

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук Новикова Сергея Николаевича на диссертационную работу Знатковой Яны Радиславовны «Стереотаксическая лучевая терапия в комплексном лечении больных местнораспространённым и рецидивным раком поджелудочной железы», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.12 – Онкология, 14.01.13 – Лучевая диагностика, лучевая терапия.

Актуальность темы

Рак поджелудочной железы относится к опухолям, наиболее часто приводящим к смерти. Более 70% больных с диагнозом рак поджелудочной железы погибает в течение первых 3 лет после выявления заболевания. Отсутствие локорегионарного контроля и местные рецидивы наблюдаются в 18-63% случаев и являются основной причиной смерти в 20-30% случаев.

Традиционно комбинация химиотерапии и лучевой терапии является оптимальным терапевтическим решением для пациентов с местнораспространённым и рецидивным раком поджелудочной железы, позволяющим обеспечить максимально возможный локальный контроль..

В то же время, лучевая терапия в режиме классического фракционирования дозы излучения длительна и тяжело переносится пациентами. В последние годы активно изучается возможность стереотаксической лучевой терапии (СТЛТ), которая за счет точного подведения дозы позволяет увеличить радиационную нагрузку на опухоль и создает условия для использования гипоракционированных режимов подведения дозы, что, в свою очередь, сокращает продолжительность лучевого лечения. В настоящее время остаётся множество методических вопросов, связанных с проведением СТЛТ больным раком поджелудочной железы: определение оптимальной разовой дозы, количества фракций СТЛТ, значение контроля за движением опухоли во время сеанса облучения, дозиметрические ограничения на органы риск..

Безусловно, решение этих важных и сложных задач будет способствовать повышению эффективности лучевого лечения больных местнораспространенным и рецидивным раком поджелудочной железы (МРРПЖЖ), обеспечит условия для широкого клинического использования СТЛТ у этой категории больных.

Таким образом, диссертационная работа Я.Р. Знатковой, посвященная изучению возможностей проведения стереотаксической лучевой терапии больных местнораспространенным и рецидивным раком поджелудочной железы, является актуальной и важной как с научной так и с практической точек зрения.

Обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций, достоверность полученных результатов

Представленные в диссертационной работе Я.Р. Знатковой теоретические положения, выводы и методические подходы основаны на глубокой и тщательной проработке ретроспективного и проспективного материала с применением комплекса современных статистических методов, адекватных поставленным задачам. Представленный объем материала и его качество и объём, включающий 103 больных, из которых 77 пациентов имели местнораспространенный рак поджелудочной железы, 26 пациентов - рецидивный рак поджелудочной железы после различных хирургических вмешательств, являются достаточными для решения поставленных задач, обеспечивают достоверность результатов исследования, сформулированных выводов.

Научная новизна исследования

Использование передовых методов лучевой диагностики, с высокой достоверностью определяющих границы опухолевого поражения, и современных технологий лучевой терапии, значительно уменьшающих объём облучения окружающих тканей, навигация и верификация положения мишени позволили разработать и внедрить методику стереотаксической радиотерапии у

больных с местнораспространённым и рецидивным раком поджелудочной железы.

Комплексный подход в предлучевой подготовке у больных раком поджелудочной железы, позволил детализировать анатомические особенности опухоли и уточнить объем её распространения, что крайне важно при планировании прецизионной лучевой терапии с применением высоких доз облучения.

Автором разработан и внедрён в клиническую практику протокол топометрической подготовки, контроль дыхательных движений с задержкой дыхания на вдохе. С учётом анатомических особенностей пациентов возможен выбор различных вариантов дозиметрического планирования. Кроме того, возможность снижения амплитуды дыхания и контроля за движением опухоли во время сеанса позволяет максимально точно подвести высокую дозу к мишени, редуцировать объём облучения окружающих нормальных тканей и вероятность возникновения лучевых повреждений. Решения этих задач создаёт оптимальные условия проведения стереотаксической лучевой терапии.

Особое внимание заслуживает тот факт, что применение СТЛТ, в сравнении с облучением в режиме классического фракционирования дозы, позволило существенно увеличить частоту достижения частичного ответа и стабилизации опухолевого процесса. Кроме того, у больных, получавших СТЛТ, показана возможность достижения полной регрессии опухоли по данным методов лучевой диагностики. Этот факт подтверждает высокую эффективность разработанной методики облучения.

