

«Утверждаю»

Генеральный директор  
ФГБУ «НМИЦ онкологии»  
Минздрава России  
доктор медицинских наук, профессор,  
член-корреспондент РАН



О.И. Кит

« 3 » ноября 2020 г.

### ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный  
медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства  
здравоохранения Российской Федерации о научно-практической значимости  
диссертации

Новикова Романа Владимировича

«Оптимизация лучевого лечения рака предстательной железы»,

представленной на соискание ученой степени

доктора медицинских наук по специальностям:

14.01.12 – онкология,

14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия

#### Актуальность темы исследования

Актуальность темы диссертационного исследования не вызывает сомнений, так как она посвящена одной из наиболее социально-значимых проблем – лечению рака предстательной железы (РПЖ). РПЖ занимает лидирующие позиции в структуре онкологической заболеваемости во всем мире, являясь одной из основных причин мужской смертности. Существенные достижения в различных областях медицины приводят к изменению традиционных подходов терапии этого заболевания. Так, еще относительно недавно в качестве основного метода радикального лечения локализованных и некоторых местно-распространенных форм РПЖ рассматривалась радикальная простатэктомия. Целый ряд так называемых «исторических» исследований, основанных на результатах проведения конвенциональной лучевой терапии с подведением субоптимальных доз (порядка 66 Гр), демонстрировали значимое превосходство радикального хирургического вмешательства в вопросах онкологической

выживаемости. Таким образом, в большинстве случаев лучевая терапия играла второстепенную роль и предлагалась в случае наличия противопоказаний к операции.

Разработка современных технологий лучевого лечения РПЖ заложили основу для возможности эскалации дозы на область предстательной железы, логически вытекающей из результатов радиобиологических исследований, определивших в качестве гарантирующей достижение локального контроля дозу, равную или превышающую 74 Гр. Последовавшее за этим значительное улучшение показателей онкологической эффективности лучевой терапии РПЖ наряду с приемлемым уровнем осложнений, естественным образом, нашло свое отражение в клинической практике. Так, в соответствии с рекомендациями NCCN (2020) различные варианты лучевого лечения рассматриваются в качестве приоритетных в подавляющем числе клинических ситуаций, уступив первое место радикальной простатэктомии только у пациентов группы промежуточного риска неблагоприятного прогноза и предполагаемой продолжительности жизни более 10 лет.

Один из наиболее современных и многообещающих методов лучевого лечения РПЖ – брахитерапия источником высокой мощности дозы. Высокомощностная брахитерапия (ВМБТ) характеризуется целым рядом технологических преимуществ относительно более распространенного и изученного варианта внутритканевой лучевой терапии источником низкой мощности дозы ( $^{125}\text{I}$ ): кратковременность облучения, отсутствие миграции источника и возможность корректировки контуров облучаемых структур после имплантации интрастатов. Не менее важным достоинством является особый режим фракционирования дозы, лежащий в рамках радиобиологически обоснованного при РПЖ гипофракционирования.

Особый интерес представляет возможность использования ВМБТ в режиме монотерапии у пациентов групп низкого и промежуточного риска. Такой подход представляется весьма многообещающим, так как в отличие от низкоэнергетической брахитерапии у него нет таких критических ограничений по объему железы, степени местной распространенности процесса и агрессивности опухоли, что позволит предлагать его большему числу больных. Существующее представление о том, что целый ряд пациентов, страдающих РПЖ, получают чрезмерное с точки зрения онкологического прогноза лечение, дают основание для дальнейшего развития методик фокальной терапии. Возможности ВМБТ в прецизионном подведении дозы на маленький объем фактически любой пространственной конфигурации, делает этот метод лучевого лечения еще более перспективным.

Таким образом, детальный анализ различных аспектов клинического применения

ВМБТ у пациентов, относящихся к различным группам риска рецидива, является весьма актуальным вопросом современного лучевого лечения РПЖ.

**Научная новизна диссертационного исследования, полученных результатов, сформулированных выводов и рекомендаций**

Научная новизна диссертационного исследования Новикова Романа Владимировича заключается в анализе различных аспектов применения ВМБТ при лечении РПЖ, начиная с этапа диагностики, планирования лечения и заканчивая оценкой отдаленных показателей эффективности и безопасности.

