

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, доцента Леонова Олега Владимировича на диссертационную работу Ефановой Екатерины Владимировны «Терморадיותרapia в комплексном лечении рака предстательной железы», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности: 3.1.6. Онкология, лучевая терапия (медицинские науки)

Актуальность темы выполненной работы

Диссертационная работа Е.В. Ефановой посвящена актуальной проблеме современной онкологии – повышению эффективности лечения больных раком предстательной железы. С целью совершенствования комплексной терапии рака предстательной железы в настоящее время ведется разработка новых лечебных подходов. Одним из распространенных методов лечения данной патологии является дистанционная лучевая терапия, которая используется как в лечении локализованных, так и в стадиях с местнораспространенным опухолевым процессом, и может быть применена как в самостоятельном варианте, так и в качестве компонента комбинированного и комплексного лечения заболевания. Однако, несмотря на внедрение современного радиотерапевтического оборудования, улучшения способов планирования облучения по-прежнему остаются высоким риск развития рецидива и прогрессирования заболевания, а повышение суммарной дозы облучения при проведении лучевой терапии выше 80 Гр связано с увеличением постлучевых осложнений.

У пациентов с локализованными стадиями рака предстательной железы возможно применение хирургического лечения, но с учетом увеличения доли больных с коморбидной патологией, среди которых преобладают гипертоническая болезнь, дислипидемия, ожирение и сахарный диабет 2-го типа, у данной группы больных повышаются периоперационные риски, и хирургическое вмешательство нецелесообразно.

В стремлении решить вышеперечисленные проблемы проводятся активные исследования по разработке и внедрению различных методик,

которые будут способствовать улучшению эффективности лечения.

В настоящее время для решения этой цели целесообразным считается использовать радиосенсибилизацию в лечении ионизирующим излучением. В мировой литературе имеется опыт комбинирования локальной гипертермии с лучевой терапией, но вопрос применения данного метода для лечения рака предстательной железы остаётся малоизученным, а эффективность совместного лучевого и гипертермического лечения у коморбидных больных практически не исследована.

Таким образом, анализируя состояние проблемы комплексного лечения рака предстательной железы на современном этапе, можно отметить, что назрела необходимость детального и всестороннего изучения онкологической эффективности лечения, а также рассмотрения вопросов лучевой реакций, осложнений и качества жизни больных раком предстательной железы.

В настоящее время не выработано единого мнения о том, насколько эффективна терморадитерапия в комплексном лечении рака предстательной железы в сочетании с высокотехнологичными методами облучения, такими как лучевая терапия с модуляцией интенсивности (IMRT), объёмно-модулированная лучевая терапия (VMAT) и радиотерапия под контролем изображения (IGRT), которые встроены в современные линейные ускорители. Помимо этого, не существует устоявшихся представлений об использовании локальной гипертермии при различных параметрах облучения рака предстательной железы (объём, режим фракционирования), а также не оценены её последствия на частоту и характер лучевых реакций и повреждений и, как следствие, на продолжительность жизни пациентов.

Учитывая рост числа пациентов с сопутствующими заболеваниями, важно изучить специфику применения терморадитерапии у этой группы больных раком предстательной железы. В связи с этим диссертационная работа Е.В. Ефановой имеет большое научное и практическое значение, актуальность темы не вызывает сомнений.

Научная новизна исследования

Актуальность исследования обусловлена научной новизной полученных результатов диссертационной работы Е.В. Ефановой. В частности, в работе впервые разработан метод конформной дистанционной лучевой терапии на современных линейных ускорителях электронов (Elekta «Versa HD», Elekta «Infinity») с использованием локальной гипертермии в качестве радиосенсибилизатора в комплексном лечении локализованных и местнораспространенных форм рака предстательной железы, который способствует достоверному повышению показателей трехлетней безметастатической и трехлетней общей выживаемости, а также оказывает положительное влияние на трехлетнюю безрецидивную выживаемость преимущественно у больных с местнораспространенными формами.

