

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук Ахаладзе Гурама Германовича 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

Проблема лечения больных с местнораспространённым и рецидивным раком поджелудочной железы, невзирая на все совершенствующиеся возможности онкологии, остаётся крайне актуальной. Заболеваемость раком поджелудочной железы и показатели смертности от него не снижаются. Удельный вес резектабельных случаев раком поджелудочной железы составляет не более 20%, а в 60% случаев заболевание на момент постановки диагноза носит метастатический характер. При этом средняя продолжительность жизни даже у радикально прооперированных больных после хирургического лечения в самостоятельном варианте составляет 12-13 месяцев. Пятилетняя выживаемость по данным ряда авторов составляет от 10 до 25%.

Стандартного подхода в терапии местнораспространённого и рецидивного рака поджелудочной железы не существует. В настоящее время выделяют два варианта консервативного лечения: химиолучевая терапия и химиотерапия.

Основным методом лечения у большинства больных остаётся химиотерапия, которая редко приводит к достижению высоких показателей локального контроля. Добавление хирургического метода, как основного локального варианта, к лекарственному лечению в целом ряде клинических ситуаций ассоциировано с улучшением онкологических показателей – опухолеспецифической и общей выживаемости. К сожалению, не все пациенты могут соответствовать критериям операбельности и резектабельности.

В соответствии с клиническими рекомендациями Министерства здравоохранения Российской Федерации по лечению рака поджелудочной железы 2018г., рекомендациями NCCN (Version1.2019), дистанционная лучевая терапия (ДЛТ) является одним из компонентов комплексного лечения местнораспространенных и рецидивных опухолей поджелудочной железы.

В то же время, низкая эффективность, продолжительность и тяжелая переносимость комплексного лечения при использовании лучевой терапии в режиме классического фракционирования дозы излучения заставляют лучевых терапевтов искать другие варианты лучевой терапии.

Появление новой диагностической техники, позволяющей лучше выявлять и достовернее устанавливать границы опухолевого поражения в поджелудочной железе, и современных технологий лучевой терапии, позволяющих уменьшить лучевую нагрузку на окружающие здоровые ткани и избирательно значительно повышать дозу радиации в злокачественном поражении, создало предпосылки получения высоких показателей локальной эффективности лечения, в том числе и у больных с местнораспространённым и рецидивным раком поджелудочной железы.

Однако, несмотря на уже имеющийся мировой опыт, до сих пор остаются невыясненные вопросы, связанные с оптимальной методикой лучевой терапии. Это касается величины разовых и суммарных очаговых доз, выбора объёмов облучения, технологии подведения дозы, навигации и верификации точности подведения дозы радиации.

Активно изучаемый сейчас метод стереотаксической радиотерапии является неинвазивным методом локального контроля опухоли у пациентов, которым невозможно выполнить хирургическое лечение первичной или рецидивной опухоли.

В связи с этим диссертационную работу Я.Р. Знатковой следует считать не только актуальной, но и своевременной.

Обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций, достоверность полученных результатов

Представленные в диссертационной работе Знатковой Я.Р. теоретические положения, выводы и методические подходы основаны на глубокой и тщательной проработке значительного проспективного и ретроспективного материала с применением комплекса современных статистических методов, адекватных поставленным задачам. Представленный объем материала и его качество являются достаточными для решения поставленных задач, обеспечивают достоверность результатов исследования, сформулированных выводов. Таким образом, достоверность полученных автором результатов сомнений не вызывает.

Научная новизна исследования

Использование современных технологий лучевой терапии, значительно уменьшающих объем облучения окружающих тканей, позволило усовершенствовать методику облучения больных местнораспространённым и рецидивным раком поджелудочной железы. Применение лучевой терапии в режиме стереотаксической радиотерапии позволило подводить к опухолевому поражению поджелудочной железы высокую дозу ионизирующего излучения со значительным ограничением дозы, подводимой к окружающим здоровым органам и тканям, что привело к достижению высоких показателей локального контроля облучённой опухоли поджелудочной железы с приемлемыми показателями частоты развития лучевых повреждений.

