

ОТЗЫВ

Официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора, главного научного сотрудника научно-исследовательского отдела хирургии и хирургических технологий в онкологии, заведующего отделением онкологической ортопедии комбинированных методов лечения Федерального государственного бюджетного учреждения «Российского научного центра рентгенорадиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Теплякова Валерия Вячеславовича на диссертационную работу Коновалова Артёма Игоревича «Терморрадиотерапия в комбинированном лечении больных саркомами мягких тканей», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.12 – онкология, 14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия.

Актуальность темы

Саркомы мягких тканей являются одними из наиболее редких злокачественных новообразований. Частота их возникновения колеблется в диапазоне от 1,5 до 2,5 на 100 000 человек. В 2017 году в России зарегистрировано 3716 новых случаев, что соответствует 1% от всех злокачественных опухолей.

Для СМТ характерна высокая частота рецидивирования и раннего гематогенного метастазирования, что вероятно обусловлено биологическими особенностями опухоли, склонностью к мультицентричному и инфильтрирующему характеру роста, выраженной радио- и химиорезистентностью. С наибольшей частотой, СМТ поражают людей социально активного возраста. Основным методом лечения СМТ является хирургический. При этом длительность безрецидивного периода зачастую определяется радикальностью хирургического этапа. Выполнение радикального объема операции, как правило, сопровождается иссечением больших объемов мягких тканей, что в свою очередь оказывает негативное влияние на функциональные возможности оперированного сегмента и снижает качество жизни пациентов. Согласно современным представлениям, выполнение функционально-щадящего объема хирургического лечения в сочетании с лучевой терапией улучшает локальный контроль опухоли.

Однако сохраняется достаточно высокая частота рецидивирования (16-25%), что значительно ухудшает прогноз. Оптимизация существующих алгоритмов комбинированного лечения, включающая использование локальной гипертермии в качестве дополнительного радиомодифицирующего агента, является перспективной и способствует повышению эффективности дистанционной лучевой терапии без увеличения суммарной дозы облучения. Применение предоперационного курса ГРТ позволяет расширить показания к выполнению функционально-щадящих операций, повышая радикальность лечения. В связи с этим, представленная работа своевременна и актуальна.

Степень новизны полученных результатов

В ходе проведенного исследования, был разработан и клинически апробирован метод комбинированного лечения СМТ, включающий предоперационную терморрадиотерапию, хирургическое лечение и интраоперационную лучевую терапию на ложе удаленной опухоли. Также, была проведена оценка клинической эффективности и безопасности предложенного метода лечения СМТ. Охарактеризованы наиболее распространенные острые лучевые реакции и поздние лучевые осложнения, а также проведен анализ частоты и характера послеоперационных осложнений. Изучены непосредственные и отдаленные онкологические результаты, и их сопряженность с основными клинико-морфологическими факторами (размер и локализация опухоли, степень дифференцировки, степень радиорезистентности). Разработан алгоритм планирования комбинированного лечения с включением предоперационного курса терморрадиотерапии.

Практическая значимость работы

В ходе работы, автором был апробирован и внедрен в клиническую практику метод комбинированного лечения сарком мягких тканей с предоперационной терморрадиотерапией и ИОЛТ. Проведена оценка

сопряженности объективного клинического ответа и частоты местных рецидивов с основными клинико-морфологическими факторами (размер, локализация, степень дифференцировки и степень радиорезистентности опухоли). На основе полученных результатов, были выделены основные клинико-морфологические факторы, которые необходимо учитывать при назначении предоперационного курса терморадиотерапии. В соответствии с этим, предложен алгоритм планирования комбинированного лечения для первичных и рецидивных СМТ.

Внедрение предоперационного курса ТРТ в комбинированное лечение больных первичными и рецидивными СМТ, позволило, достоверно, увеличить частоту объективного клинического ответа. У пациентов с рецидивными СМТ, предложенный метод способствует значимому повышению показателей безрецидивной и общей выживаемости.

Общая характеристика работы, достоверность и новизна результатов исследования

Диссертация изложена на 116 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, главы результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка использованной литературы. Работа иллюстрирована 19 таблицами и 43 рисунками. Указатель использованной литературы содержит 126 библиографических источников, в том числе 28 отечественные и 98 иностранные публикации. В разделе введение обоснована актуальность темы, четко отражены цели и задачи исследования, научная новизна и практическая значимость, приведены положения, выносимые на защиту. В соответствии с задачами исследования, все пациенты были разделены на две группы в зависимости от применяемой методики лечения. Для всех больных в указанных группах проводился анализ частоты и характера лучевых реакций/изменений нормальных тканей, оценивалась частота и характер послеоперационных осложнений, а также

непосредственные и отдаленные результаты лечения. Результаты лечения больных первичными и рецидивными СМТ анализировались отдельно.

