

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук А.В. Масленниковой на диссертационную работу Михайлова Алексея Валерьевича на тему: «Обоснование повторной лучевой терапии у больных с рецидивом плоскоклеточного рака головы и шеи», представленную к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности: 14.01.13 - лучевая диагностика, лучевая терапия.

Актуальность исследования

Диссертационная работа А.В. Михайлова посвящена возможностям лечения крайне сложной категории онкологических больных – пациентов с местно-распространенным и рецидивным плоскоклеточным раком головы и шеи. Рецидивы заболевания возникают почти у 60-70% больных местно-распространенным плоскоклеточным раком головы и шеи после хирургического, лучевого и лекарственного лечения или их комбинации, как правило, в сроки от 6 месяцев до 2 лет. Возможности лечения данного контингента больных крайне ограничены, поскольку подавляющее их большинство являются неоперабельными по причине как обширного местного распространения рецидивного процесса, так и выраженных фиброзных изменений после первого курса лучевой терапии. Лекарственное лечение (химиотерапия, таргетная терапия) является практически неэффективным по причине сниженной доставки препаратов в опухоль вследствие лучевого повреждения сосудов микроциркуляторного русла. Поэтому для большинства больных повторная лучевая терапия является фактически единственным методом, позволяющим продлить жизнь и улучшить ее качество. В настоящее время парк современной радиотерапевтической аппаратуры (роботизированные системы типа Кибернож, линейные ускорители с многолепестковым коллиматором и системами контроля позиционирования мишени), конформные методики облучения (модулированная по интенсивности и объемно-модулированная лучевая

терапия) и современные методы медицинской визуализации позволяют проводить попытки повторной лучевой терапии в данной когорте пациентов. Однако, на сегодняшний день отсутствуют четкие рекомендации относительно показаний к повторному облучению, формированию радиотерапевтических объемов и безопасных суммарных доз в условиях использования высокотехнологичных конформных методик лучевой терапии. Исследования, посвященные повторному облучению области головы и шеи немногочисленны, группы больных крайне гетерогенны по составу и методам лечения. Исходя из этого, актуальность работы Михайлова А.В. не вызывает сомнений.

Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций

Обоснованность полученных автором результатов не вызывает сомнений, подтверждается всесторонним, подробным анализом полученных результатов, личным участием и опытом автора в выполнении работы, а также адекватной статистической обработкой полученного материала.

Достоверность результатов подтверждается проведением исследования на достаточном количестве пациентов в исследуемой и контрольной группах (21 и 142 соответственно), которым проводилось первичная или повторная лучевая терапия.

Научная новизна и практическая значимость исследования

Автором впервые проведено изучение непосредственной эффективности высокодозного повторного облучения при рецидивах плоскоклеточного рака головы и шеи, а также переносимости лечения по критерию ранних лучевых реакций и поздних осложнений. Ключевым моментом работы является сравнение переносимости облучения пациентами, впервые получающими лучевую терапию по поводу данного заболевания, и пациентами, повторно облученными по поводу локального рецидива. Обе группы пациентов

получали лучевое лечение с применением модулированной по интенсивности лучевой терапии и объемно-модулированной терапии арками. Впервые проведено сравнение объемов облучения в зависимости от клинической ситуации и показана роль молекулярно-метаболических методов диагностики для их уточнения. Впервые представлены данные о частоте и тяжести развития поздних лучевых осложнений у повторно облученных больных.

Работа является крайне важной с точки зрения клинической практики, поскольку дает надежду на получение эффективного паллиативного лечения для крайне сложной категории больных, которые чаще всего рассматриваются как безнадежные и в лучшем случае могут рассчитывать на проведение изначально неэффективной паллиативной химиотерапии. Удовлетворительная переносимость повторного облучения при использовании современных методик, доказанная в исследовании, позволяет рекомендовать разработанный алгоритм к клиническому применению в центрах, имеющих соответствующий парк аппаратуры. Учитывая результаты Российской национальной онкологической программы в части оснащения современной радиотерапевтической аппаратурой онкологических диспансеров, разработанные автором подходы могут быть широко внедрены в практику. Все перечисленное определяет несомненную научную ценность и практическую значимость диссертационной работы А.В. Михайлова.

Оценка содержания диссертации

Диссертация построена по классическому принципу, состоит из введения, обзора литературы, 2 глав собственных исследований, обсуждения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Материал изложен на 95 страницах компьютерного текста, содержит 13 таблиц и 8 рисунков. Список литературы состоит из 192 наименований, в том числе 27 отечественных и 165 иностранных источников.