Был разработан способ планирования брахитерапии РПЖ источником высокой мощности дозы у пациентов групп низкого и промежуточного риска на основе результатов оригинальной методики сатурационной промежуточной биопсии предстательной железы, что подтверждено патентом (патент на изобретение № 2576875 от 10.02.2016 г.). Такой подход позволяет обеспечивать значительное снижение лучевой нагрузки на простатический отдел уретры. Полученные результаты патоморфологического исследования биопсийного материала показали, что предложенная концепция создания «тоннеля низкой дозы на уретру» реализуема у каждого третьего пациента.

В данной работе на фактическом материале продемонстрирована важность повторной корректировки дозиметрического плана с учетом возникших в ходе имплантации новых анатомо-топографических взаимоотношений простаты и критических органов. Поставленная задача по оценке возникающих погрешностей реализована посредством моделирования виртуального дозиметрического плана. Данная часть исследования включает значительное число наблюдений (n=81). Расчеты показали, что при отсутствии корректировки лечебного плана субоптимальное покрытие изодозой простаты достигает 80%. Не менее критичные нарушения возникают и в области критических органов. В частности, превышение допустимых ограничений на область уретры возрастает до 55% случаев.

Сравнительный анализ результатов ВМБТ рака простаты в группах низкого и промежуточного риска, выполненной в режиме монотерапии, продемонстрировал низкий уровень ранних и поздних лучевых осложнений со стороны прямой кишки и нижних отделов мочевыводящих путей. На основании пятилетних показателей выживаемости без признаков биохимического рецидива доказана высокая эффективность сравниваемых схем фракционирования дозы. Сравнение двух схем ВМБТ (три фракции по 11,5 Гр и две по 13 Гр) позволило выбрать в качестве базового метода двух фракционированное облучение, так как полученные результаты выявили

схожие эффективность и безопасность. Важно отметить, что отделение радиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава РФ на данный момент имеет самый большой опыт клинического применения ВМБТ, особенно в режиме монотерапии.

Существенная часть работы посвящена оценке эффективности и безопасности сочетанной лучевой терапии РПЖ у пациентов групп высокого и крайне высокого риска. Структура и дизайн этой части исследования были аналогичными с описанными ранее режимами монотерапии. Анализу подвергнуты две схемы фракционирования дозы, подводимой к предстательной железе в виде добавки (boost): одна фракция ВМБТ в 15 Гр и две фракции по 10 Гр. Сравнительный анализ выявил схожую эффективность и безопасность двух схем ВМБТ, сочетающихся с конформной дистанционной лучевой терапией, на протяжении пяти лет наблюдения. Подобно монотерапии, полученные результаты дали основание к переходу в повседневной клинической практике к более короткой схеме лечения, включающей в себя одну фракцию брахитерапии.

#### **Степень обоснованности и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Диссертация является завершённым научным исследованием, которое было выполнено за восьмилетний период (с 2012 по 2020 гг.) на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава РФ. Научные положения диссертации соответствуют пунктам паспорта научной специальности 14.01.12 – онкология и 14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия. Достоверность полученных результатов и выводов не вызывает сомнения. Проанализированы данные, включающие результаты обследования и лечения 355 больных. План и протокол исследования одобрены на заседании этического комитета ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава РФ, как соответствующее международным и этическим нормам.

Использовались современные диагностические методы, рекомендованные ведущими онкологическими ассоциациями. Лучевая терапия реализовывалась на оборудовании, удовлетворяющем требованиям мировых радиотерапевтических центров. Расчет дозиметрических планов осуществлялся при помощи программного обеспечения последних версий.

Автор лично участвовал во всех этапах исследования. Помимо онкологии и радиотерапии, Новиков Р.В. имеет первичную специализацию по урологии, опыт работы в урологическом стационаре одного из ведущих учебных заведений Российской Федерации (ВМедА), опыт преподавания по специальности «урология» в ВУЗе, а также ученую степень кандидата наук, полученную по результатам выполнения

диссертационного исследования, посвященному вопросам хирургического лечения больных РПЖ. Это дает исследователю возможность всестороннего взгляда на изучаемую проблему.