Глава 1. Обзор литературы - в главе рассмотрены современные тенденции комбинированного лечения злокачественных опухолей мягких тканей. Описаны особенности течения патологии, сложности определения тактики лечения пациентов с первичными и рецидивными СМТ. Приведены и охарактеризованы основные методики комбинированного лечения. Достаточно полно описаны существующие схемы лечения, включающие в свой состав локальную гипертермию. Подробно описаны как сильные стороны, так и недостатки предложенных вариантов терапии, что акцентирует внимание на актуальности и новизне работы. Описаны возможные осложнения и частота их развития. В целом, литературный обзор написан интересно и дает представление о современных подходах к лечению больных первичными и рецидивными СМТ.

Замечания – ...Минимальный отступ от края опухоли должен составлять не менее 2 см [63]... – на практике это не всегда осуществимо, т.к. подлежащие магистральные сосудисто-нервные пучки, костные массивы зачастую не позволяют достичь этого показателя. В списке литературы под № 21 приведена статья «Влияние ширины края резекции на частоту локальных рецидивов при комбинированном и комплексном лечении пациентов саркомами мягких тканей» / В.В. Тепляков с соавторами, где показано, что по современным представлениям допустимым краем резекции является интервал от 1,5 до 5 мм. Далее автор пишет -Несмотря на химиорезистентность, присущую СМТ... -утверждение не корректно. Известно, что СМТ делят на группы высоко-, умеренно- и нечувствительные к химиотерапии. Так, например, лечение рабдомиосарком без химиотерапевтического компонента обречено на заведомо плохой результат, в то время как комплексная терапия с включением ПХТ, хирургического компонента и лучевой терапии показывает 5-ти летнюю выживаемость от 40

до 80%, в зависимости от возраста больного и типа РМС. Не могу согласиться с цитатой - ... Ретроспективный анализ лечения 821 пациента с саркомами мягких тканей различных локализаций демонстрирует ассоциированность предоперационной ДЛТ с высокими показателями общей выживаемости, а также снижение риска развития локальных рецидивов и отдаленных метастазов [106].... Локальное воздействие не может напрямую влиять на риск развития отдаленных метастазов.

ГЛАВА 2. Материалы и методы исследования - представлены результаты комбинированного лечения 105 больных, наблюдавшихся в условиях ТНИМЦ в период с 2005 по 2015 гг. по поводу первичных и рецидивных СМТ. Приводится развернутая характеристика исследуемой и контрольной групп по полу, возрасту, размеру, локализации, гистотипу и степени дифференцировки опухоли. Ввиду большого разнообразия гистологических вариантов СМТ, с целью детальной характеристики клинического материала в качестве дополнительного критерия выделена степень радиорезистентности опухоли. Приводится описание методики пред- и послеоперационной инструментальной диагностики. Описаны особенности планирования и проведения предоперационного курса термолучевой терапии. Подробно и последовательно описана методика проведения всех этапов предложенного метода комбинированного лечения. Дизайн исследования по всем группам больных хорошо представлен на схеме, что делает восприятие настоящей работы простым и понятным. Приведены и подробно описаны методы оценки эффективности неoadьювантного этапа комбинированного лечения. Приведены методы статистической обработки материала, использованные в работе. Глава хорошо иллюстрирована.

Замечания - степень радиорезистентности опухоли: умеренная и выраженная – по каким критериям автор разделил морфотипы? Известно, что саркома Юинга, а в ряде случаев и остеосаркома хорошо отвечают на

лучевую терапию, но они отнесены к радиорезистентным опухолям, в то время как липосаркома, недифференцированные саркомы при плохих ответах на лучевую терапию - отнесены к умереннорезистентным. По какой шкале (по автору) определялась степень патоморфоза. Для СМТ и сарком костей чаще всего используют шкалу Nuvos, где III степень <10% жизнеспособных опухолевых клеток, а не 5%. Соответственно, часть пациентов должна перейти в более благоприятную по прогнозу III степень патоморфоза.

ГЛАВА 3. Результаты собственных исследований начинается с оценки непосредственной эффективности проведенного лечения. Доказано, что проведение предоперационного курса терморрадиотерапии достоверно увеличивает частоту объективного клинического ответа в группе исследования – 30 % (15/50) против 9,1 % (5/55) группы контроля. Выделены клиничко-морфологические факторы, оказывающие достоверное влияние на непосредственную эффективность предоперационной ТРТ: размер опухоли до 20 мм, степень дифференцировки G2, умеренно-радиорезистентные формы СМТ. Далее идет подробный разбор переносимости предложенного метода комбинированного лечения. Проведен анализ острых лучевых реакций, поздних лучевых и послеоперационных осложнений. Описаны частота, характер и сроки возникновения развившихся осложнений. Частота возникновения ранних лучевых реакций была сопоставима в исследуемой и контрольной группах. Причем автор указывает на их обратимый характер и отсутствие негативного влияния на проведение дальнейших этапов лечения. Число поздних лучевых изменений в исследуемой и контрольной группах было также сопоставимо. При оценке отдаленных онкологических результатов, проведен анализ частоты и сроков возникновения местных рецидивов, отдаленных метастазов. Важным моментом явилось изучение автором сопряженности различных клиничко-морфологических факторов с риском развития местного рецидива. Проведена оценка показателей