Разработанный протокол предлучевой подготовки, контроль дыхательных движений (проведение и подготовка стереотаксической лучевой терапии на вдохе), внедрение персонализированного подхода в зависимости от анатомических особенностей пациента различных вариантов высокомодулированного дозиметрического планирования даёт возможность уменьшить объем мишени, уменьшить нагрузку на органы риска и увеличить изоэффективную СОД, что приводит к повышению эффективности и уменьшению токсичности лечения.

Следует считать, что одним из важных аспектов проведения стереотаксической лучевой терапии является повышение качества жизни пациентов. Разработанная методика стереотаксической лучевой терапии сокращает курс лучевого лечения с 5 недель до 5 дней. Оценка динамики болевого синдрома показала преимущество стереотаксической лучевой терапии. Купирование всех видов болевого синдрома при стереотаксической лучевой терапии по сравнению с традиционной лучевой терапией увеличилось с 38,8% до 70% при местнораспространённом раке поджелудочной железы и с 33,4% до 64% при рецидивном раке поджелудочной железы.

Практическая значимость результатов исследования

Практическая значимость работы не вызывает сомнений. Применение разработанной методики стереотаксической радиотерапии у больных с местнораспространённым и рецидивным раком поджелудочной железы привела к повышению онкологических результатов с приемлемыми показателями токсичности лечения. Применение стереотаксической радиотерапии у такой категории больных злокачественными опухолями позволяет провести крайне эффективное лечение в течение одной недели, что важно при использовании данного метода в рамках комплексного лечения и позволяет не прерывать надолго проведение системной терапии, а в отдельных клинических ситуациях – проводить таковое без перерыва.

Разработанный алгоритм выполнения стереотаксической радиотерапии на современных линейных ускорителях электронов, не специализированных на выполнении радиохирургических методик, а также подробно описанная последовательность действий при выборе пациентов, подлежащих такому лечению, при топометрической подготовке, выборе объёмов лечения, дозиметрическому планированию и верификации плана облучения, а также выполнению сеанса стереотаксической радиотерапии позволяют внедрить данный метод в клиническую практику в радиотерапевтических отделениях клиник

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 и необходимость применения передовых технологий лучевой терапии в комплексном лечении больных с местнораспространённым и рецидивным раком поджелудочной железы.

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

В главе 1 (обзор литературы) диссертации автор, придерживаясь принципов доказательной медицины, освещает вопросы диагностики, эффективности и особенностей различных методов лечения больных местнораспространённым и рецидивным раком поджелудочной железы. С критических позиций автор особенно пристально акцентирует внимание на проблемах лучевой терапии таких больных, полно представляя современные данные зарубежных исследователей, посвящённые проблеме стереотаксической радиотерапии пациентов с местнораспространённым и рецидивным раком поджелудочной железы. Автор также анализирует современные данные об аспектах предлучевой подготовки стереотаксической радиотерапии рака поджелудочной железы. Обзор написан хорошим научным и литературным

языком. Знания современной литературы позволили автору в последующем сделать правильные выводы, обосновать и провести представленное ниже исследование.

В главе 2 (материалы и методы исследования) диссертации автор подробно представил число клинических наблюдений, подробно охарактеризовал самих включённых в исследование пациентов, описал морфологические характеристики опухолей, распространение опухолевого процесса, предшествующее лучевой терапии лечение (хирургическое, лекарственное), величина разовой и суммарной очаговых доз, технологические аспекты выполнения стереотаксической радиотерапии.

Автор произвел тщательный анализ статистической обработки полученных данных с применением пакета программ MicrosoftExcel и Statistica 10.0. Оценка достоверности различий в результатах проведенного лечения групп I и II проводилась с использованием критерия Хи-квадрата с поправкой Йейтса, 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.