Результаты, полученные в ходе проведенной работы, соответствуют поставленной цели и задачам. Положения, выносимые на защиту, вытекают из результатов и являются обоснованными и взвешенными. Статистическая обработка данных осуществлялась при помощи современных статистических модулей. В целом, полученные данные представляют большой научный и практический интерес.

Результаты исследования обсуждались на конференциях, конгрессах и форумах, в том числе международных. По теме диссертации опубликовано 50 печатных работ, из которых 16 статей, в журналах, входящих в перечень ведущих рецензируемых научных журналов, включенных ВАК Минобрнауки РФ в список изданий, рекомендуемых для опубликования основных научных результатов диссертации на соискание ученой степени кандидата и доктора наук. Подготовлены два учебно-методических пособия для обучающихся в системе высшего и дополнительного профессионального образования. Получен патент на изобретение (№ 2576875 от 10.02.2016 г.).

#### **Значимость для науки и практики полученных автором результатов**

Проведенные научные изыскания дали возможность предложить ряд практических решений, позволяющих оптимизировать лучевое лечение РПЖ различных групп риска, реализуемое посредством брахитерапии источником высокой мощности дозы.

Предложенный способ планирования ВМБТ (патент на изобретение № 2576875 от 10.02.2016 г.) РПЖ групп низкого и промежуточного риска, основанный на системном заборе биоптатов, воспроизводим на практике в условиях любого медицинского учреждения, выполняющего внутритканевую лучевую терапию. Реализация предложенной идеи снижения дозой нагрузки на уретру осуществима, приблизительно, у трети больных с отсутствием вовлечения в процесс парауретральных тканей.

Доказана необходимость обязательного повторного расчета дозиметрического плана при проведении ВМБТ, обусловленная значительным несоответствием исходного изодозного распределения и изменения топографии простаты, а также критических органов. Показано, что отсутствие учета этого фактора ведет к неадекватному облучению простаты практически в 80% случаев и, как следствие, существенно повышает риск локального рецидива.

Произведена апробация двух режимов подведения дозы (две фракции по 13 Гр или три фракции по 11,5 Гр со средним межфракционным интервалом три недели) при

ВМБТ РПЖ в качестве единственного метода лучевого лечения (монотерапия) у пациентов групп низкого и промежуточного риска рецидива. Пятилетние результаты наблюдения за пациентами после внутритканевой лучевой терапии показали схожую эффективность и безопасность сравниваемых режимов. Показатели отсутствия признаков биохимической прогрессии в течение пяти лет после исследуемых схем фракционирования ВМБТ составили 88,1% и 88,8%, что по данным мировой литературы полностью соответствует результатам радикального хирургического лечения. Наличие оперативных вмешательств на предстательной железе в анамнезе было определено в качестве основного фактора риска развития выраженной ранней и поздней мочеполовой токсичности.

Схожие закономерности выявлены и в ходе сравнительного анализа двух режимов сочетания конформной дистанционной лучевой терапии и ВМБТ, проводимой у пациентов групп высокого и крайне высокого риска. Отсутствие значимых различий по основным показателям эффективности и безопасности в течение пяти лет наблюдения позволило рекомендовать однократное подведение лучевой нагрузки на область предстательной железы (одна фракция ВМБТ в 15 Гр), наряду с общепринятым подходом (две фракции по 10 Гр со средним межфракционным интервалом в три недели), в качестве равнозначного метода лучевого лечения наиболее прогностически неблагоприятных форм РПЖ.

#### **Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации**

Результаты и выводы диссертационной работы Новикова Романа Владимировича целесообразно использовать в медицинских учреждениях, оказывающих помощь больным РПЖ и имеющим для этого необходимую аппаратуру.

Полученные Новиковым Р.В. результаты, научные положения и практические рекомендации внедрены в практику ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава РФ, а также ряда других специализированных учреждений онкологического и радиотерапевтического профиля.

#### **Общая характеристика работы,**

##### **Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации**

Работа построена традиционно. Она состоит из введения, обзора литературы, главы описывающей материалы и методы, четырех глав с результатами собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Представленный материал наглядно иллюстрирован 119 таблицами, 13 графиками, 26 диаграммами и 12 рисунками. Диссертация изложена на 270 страницах печатного текста.