Особого внимания заслуживают данные о высокой противоболевой активности СТЛТ. Причем, этот выраженный противоболевой эффект, который существенно превышает возможности стандартной лучевой терапии, достигается за значительно более короткое время лечения, которое сокращается с 5 недель, необходимых для завершения стандартной программы лучевой терапии, до 5 дней - при использовании СТЛТ. Возможность быстрого достижения

выраженного противоболевого эффекта имеет большое значение для повышение качества жизни больных раком поджелудочной железы.

Практическая значимость результатов исследования

Практическая значимость работы не вызывает сомнений. Применение стереотаксической радиотерапии у больных с местнораспространённым и рецидивным раком поджелудочной железы приводит к улучшению локального контроля, снижению болевого синдрома при приемлемых показателях ранней и поздней токсичности.

Короткая продолжительность курса стереотаксической радиотерапии (5 фракций ежедневно) позволяет использовать данный метод в комплексном лечении, не прерывая и практически не влияя на объём проведения основного у данной группы пациентов лекарственного лечения.

Автор рекомендует использовать разовую очаговую дозу 7,5Гр до суммарной дозы 37,5 Гр к поражению первичной или рецидивной опухоли поджелудочной железы и поражённых лимфатических узлов.

Разработанный алгоритм выполнения стереотаксической радиотерапии на современных линейных ускорителях электронов, подробно описанная последовательность действий при топометрической подготовке, выборе объёмов облучения, дозиметрическом планировании и верификации плана лучевой терапии позволяют внедрить данную методику в повседневную клиническую практику широкого круга радиотерапевтических отделений Российской Федерации, обладающих необходимым оборудованием и квалифицированным персоналом.

Оценка содержания диссертации

Диссертация представлена на 159 страницах и содержит следующие разделы: введение, 4 главы (обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты лечения и их обсуждения, ранние и поздние лучевые реакции), заключение, выводы, практические рекомендации, список сокращений,

список литературы, приложения. Работа иллюстрирована 14 таблицами и 29 рисунками. Перечень используемой литературы включает 219 источников, из которых 29 – отечественных и 190 – зарубежных.

Во введении автор показывает актуальность исследования и обосновывает необходимость применения стереотаксической радиотерапии в различных клинических ситуациях у больных с местнораспространённым и рецидивным раком поджелудочной железы, особенно, при ограниченных возможностях выполнения хирургического лечения.

Цель работы сформулирована четко и ясно: «Улучшение результатов комплексного лечения больных местнораспространенным и рецидивным раком поджелудочной железы путем усовершенствования методики стереотаксической лучевой терапии». Задачи исследования полностью отвечают поставленной цели.

В главе 1 (литературный обзор) диссертации автор, придерживаясь принципов доказательной медицины, освещает вопросы диагностики, эффективности и особенностей различных методов лечения больных местнораспространённым и рецидивным раком поджелудочной железы.

Ясно определена и детально проанализирована ключевая роль таких методов лучевой диагностики рака поджелудочной железы как – ультразвуковое исследование, эзофагогастродуоденоскопия, диагностическая лапороскопия, многосрезовая компьютерная томография, магнитно-резонансная томография и позитронно-эмиссионная томография.

Диссертант коснулся ряда вопросов хирургического лечения у пациентов с местнораспространённым раком поджелудочной железы и основного метода лечения пациентов – лекарственного.

Интересно и последовательно описана эволюция радиотерапевтического метода лечения, начиная с роли традиционной лучевой терапии в химиолучевом лечении местнораспространённого и рецидивного рака поджелудочной железы и заканчивая особенностями и результатами современных методик стереотаксической лучевой терапии.

Рассмотрены современные аспекты предлучевой подготовки стереотаксической лучевой терапии рака поджелудочной железы, включая роль позитронно-эмиссионной томографии.

Обзор написан хорошим литературным языком. Знания современной литературы и критичная их оценка позволили автору в последующем сделать правильные выводы, обосновать и провести представленное ниже исследование.