Во введении отражена актуальность рассматриваемой темы, аргументированы цель и задачи исследования, подчеркнута научная новизна и практическая значимость работы.

В обзоре литературы подробно представлены известные на сегодня методы лечения рецидивов плоскоклеточного рака головы и шеи. Показано, что хирургическое лечение возможно лишь у ограниченного числа пациентов, а системная химиотерапия практически не дает больным шансов на сколько-нибудь продолжительную жизнь. Проведен критический анализ возможностей повторного облучения больных с использованием конвенциональной лучевой терапии и приведены ее неудовлетворительные результаты, которые сопровождаются высокой ранней и тяжелой поздней токсичностью. Важной частью обзора является анализ работ, посвященных повторному облучению рецидивных опухолей с использованием современных конформных методик, в которой убедительно показано их преимущество в отношении дозовой нагрузки на критические органы, но в то же время подчеркнуто, что данные о переносимости и токсичности, а также рекомендованных объемах на мишень и органы риска представлены фрагментарно и на небольшом клиническом материале. Анализируются также результаты сочетания лучевой терапии и химиотерапии, а также параллельное использование таргетных препаратов. Большое внимание в обзоре совершенно справедливо уделено вопросу планирования повторной лучевой терапии, поскольку в данной клинической ситуации, во-первых, можно ожидать изменения анатомических и функциональных особенностей в области предшествующего облучения, а во-вторых, важен учет каждого миллиметра тканей, включенных в объем облучения с учетом высокого риска развития тяжелой токсичности. Подчеркнута важность использования молекулярно-метаболических методов диагностики при повторном облучении с целью более точного определения объема мишени. Представлены данные об известных из литературы режимах

фракционирования и суммарно-очаговых дозах. В целом обзор достаточно полно излагает современное состояние проблемы лечения локального рецидива у больных плоскоклеточным раком головы и шеи, написан хорошим научным языком, в нем использованы современные источники информации, что свидетельствует о высокой квалификации автора.

В главе II дана подробная характеристика больных, включенных в исследование. Пациенты, которым проводилось повторное облучение (21 человек) составили основную группу, в группу сравнения вошли 142 пациента, которым проводилось первичное лечение по поводу местораспространенного рака соответствующих локализаций. Подробно описан процесс подготовки пациентов к лучевой терапии, поэтапно отражено формирование облучаемых объемов, указаны особенности применявшегося дозиметрического планирования лучевой терапии у пациентов с рецидивом плоскоклеточного рака головы и шеи. Важно подчеркнуть, что всем пациентам, которым проводилось повторное облучение по поводу рецидива, для планирования лучевой терапии использовалась ПЭТ-КТ, позволяющая существенно повысить точность определения объема мишени. Подробно изложены принципы расчета эквивалентных доз для предиктивной оценки поздней токсичности. В главе приведены иллюстрированные клинические примеры, наглядно показывающие формирование объемов облучения и значение ПЭТ-КТ с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой в определении распространенности рецидивной опухоли, представлена иллюстрация дозного распределения, получаемого при использовании методики интегрированного буста. Представлены методы статистической обработки полученных результатов и использованное программное обеспечение.

В главе III представлены результаты собственных исследований. В первом параграфе главы приведены сведения о дозах, полученных критическими органами при первичном и повторном облучении пациентов, и показано, что в сравнении с группой первичного облучения, у пациентов

группы повторного облучения отмечены достоверно более низкие значения средней дозы на ствол мозга, максимальной дозы на спинной мозг и максимальной дозы на контралатеральный зрительный нерв. Важно, что при планировании повторного облучения автор диссертации пытался максимально использовать имеющуюся информацию о предшествующем облучении с целью оптимизации плана повторного облучения. Ни в одном случае толерантные значения дозы для соответствующих органов в соответствии с таблицами QUANTEC не были превышены. Важным моментом явилось использование ПЭТ-КТ у всех пациентов, получавших повторное облучение, что дало возможность максимально уменьшить объем облучения за счет исключения отступов на субклиническое распространение опухоли (CTV).

Далее в работе приведены непосредственные результаты облучения, оцененные через месяц после окончания лечения. Эффективность лечения в группе повторного облучения оказалась достаточно высокой – автор приводит число в 96,2% объективных ответов. Впечатляющими оказались показатели одногодичной выживаемости – 70% с момента постановки диагноза рецидива при медиане наблюдения 12 месяцев, что является очень хорошим результатом для этой очень сложной и тяжелой группы пациентов.