Также в данной главе подробно описаны все технические нюансы выполнения топометрической подготовки таких больных к лечению, выбор объёмов облучения, дозиметрического планирования и собственно выполнения сеанса стереотаксической радиотерапии.

Глава 3 (результаты лечения и их обсуждения) диссертации посвящена сравнительной оценке результатов лечения пациентов с местнораспространенным и рецидивным раком поджелудочной железы при включении в программу комплексного лечения стереотаксической лучевой терапии и лучевой терапии в

классическом режиме фракционирования по критериям общей выживаемости, локального контроля.

В ней автор, представляя и анализируя полученные в ходе исследования результаты, 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 при местнораспространённом раке поджелудочной железы при стереотаксической лучевой терапии 95%, в контрольной группе 54% двух- и трехлетней выживаемости при стереотаксической лучевой терапии в сравнении с традиционным фракционированием (65% и 35,1%, 20% и 13,5%) соответственно. При рецидивном раке поджелудочной железы одногодичная выживаемость составляет в группе с стереотаксической лучевой терапии 82%, традиционным фракционированием 80%, двухлетняя и трехлетняя выживаемость 64% и 47%, 45% и 20% соответственно.

Также диссертантом исследована динамика болевого синдрома, которая показала преимущество стереотаксической лучевой терапии.

Купирование всех видов болевого синдрома при стереотаксической лучевой терапии по сравнению с традиционной лучевой терапией увеличилось с 38,8% до 70% при местно-распространённом раке поджелудочной железы и с 33,4% до 64% при рецидивном раке поджелудочной железы.

В главе 4 (ранние и поздние лучевые реакции) диссертации автор описывает характер и частоту развития ранних и поздних лучевых повреждений со стороны органов пищеварительной системы.

При анализе характера и частоты ранних и поздних лучевых реакций необходимо отметить, что при стереотаксической лучевой терапии чаще встречалась токсичность I и II степени, тогда как при классическом фракционировании отмечалась токсичность I, II и III степени.

Резюмируя более низкую частоту ранних и поздних лучевых реакций при методике стереотаксической лучевой терапии необходимо отметить, что несмотря на гипофракционную доставку дозы, использование современных диагностических подходов к предлучевой подготовке, определение точности опухолевого поражения, выбор современных методик планирования по сравнению с классическим фракционированием, можно говорить о безопасности данной методики.

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 лучевого лечения больных местнораспространённым и рецидивным раком поджелудочной железы в Российской Федерации. Не вызывает сомнения, что полученные результаты и рекомендации будут полезны в повседневной работе всех, кто принимает участие в диагностике и лечении данной категории больных.

Заключение диссертационной работы содержит основные положения диссертации и формирует целостное представление о решении автором задачи улучшения результатов комплексного лечения больных с местнораспространённым и рецидивным раком поджелудочной железы за счет применения стереотаксической радиотерапии.

Выводы и практические рекомендации изложены чётко, соответствуют поставленным задачам исследования, и полностью раскрывают суть представленного исследования. Автореферат отражает в полном объеме результаты проведенного лечения.

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 – улучшение результатов комплексного лечения больных местнораспространённым рецидивным раком поджелудочной железы путем усовершенствования методики стереотаксической лучевой терапии.

Диссертация полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 №842 (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.

Официальный оппонент:

Главный научный сотрудник научно-исследовательского отдела хирургии и хирургических технологий в онкологии
ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России,
доктор медицинских наук (14.01.12 – Онкология),
профессор

Г.Г. Ахаладзе

03.03.2020

Ученый секретарь
ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России
д.м.н., профессор



З.С. Цаллагова

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научный центр рентгенорадиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации
117997, г. Москва, ул. Профсоюзная, д. 86 Тел. 8(495)333-9120
mailbox@rnctr.rssi.ru