В главе 2 (материалы и методы исследования) диссертации подробно представлены с клинических и морфологических позиций 103 больных с местнораспространённым и рецидивным раком поджелудочной железы, которым в период с 2000 по 2015 год в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина МЗ РФ была выполнена как один из этапов комплексного лечения стереотаксическая или традиционная радиотерапия. Все пациенты были разделены на две основные группы. В первую группу вошли пациенты с местнораспространённым раком поджелудочной железы (n=77). Во вторую группу вошли пациенты с рецидивным раком поджелудочной железы (n=26). Две основные группы были разделены на 2 подгруппы, сравнимые по схеме проводимой лучевой терапии: 1а (n=37) и 2а (n=15) получили ЛТ в режиме классического фракционирования (РОД 2 Гр, 5 раз в неделю, СОД 54-60 Гр); 1б (n=40) и 2б (n=11) получили стереотаксическую лучевую терапию в режиме гипофракционирования (РОД 7,5 Гр, 5 раз в неделю, СОД 37,5 Гр).

Автор детально описал этапы и методологию проведения стереотаксической радиотерапии местнораспространённого и рецидивного рака поджелудочной железы. Особый интерес вызывает разработанный протокол предлучевой подготовки больных раком поджелудочной железы, включающий в себя модифицированное компьютерно-томографическое исследование, с обязательным контрастированием «per os» йодированным препаратом и внутривенным контрастным усилением. А также, последующее совмещение данных топометрической компьютерной томографии с результатами ПЭТ-КТ – исследования, что необходимо для достижения более чёткой визуализации опухоли поджелудочной железы и окружающих нормальных тканей:

двенадцатиперстной кишки и желудка. Важно отметить, что для лучшей визуализации опухоли поджелудочной железы при компьютерно-томографическом исследовании выбиралась венозная фаза наполнения сосудов.

Во время предлучевой подготовки и проведения сеансов лечения использовалась система контроля дыхательных движений (пациент задерживал дыхание на вдохе под контролем системы RPM (Real – time Position Management)). В качестве фиксирующего приспособления при проведении КТ и лучевой терапии использовался индивидуальный вакуумный матрац. Разработанный протокол сокращает объём движения опухоли во время сеанса радиотерапии, что позволяет увеличить суммарную очаговую дозу за счёт уменьшения облучаемого объёма и уменьшения отступа на PTV, что несёт в себе вероятность увеличения показателей локального контроля и уменьшения негативных побочных эффектов.

Автор произвел тщательный статистический анализ полученных данных с применением пакета программ Microsoft Excel и Statistica 10.0. Оценка достоверности различий результатов лечения проводилась с использованием критерия Хи-квадрата с поправкой Йейтса. Кроме того, использовались таблицы сопряжённости с точным критерием Фишера - односторонним и двухсторонним. Определение достоверности средних различий производилось при помощи t-критерий Стьюдента с 2-х сторонней доверительной вероятностью совпадения. Оценка показателей общей выживаемости проводилась методом Kaplan-Meier. Различия в показателях выживаемости считались достоверными при $p < 0,05$. В ходе проведенного статистического анализа все различия в результатах лечения были статистически достоверны.

Следует отметить, что в данной главе проведен сравнительный анализ различных технологий подведения дозы при осуществлении СТЛТ. Автором показано, что выбор методики облучения должен быть персонализирован, так как на его эффективность существенное влияние оказывают анатомические особенности пациента.

Глава 3 (результаты лечения и их обсуждения) диссертации является основной, и в ней проведена оценка непосредственных результатов лечения пациентов с местнораспространенным и рецидивным раком поджелудочной железы, осуществлен сравнительный анализ выживаемости и локального контроля при использовании стереотаксической лучевой терапии и проведения лучевой терапии в режиме классического фракционирования дозы.