Комплексное лечение рака предстательной железы с использованием терморадикотерапии повышает частоту полных регрессий первичной опухоли и общую эффективность лечения. Проведена оптимизация полей облучения за счет расширения клинического объема до 10 мм на зоны регионарных лимфоузлов с учетом дозового градиента на критические органы и анатомические особенности каждого пациента при дозиметрическом планировании конформной лучевой терапии для снижения риска локорегионарного рецидива. Выполнен сравнительный анализ переносимости и эффективности разработанной методики терморадикотерапии со стандартными методиками дистанционной лучевой терапии. В исследуемой группе зафиксировано достоверное снижение болевого синдрома и гематурии, что свидетельствует об удовлетворительной переносимости и отсутствии негативного влияния метода терморадикотерапии.

Анализ частоты выраженности лучевых реакций и повреждений нормальных тканей по шкале EORTC/RTOG (1995) показал полное их отсутствие у пациентов группы исследования, при этом в группе больных с абдоминальным ожирением преобладали ранние местные лучевые реакции

кожи в виде радиозпидермита I-II степени выраженности. Разработанная математическая модель прогнозирования местного рецидива у больных раком предстательной железы, учитывающая неблагоприятные клинико-морфологические факторы прогноза заболевания, обладает высокой чувствительностью, специфичностью и диагностической точностью.

В работе впервые у пациентов с раком предстательной железы, получающих терморадикотерапию, выполнен анализ эффективности применения синбиотика и фитолизатов в отношении развития лучевых реакций. Доказано, что сопроводительная терапия препаратами синбиотика и растительными фитолизатами снижает частоту развития болей в области малого таза, диареи, тошноты и снижения аппетита у больных раком предстательной железы на фоне терморадикотерапии.

Значимость для медицинской науки и практики полученных автором результатов

Результаты проведенного исследования показывают высокую онкологическую эффективность у больных раком предстательной железы локализованных и местно-распространенных стадий при соблюдении правильных критериев отбора больных на терморадикотерапию, а именно стадии заболевания T_{3a}-T_{3b}/N₁, простатспецифического антигена более 20 нг/мл, коморбидность у больных раком предстательной железы. Разработанные показания к назначению методики терморадикотерапии определяют практическую значимость данного исследования для комплексного лечения рака предстательной железы.

Таким образом, результаты диссертационной работы могут быть использованы для внедрения в широкую клиническую практику.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Работа, проведенная диссертантом, выполнена на высоком методологическом уровне и на большом клиническом материале. Достоверность результатов представленного исследования подтверждается

достаточным объёмом набранного клинического материала (120 больных, по 60 больных в каждой группе), системностью исследовательских процедур и применением современного комплекса методов исследования и способов статистической обработки информации с точки зрения доказательной медицины. Все значения p были двусторонними и считались достоверными при ($p < 0,05$).

Основные положения диссертационной работы представлены в публикациях автора и прошли обсуждение на научных конференциях. По теме диссертации опубликовано 8 научных работ, из них 4 статьи в изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации. Получено свидетельство о государственной регистрации базы данных.

Рекомендации по использованию результатов диссертационной работы

Теоретические положения диссертации рекомендуется использовать в процессе обучения студентов и клинических ординаторов на кафедре онкологии и лучевой терапии.

Результаты диссертационной работы Е.В. Ефановой могут быть использованы как основа для последующих углубленных исследований в этом научном направлении.

Оценки содержания работы, ее завершенность и оформление диссертации

Материал диссертации изложен ясно, диссертация хорошо структурирована и оформлена. Работа Е.В. Ефановой изложена на 160 страниц машинописного текста и состоит из введения, семи глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, перечня условных сокращений, списка использованной литературы и приложения. Представленный материал включает 37 таблиц и 37 рисунков. В работе использовано 203 литературных источника, из которых 43 отечественных и 160 зарубежных.