двухлетней безрецидивной, безметастатической и общей выживаемости. Приводятся данные, указывающие на достоверное преобладание показателей двухлетней безрецидивной выживаемости у пациентов с рецидивными формами сарком мягких тканей – 77,8 % в исследуемой группе против 46,7 % в группе контроля. Показатели двухлетней общей выживаемости также достоверно преобладают у пациентов с рецидивными саркомами мягких тканей – 100 % в исследуемой группе против 86,7 % в группе контроля. В результате автор приводит алгоритм планирования комбинированного лечения для первичных и рецидивных СМТ, обозначает оптимальные сроки выполнения хирургического этапа комбинированного лечения и определяет показания к проведению предложенного метода лечения.

Замечания: В главе «Материалы и методы» написано - ...Пациентам, вошедшим в исследование, проводилось широкое иссечение опухоли с обязательным отступом от макроскопической границы опухоли не менее 1–2 см. Однако эти данные не приведены в результатах собственных исследований. Не приведена степень радикальности операции по критерию R (индекс чистоты края резекции), который является важным прогностическим фактором!, хотя в «Материалах и методах» это упоминается. Далее - ...При выявлении высокой степени злокачественности – G₃– комбинированное лечение дополнялось этапом адъювантной полихимиотерапии по адриамицинсодержащим схемам..., однако не приведены ни схемы и количество курсов ПХТ, не выделена группа пациентов, получивших это лечение и результаты их выживаемости

В разделе "**Заключение**" автором критически анализируются полученные результаты в сравнении с современными литературными источниками. Выводы полностью отражают содержание работы, однако 1 и 9 выводы не нужны.

Ценность работы для науки и практического здравоохранения

Диссертация Коновалова Артёма Игоревича на тему «Терморadiотерапия в комбинированном лечении больных саркомами мягких тканей» направлена на решение актуальной задачи – повышение эффективности лечения СМТ за счет оптимизации существующих алгоритмов комбинированного лечения. Ее итогом стала разработка алгоритма планирования комбинированного лечения для первичных и рецидивных СМТ, формирование показаний к проведению предоперационного курса ТРТ и определение оптимальных сроков выполнения хирургического этапа комбинированного лечения. Замечания по содержанию и оформлению диссертации не носят принципиального характера, однако должны быть учтены в дальнейшей работе.

Научные положения, выносимые на защиту, и выводы адекватно отражают содержание работы, логично вытекают из поставленных задач и полученных данных. Автореферат и публикации полностью отражают основное содержание работы. Автором решены все поставленные задачи и достигнута основная цель исследования – улучшение результатов лечения и качества жизни пациентов. Данные автором рекомендации должны быть внедрены в практическую деятельность онкологических учреждений, занимающихся лечением больных этой категории.

Заключение.

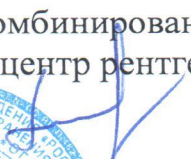
Диссертационная работа Коновалова Артёма Игоревича «Терморadiотерапия в комбинированном лечении больных саркомами мягких тканей» является законченной научно-исследовательской работой, содержащей анализ собственного опыта лечения пациентов. Содержит решение актуальной задачи – подтверждение безопасности и высокой эффективности применения предоперационной терморadiотерапии и интраоперационной лучевой терапии в рамках комбинированного лечения, в сравнении с традиционным подходом. В результате исследования выявлено снижение частоты местных рецидивов, а также улучшение показателей


двухлетней безрецидивной и общей выживаемости у пациентов с рецидивными СМТ, прошедших предоперационный курс терморрадиотерапии. Выделены значимые клинико-морфологические факторы, которые необходимо учитывать при назначении курса ТРТ. В соответствии с этим, предложен алгоритм планирования комбинированного лечения для первичных и рецидивных СМТ.

Современный методологический уровень исследования, достаточный объём исследованного материала, актуальность, принципиальная новизна и научно-практическая значимость задач, раскрываемых в диссертации, соответствуют всем требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней» утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 №842 (в редакции постановления Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 года № 335 и от 2 августа 2016 года № 748), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присвоения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.12 – онкология, 14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия.

Дата 25.02.2019 г.

Официальный оппонент:

главный научный сотрудник научно-исследовательского отдела хирургии и хирургических технологий в онкологии, заведующий отделением онкологической ортопедии комбинированных методов лечения
ФГБУ «Российский научный центр рентгенрадиологии» МЗ РФ
д.м.н., профессор  Тепляков Валерий Вячеславович

Подпись д.м.н., профессора Теплякова Валерия Вячеславовича заверяю
Ученый секретарь ФГБУ «Российский научный центр рентгенрадиологии» МЗ РФ
доктор медицинских наук,
профессор  Цаллагова Земфира Сергеевна