В следующем разделе диссертации проведен скрупулезный сравнительный анализ ранней и поздней токсичности, развившейся в процессе лечения и после его окончания при повторном облучении по поводу рецидива плоскоклеточного рака головы и шеи и при первичном облучении данной категории больных с применением одних и тех же методик доставки дозы и подходов к формированию облучаемых объемов. Достоверно показана сопоставимая переносимость, приемлемая частота развития поздних лучевых осложнений и достаточно высокая эффективность лечения. В целом результаты исследования изложены четко и последовательно, удобно представлены для восприятия в виде таблиц, хорошо иллюстрированы убедительными клиническими примерами.

В разделе «Обсуждение» автор проводит сопоставление полученных результатов с данными, полученными в ходе ранее проведенных исследований в данной области и делает обоснованное заключение о достаточно высокой эффективности предложенной методики повторного облучения рецидивных опухолей. Выводы диссертации соответствуют поставленным задачам, логичны и обоснованы результатами исследования. Практические рекомендации могут быть реализованы во всех медицинских учреждениях, оснащенных оборудованием соответствующего уровня.

По теме диссертационного исследования опубликовано 11 научных работ, в том числе 2 статьи в журналах, рекомендуемых ВАК, а также 9 тезисов в отечественной и зарубежной печати; публикации полностью отражают содержание выполненной работы. Автореферат построен по традиционной схеме, полностью соответствует структуре и основным положениям диссертации. Форма изложения, представленные таблицы и рисунки, а также его объём соответствуют требованиям ВАК РФ, предъявляемым к диссертациям на соискание степени кандидата медицинских наук. Необходимо отметить высокое качество оформления работы и почти полное отсутствие опечаток.

Основные результаты диссертации используются в практической работе отдела клинической радиологии ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А. М. Гранова» Минздрава России (197758, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, д. 70), Онкологической клиники Медицинского института имени Березина Сергея (197758, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Карла Маркса, д. 43).

В отношении работы необходимо сделать некоторые замечания: 1. В обзоре литературы присутствует раздел 1.5 «Отбор больных для повторной лучевой терапии (показания, противопоказания)». С моей точки зрения, было бы более логичным его представление в разделе «Обсуждение»

с формулировкой соответствующих показаний и противопоказаний, которые были получены по результатам собственных исследований.

2. В разделе «Материалы и методы» данные о больных представлены в 8 таблицах, что в целом затрудняет восприятие данных. Представляется более логичным скомпоновать их в более сжатом виде для лучшей наглядности.

3. В разделе «Обсуждение» хотелось бы видеть более подробный анализ критериев включения и исключения пациентов в исследование и алгоритм отбора пациентов с рецидивными опухолями на проведение лучевой терапии в высоких дозах.

Данные замечания не носят принципиального характера и не влияют на общее высокое качество работы и ее положительную оценку.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ:

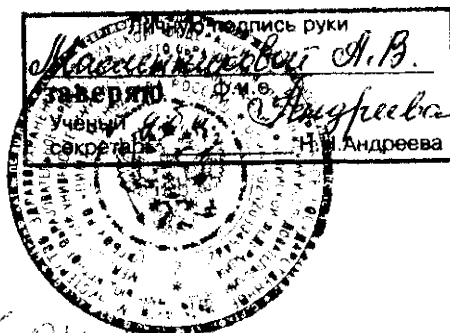
Диссертационное исследование Михайлова Алексея Валерьевича на тему: «Обоснование повторной лучевой терапии у больных с рецидивом плоскоклеточного рака головы и шеи», выполненное под руководством доктора медицинских наук Сокурченко Валентины Петровны по специальности 14.01.13 - лучевая диагностика, лучевая терапия является научно-квалификационной работой, в которой разработаны теоретические положения и выполнено практическое решение актуальной научной задачи – повышение эффективности лечения больных с рецидивом плоскоклеточного рака головы и шеи путем применения повторной лучевой терапии с использованием методик модулированной по интенсивности и объемно-модулированной лучевой терапии в режиме интегрированного буста с эскалацией суммарной дозы и имеет большое значение для практического здравоохранения.

По актуальности, объёму исследования, научной новизне и практической значимости диссертация Михайлова А.В. полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», от

24.09.2013г., № 842 (с изменениями от 21.04.2016г., № 335) утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.13 - лучевая диагностика, лучевая, терапия.

профессор кафедры онкологии, лучевой
терапии и лучевой диагностики
ФГБОУ ВО «Приволжский
исследовательский медицинский
университет» Минздрава России
доктор медицинских наук

Масленникова А.В.



26.04.2018г.

ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России

603005, г.Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д.10/1
Тел.: +7(831) 439-09-43; rector@nizhgma.ru