Введение в полной мере раскрывает актуальность выбранного

направления диссертационного исследования и глубину решаемой научной проблемы, содержит информацию о степени разработанности темы. Автор конкретно формулирует цель и задачи работы в полном соответствии с поставленной целью. Четко формулируется научная новизна, теоретическая и практическая ценность представленной работы. Положения, выносимые на защиту, отражают результаты исследования и не вызывают возражений.

В главе «Обзор литературы» подробно описано современное представление о проблеме комплексного лечения у больных раком предстательной железы. Представлены актуальные и наиболее популярные направления, повышающие результаты лечения и уровень качества жизни данной категории больных.

В главе «Материалы и методы исследования» представлены данные исследования 120 больных раком предстательной железы, из которых 60 – с коморбидной патологией. Сформированы группы пациентов в соответствии с объемом полученной терапии, в каждой группе выделены подгруппы с учетом объема облучения. В работе достаточно детально описаны методы исследования, которые в полной мере позволили решить цель работы и соответствующие задачи.

В третьей главе «Собственные результаты комплексного лечения рака предстательной железы» приведены данные, полученные в результате собственных исследований. Представлены результаты разработки и внедрения локальной гипертермии в комплексном лечении рака предстательной железы. Непосредственные результаты лечения оценены через 12 месяцев наблюдения. Выживаемость без прогрессирования в течение одного года в группе исследования составила 95% (в подгруппе Ia – 100 %, в подгруппе Ib – 90%), в контрольной группе – 83,33% (в подгруппе IIa – 93,33%, в подгруппе IIb – 90,0%).

В процессе комплексной терапии у больных раком предстательной железы особое внимание уделялось мониторингу динамики клинической симптоматики. В результате проведения комплексной терапии в исследуемой

группе зафиксировано достоверное улучшение по болевому синдрому (8,3 % против 25 %), ($p_1 < 0,01$) и гематурии (3,3 % против 16,6 %), ($p_1 < 0,01$).

Диссертантом прослежены отдаленные результаты лечения в течение 3-летнего периода наблюдения. В ходе исследования продемонстрирована достоверно более высокая общая эффективность лечения в подгруппе Ib исследуемой группы, чем в подгруппе IIb контрольной группы (80 % против 40 %), разница составила 40% ($p = 0,003$). Преимущества в общей эффективности лечения в группе исследования подгруппы Ia и подгруппе IIa контрольной группы не выявлены (76,67 % против 60 %), разница составила 16,67 % ($p = 0,266$).

Разработка данного метода лечения, на мой взгляд, актуальна сразу с двух позиций: во-первых, радиосенсибилизация локальной гипертермией имеет удовлетворительный профиль переносимости и отсутствие ухудшения клинического течения заболевания на фоне её проведения, что позволяет провести комплексное лечение для больных раком предстательной железы в полном объеме. Во-вторых, использование локальной гипертермии в комплексном лечении рака предстательной железы статистически достоверно повышает общую эффективность лечения.

Глава «Планирование дистанционной лучевой терапии у больных раком предстательной железы в процессе комплексной терапии» посвящена усовершенствованию методики оконтуривания с учетом анатомических особенностей пациента. Представлен усовершенствованный дозиметрический протокол для современной планирующей системы, который позволяет минимизировать лучевую нагрузку на критические органы. Глава содержит достаточное количество клинических примеров и иллюстрированного материала.

В пятой главе «Оценка лучевых реакций/повреждений нормальных тканей после комплексного лечения у больных раком предстательной железы» автор изучил и провёл анализ, отражающий частоту и выраженность общих и местных лучевых реакций. На основании полученных данных

диссертантом продемонстрировано, что у больных в исследуемой группе общие лучевые реакции встречаются реже, чем в контрольной – 30 % против 5 % соответственно ($p = 0,0001$), что, возможно, связано с терапевтическим эффектом локальной гипертермии. Местные лучевые реакции кожи в виде радиоэпидермита I-II степени выраженности по шкале EORTC/RTOG (1995) были выше в группе исследования – 43,33 % против 23,33 % в контрольной группе ($p = 0,032$) и диагностировались преимущественно у больных с абдоминальным ожирением. В группах исследования проанализированы лучевые повреждения (циститы и ректиты). Доказано, что проведение локальной гипертермии достоверно не увеличило риск лучевых повреждений по сравнению с контрольной группой. Таким образом, добавление локальной гипертермии в комплексное лечение рака предстательной железы безопасно для пациентов.