Анализируя результаты, полученные в ходе исследования автор показал, что применение стереотаксической лучевой терапии по сравнению с традиционной лучевой терапией достоверно повысило частоту локального контроля: в группах больных с местнораспространённым раком поджелудочной железы однолетний контроль увеличился с 41% до 78% , 2-х летний с 31% до 59% и 3-х летний с 5% до 18%; при рецидивах заболевания - с 33,3% до 78,2%, с 29,3% до 61% и 18% до 43%, соответственно. Одногодичная выживаемость больных местнораспространённым раком поджелудочной железы при стереотаксической лучевой терапии достигла 95%, в контрольной группе составила 54%, двух- и трехлетняя выживаемость при стереотаксической лучевой терапии снизилась до 65% и 35%, но существенно превышала выживаемость после облучения в режиме классического фракционирования дозы – 20% и 13%, соответственно. При рецидивном раке поджелудочной железы 2-х и 3-х летняя выживаемость после стереотаксической лучевой терапии оказалась равной 64% и 45%, что существенно превышало возможности стандартной лучевой терапии – 47% и 20%, соответственно.

Кроме того, автором были показаны существенные преимущества СТЛТ над облучением в режиме классического фракционирования дозы с точки зрения купирования болевого синдрома. Выполнение СТЛТ у больных местнораспространённым раком поджелудочной железы обеспечило достижения контроля над болью в 70%, при проведении стандартной лучевой терапии – только в 39% случаев. При рецидивном раке поджелудочной железы преимущество СТЛТ было также очевидно: частота купирования болевого синдрома увеличилась с 33% до 64%.

В главе 4 (ранние и поздние лучевые повреждения) диссертации автор оценивает частоту и выраженность ранних и поздних лучевых повреждений. Автор показал, что СТЛТ не вызывает серьёзной острой лучевой токсичности, которая препятствует проведению лечения, а также, характеризуется низкой частотой серьёзных отдалённых лучевых повреждений. Это позволило диссертанту говорить о возможности использования СТЛТ у ряда больных раком поджелудочной железы в амбулаторном режиме.

В заключении следует отметить, что диссертация Знатковой Я.Р. посвящена актуальному вопросу онкологии и радиотерапии. Содержащиеся в ней предложения, методики и выводы имеют высокое научное и практическое значение. В диссертации обобщен опыт клиники, располагающей наибольшим опытом высокотехнологичного хирургического, лучевого и комбинированного химиолучевого лечения метастазов в печени в Российской Федерации. Не вызывает сомнения, что полученные результаты и рекомендации будут полезны в повседневной работе онкологических клиник, занимающихся диагностикой и лечением данной категории больных.

Заключение диссертационной работы содержит основные положения диссертации и формирует целостное представление о решении автором задачи – улучшении результатов комплексного лечения больных опухолями различных локализаций с метастазами в печени за счёт применения усовершенствованных методик стереотаксической лучевой терапии.

Выводы и практические рекомендации изложены четко, соответствуют поставленным задачам и полностью раскрывают суть представленной работы. Автореферат отражает в полном объеме результаты проведенного исследования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

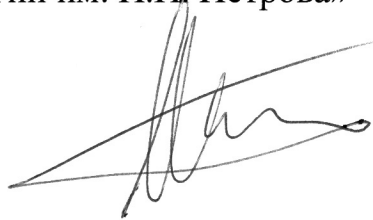
Диссертация Знатковой Яны Радиславовны «Стереотаксическая лучевая терапия в комплексном лечении больных местнораспространённым и рецидивным раком поджелудочной железы», представляет собой самостоятельную, законченную научно-квалификационную работу, в которой

предлагается новое решение актуальной задачи онкологии и лучевой терапии по улучшению результатов комплексного лечения больных с местнораспространённым и рецидивным раком поджелудочной железы путем внедрения и совершенствования методики стереотаксической лучевой терапии.

Диссертация полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013 г. (в редакции постановлений Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 г. № 335, от 02 августа 2016 г. № 748, от 29 мая 2017 г. № 650, от 28 августа 2017 г. № 1024 и от 01 октября 2018 г. № 1168), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор достоин присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.12 – Онкология, 14.01.13 – Лучевая диагностика, лучевая терапия.

Заведующий научным отделением
радиационной онкологии и ядерной медицины
ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова»
Минздрава России,

д.м.н.



С.Н. Новиков

06.03.2020

Подпись С.Н. Новикова заверяю:

Ученый секретарь, к.б.н.




Г.С. Киреева

197758, г. Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, дом 68

Телефон: (812) 43-99-555; факс: (812) 596-89-47

Эл.почта: oncl@rion.spb.ru