Библиографический указатель содержит ссылки на работы 338 авторов, из которых русскоязычных - 25, зарубежных - 313.

Во введении полностью раскрыта актуальность выбранной темы и обоснована необходимость проведения данного исследования. Цель и задачи сформулированы четко. Положения, выносимые на защиту, логично вытекают из поставленных задач.

В обзоре литературы (глава № 1) представлена информация относительно всех исследуемых вопросов, начиная с биопсии предстательной железы и заканчивая отдаленными результатами лечения. В конце каждого подраздела, посвященного отдельной рассматриваемой проблеме, аргументировано определяются проблемные вопросы и обосновывается необходимость дальнейших научных изысканий. Представлена интересная историческая справка относительно развития этапов брахитерапии РПЖ. Подробно освещены вопросы дозиметрического планирования процедуры брахитерапии, в связи с возможными лучевыми осложнениями. Достаточное внимание уделено перспективному применению брахитерапии в качестве фокального метода лечения. Изложенные в этой главе данные опубликованы в ряде обзорных статей, что дает возможность ознакомления с ними широкого круга заинтересованных читателей. Подробный и качественный анализ литературных данных позволил автору более четко сформулировать цели и задачи собственного исследования. Обращает на себя внимание незначительное число отечественных авторов в списке литературы – 25 источников. Однако это не является недостатком, так как свидетельствует о неполной разработанности темы, дополнительно подтверждая актуальность проводимого исследования.

В главе материалы и методы (глава № 2) представлена общая характеристика клинического материала, которая включает данные о 355 больных, стратифицированных на группы. Объем клинического материала вполне достаточен.

Включение пациентов в группы осуществлялся в соответствии с действующими рекомендациями ведущих профессиональных ассоциаций. Показания, противопоказания к выполнению биопсии, проведения различных вариантов брахитерапии сформулированы подробно и четко. Детально описаны методики сатурационной промежностной биопсии простаты, брахитерапии источником высокой мощности дозы и конформной дистанционной лучевой терапии. Большое внимание уделено алгоритму оптимизации процедуры ВМБТ на основании данных патоморфологического материала биопсии предстательной железы. Заканчивается глава традиционным описанием применяемых статистических методов.

Собственные результаты исследования начинаются с главы № 3. В ней представлены результаты трех видов биопсии предстательной железы: первичной и повторной сатурационной, а также трансректальной мультифокальной, которая играла роль контроля. Автором продемонстрирована высокая эффективность промежуточной сатурационной биопсии в вопросах верификации РПЖ и определения степени локальной распространенности опухолевого процесса. Приводятся данные относительно частоты обнаружения клинически незначимого рака простаты при различных вариантах биопсии. Показано, что суммарная частота поражения парауретральной зоны составляет 66,0%. Исходя из этого делается вывод, что предложенная идея создания «тоннеля низкой дозы на уретру» может быть реализована у трети пациентов, принадлежащих к группам низкого и промежуточного риска. Установлена безопасность промежуточной сатурационной биопсии по описанной методике. Наиболее частое осложнение данного вида биопсии - острая задержка мочеиспускания зафиксирована на уровне всего 3,4%, что в разы отличается от общемировых данных (порядка 10%).

Глава № 4 посвящена анализу ряда закономерностей дозиметрического планирования ВМБТ. Для доказательства необходимости повторной корректировки плана перед началом облучения сформулирована оригинальная идея моделирования виртуального плана. В рамках этой части работы приведена сравнительная характеристика значений основных переменных:  $D_{90}$ ,  $V_{100}$ ,  $D_{max(ur)}$ ,  $D_{10(ur)}$ ,  $D_{0.1cc(rec)}$  и  $D_{2cc(rec)}$ . Расчеты показали, что в случае отсутствия коррекции изменившихся контуров предстательной железы и критических органов вероятность неадекватного облучения, составляет 80%, а риск подведения чрезмерной дозы на уретру – 55,6%.