В шестой главе автором изучены и проанализированы неблагоприятные клинико-морфологические факторы прогноза. В результате проведенной работы на основе математической модели разработан способ прогнозирования местных рецидивов рака предстательной железы и определены показания к назначению терморадикотерапии: возраст пациента от 50 до 69 лет, стадия заболевания T3_a-T3_b/N₁, ПСА более 20 нг/мл, наличие коморбидного фона. На мой взгляд, данная глава является ключевой, так как позволяет выбрать лечебную тактику и тем самым персонализировать назначение лучевой терапии с радиосенсибилизацией локальной гипертермией.

В седьмой главе «Использование синбиотиков в лечении лучевых реакций и повреждений в комплексном лечении рака предстательной железы» автор представил результаты исследования по внедрению препаратов синбиотика и растительных фитолизатов в сопроводительную терапию у больных раком предстательной железы, получающих терморадикотерапию. Эффективность сопроводительного лечения оценивалась на основании анамнестических данных, исследования

микрофлоры кишечника методом полимеразной цепной реакции с флуоресцентной детекцией и по опроснику качества жизни EORTC QLQ-C30 (European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire). Результаты исследования продемонстрировали, что у больных, принимающих данную сопроводительную терапию, улучшается качество жизни, снижается частота развития и тяжесть нежелательных явлений облучения ($p < 0,05$).

Таким образом, актуальность и высокая эффективность практического применения метода терморадииотерапии, разработанного в ходе данного исследования, не вызывает сомнений.

В главе «Заключение» приведено широкое обсуждение полученных результатов с позиции современных научных представлений о предмете исследования.

Выводы, сделанные диссертантом, обоснованы, отражают основные результаты исследования и полностью соответствуют поставленным задачам.

Автором диссертации предложены «Практические рекомендации», в которых подробно описаны принципы использования терморадииотерапии.

Автореферат полностью соответствует диссертации, отражает ее содержание и дает представление об основных положениях работы. Принципиальных замечаний по рецензируемой диссертации нет.

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Екатерины Владимировны Ефановой на тему «Терморадииотерапия в комплексном лечении рака предстательной железы» является самостоятельной, законченной научно-исследовательской работой, в которой содержится решение актуальных научных задач по повышению эффективности лечения рака предстательной железы путём внедрения метода терморадииотерапии, обеспечивающего улучшение локального контроля над опухолью, снижение частоты лучевых осложнений и, как следствие, повышение качества жизни пациентов, и обладающей важным значением для клинической онкологии. Автором

соблюдены все требования, предъявляемые к диссертационным работам на соискание ученой степени кандидата наук в части полноты опубликованных результатов исследования, корректного соблюдения заимствований, определения личного участия в выполнении исследования, требований к оформлению текста работы. Диссертация по своей актуальности, научной новизне, практической значимости, объему выполненных исследований и достоверности полученных результатов полностью отвечает современным требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям в соответствии с пп.9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» утвержденного Постановлением Правительства РФ №842 от 24 сентября 2013 (в ред. От 16.10.2024), а её автор Ефанова Екатерина Владимировна заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.6 Онкология, лучевая терапия (медицинские науки).

Официальный оппонент:

Доктор медицинских наук,

доцент кафедры онкологии, лучевой терапии

ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России  / О.В. Леонов

04 мая 2026г

Подпись доктора медицинских наук, доцента Леонова Олега Владимировича
«заверяю»

Ученый секретарь - д.м.н., доцент  / Т.П. Храмых

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
644099, Омская область, г. Омск, ул. Ленина, д. 12
Телефон: 8(3812) 957001 E-mail: rector@omsk-osma.ru