и апробация клинического применения различных режимов фракционирования высокоомощностной брахитерапии рака предстательной железы, как в виде монотерапии, так и в сочетании с конформным дистанционным облучением предстательной железы и путей регионарного лимфооттока, а также способа оптимизации процедуры внутритканевой лучевой терапии, что обеспечивает персонализацию лечения и позволяет улучшить результаты лечения. Представленная работа 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

Ведущий научный сотрудник отделения радиотерапии

НИИ клинической и экспериментальной радиологии

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

доктор медицинских наук, профессор

«25» ноября 2020 г.

Ткачев С. И.

Подпись доктора медицинских наук, профессора Ткачева С.И. «ЗАВЕРЯЮ»

Ученый секретарь

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

кандидат медицинских наук

«26» н 2020 г.



Кубасова И. Ю.

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

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

Телефон: +7(499) 324-15-30 E-mail: kanc1@ronc.ru