Часть исследования, посвященная результатам клинического применения ВМБТ в режиме монотерапии, представлена в главе №5. Начинается глава с подробной клинической характеристики пациентов. Безопасность исследуемых режимов фракционирования описывается в правильном хронологическом порядке: осложнения, связанные с инвазивностью самой процедуры имплантации интрастатов, ранние (лучевые реакции) и поздние осложнения. Стратификация осложнений по степени выраженности соответствует общепринятым подходам (RTOG/CTCAE). Продemonстрирована низкая частота ранней и поздней мочеполовой лучевой токсичности. Самым неблагоприятным вариантом осложнений (3 степени) определена стриктура уретры – 1,8%. Эффективность лучевого лечения (общая, канцер-специфическая и выживаемость без признаков биохимической прогрессии) оценена на протяжении пяти лет, что вполне достаточно для подобного рода исследований. Особого внимания заслуживает описанный впервые в отечественной литературе феномен



биохимического скачка, наблюдаемый у трети пациентов. Представлен анализ возможных причин его регистрации.

В главе № 6 осуществлен сравнительный анализ двух схем фракционирования дополнительной дозой нагрузки в ходе реализации сочетанного лучевого лечения в группах высокого и крайне высокого риска. По структуре изложения материала эта глава полностью соответствует главе № 5. Это является безусловным плюсом, так как облегчает восприятие информации и позволяет проводить параллели с другими полученными результатами диссертационного исследования. Представлен корреляционный анализ, оценивающий связь результатов лечения с исходными клиническими и патоморфологическими показателями.

В заключении автор приводит обобщение полученных данных. Выводы диссертации логически вытекают из результатов исследования и полностью соответствуют сформулированным целям и задачам. Даны четкие практические рекомендации. Список литературы полностью соответствует тексту.

Автореферат отражает основные положения диссертации, хорошо иллюстрирован и оформлен в соответствии с регламентирующими документами.

Принципиальных замечаний по содержанию и оформлению автореферата и диссертации нет. В тексте диссертации и автореферата встречаются стилистические неточности и опечатки. В целом работа заслуживает положительной оценки.

### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Диссертационная работа Новикова Романа Владимировича «Оптимизация лучевого лечения рака предстательной железы», представленная к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям: 14.01.12 – онкология, 14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия, является законченной научно-квалификационной работой, решающей актуальную научную проблему – улучшение результатов лучевого лечения больных РПЖ при помощи брахитерапии источником высокой мощности дозы в режиме монотерапии, а также в сочетании с конформной дистанционной лучевой терапией посредством разработки и апробации метода индивидуального планирования высокоомощностной брахитерапии, детального изучения дозиметрического обеспечения процедуры, а также сравнительного анализа эффективности и безопасности различных режимов фракционирования ВМБТ.

По своей актуальности, научной новизне, объему и уровню выполненных исследований и практической значимости полученных результатов, представленная работа соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней»,

утвержденного постановлением Правительства РФ № 842 от 24 сентября 2013 г. (в редакции постановлений Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016г. № 335, от 02 августа 2016г. № 748, от 29 мая 2017г. № 650, от 28 августа 2017г. № 1024 и от 01 октября 2018г. № 1168), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а ее автор заслуживает присуждения ему искомой степени доктора медицинских наук по специальностям: 14.01.12 – онкология, 14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия.

Отзыв на докторскую диссертацию Новикова Романа Владимировича обсужден и одобрен на совместном заседании отделений онкоурологии и радиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии Минздрава России протокол № 1 от «30» октября 2020 года.

Заведующий отделением онкоурологии  
ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России  
доктор медицинских наук, профессор

А.Н. Шевченко

Врач-радиотерапевт отделения радиотерапии  
ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России  
доктор медицинских наук, профессор

Л.Я. Розенко

Подписи доктора медицинских наук, профессора Шевченко Алексея Николаевича и  
доктора медицинских наук, профессора Розенко Людмилы Яковлевны удостоверяю.

Ученый секретарь  
ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России  
доктор биологических наук, доцент

Е.А. Дженкова

Контактная информация:

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России)  
Адрес: 344037, Российская Федерация, Ростовская область, г. Ростов-на-Дону, 14-я линия, 63;  
тел.: +7 (863) 200 1000; +7 (863) 3000 200; e-mail: onko-sekretar@mail.ru  
сайт: <https://www.nmici.ru>