

УТВЕРЖДАЮ

Заместитель директора

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова»

Минздрава России



С.С. Багненко

«12»

апреля

20 23 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Диссертация «Комплексные диагностика и лечение рака предстательной железы высокого риска» выполнена в научном отделении общей онкологии и урологии федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научные консультанты:

- доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН Беляев Алексей Михайлович;

- доктор медицинских наук, профессор Петров Сергей Борисович.

В период подготовки диссертации соискатель Рева Сергей Александрович являлся научным сотрудником научного отделения общей онкологии и урологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, на должности.

В 2002 г. окончил Саратовский военно-медицинский институт по специальности «лечебное дело».

С 2003 по 2005 г.г. проходил службу в вооруженных силах РФ в должности начальника медицинской службы (г. Сальск), участвовал в контртеррористической операции (Чеченская Республика).

С 2005 по 2008 г.г. проходил обучение в ординатуре по специальности «урология» (ГОУ ВПО «ВМА им. С.М. Кирова»). После окончания с 2008 по 2010 г.г. занимал должность начальника урологического отделения 32 Центрального военно-морского клинического госпиталя (Московская область).

С 2010 по 2012 г.г. возглавлял отделение клиники урологии в ФГБВОУ ВПО «ВМА им. С.М. Кирова».

В 2011 году в диссертационном совете, созданном при ФГБВОУ ВПО «ВМА им. С.М. Кирова» защитил диссертацию на соискание ученой степени кандидата медицинских наук на тему «Тазовая лимфаденэктомия при раке

мочевого пузыря (объем, показания, результаты)» по специальности 14.01.23 – Урология. Научный руководитель – доктор медицинских наук, профессор Петров Сергей Борисович.

В 2012 году получил первичную специализацию «онкология». С 2012 по 2019 г.г. работал врача-онкологом отделения онкоурологии ФГБУ «НМИЦ онкологии Н.Н. Петрова» Минздрава России.

С 2014 года по настоящее время является научным сотрудником отделения общей онкологии и урологии ФГБУ «НМИЦ онкологии Н.Н. Петрова» Минздрава России.

С 2019 года по настоящее время заведует онкологическим отделением №6 (андрологии и онкоурологии) НИЦ урологии НИИ хирургии и неотложной медицины федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

По итогам обсуждения диссертации «Комплексные диагностика и лечение рака предстательной железы высокого риска», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям: 3.1.6. Онкология, лучевая терапия, 3.1.13. Урология и андрология, принято следующее заключение: диссертация является самостоятельно выполненной научно-квалификационной работой, имеющей элементы научной новизны, научно-практическое значение, которая решает проблему выбора оптимального варианта диагностики и лечения больных раком предстательной железы высокого риска прогрессирования.

Актуальность исследования

В последние десятилетия отмечается как прирост заболеваемости рака предстательной железы, так и его форм, наиболее угрожающих прогрессированием. В связи с этим, в настоящее время ведется активный поиск критериев как прогнозирования (с использованием лабораторных, тканевых, молекулярно-генетических биомаркеров, усовершенствования методов и протоколов лучевой диагностики), так и лечения (монотерапия, комбинированные схемы) таких больных.

Одним из возможных вариантов улучшения онкологических результатов лечения пациентов с раком предстательной железы высокого риска является неoadъювантная терапия, которая в онкологии является стандартом лечения многих заболеваний. Однако, на сегодняшний день не ясно, какие пациенты могут получить выгоду от проведения системного лечения перед радикальной простатэктомией.

Заслуживают внимания функциональные результаты проведенного в различных вариантах лечения. Часто еще до операции эректильная функция компрометирована сопутствующими заболеваниями, возрастными изменениями, связанными с РПЖ психологическими расстройствами и т.д. Однако влияние неoadъювантной терапии на возможность удержания мочи и сексуальную функцию до операции и после РПЭ недостаточно оценено.

Не менее важной проблемой является высокая частота рецидивов и прогрессирования у пациентов с раком простаты высокого и очень высокого риска. Неизвестно, насколько точно современные методы диагностики способны выявлять клинически очаги и изменить тактику лечения, в частности - в сторону выполнения спасительной тазовой лимфаденэктомии.

Личное участие соискателя

Личный вклад автора заключается в самостоятельно проведенном аналитическом обзоре отечественной и зарубежной литературы, разработке темы и плана исследования, составлении базы данных, анализе клинического материала. Статистическая обработка полученных в ходе исследования данных, интерпретация результатов, оформление диссертации произведены автором лично. Им также осуществлена разработка и внедрение предложенных хирургических вмешательств, а также предшествующих ему и рекомендованных после РПЭ видов лечения. Автор лично выполнял более половины хирургических вмешательств РПЖ высокого риска. Кроме того, автор проводил консультирование и реабилитацию пациентов после перенесенного хирургического и комбинированного лечения в отношении восстановления мочеиспускания и возможностей восстановления эректильной функции.

Автором в рамках диссертационной работы получены два хирургических патента, связанных с проведением диагностики и лечения рака предстательной железы высокого риска: № 2768477 от 24.03.2022 г.: «Способ прогнозирования агрессивных форм рака предстательной железы у больных группы промежуточного и высокого риска» и № 2675695 от 24.12.2018 г.: «Способ лечения рака предстательной железы высокого и очень высокого риска».

Степень достоверности результатов исследований

В основу диссертационной работы положены результаты обследования и лечения 832 пациентов, получивших лечение за почти 20-летний период наблюдения (с 2001 по 2019 годы) в отделении онкоурологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, НИЦ урологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России и отделении урологии федерального государственного бюджетного учреждения «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А.М. Никифорова» МЧС России. Степень достоверности полученных результатов подтверждает достаточный и репрезентативный объем обработанного материала. Для получения объективных научных данных использованы современные диагностические и лечебные методики, теоретический анализ и обобщение данных специальной литературы, современные методы статистической обработки. Результаты исследования и основные положения работы доложены и обсуждены на многочисленных Российских и международных конференциях. Сформулированные в диссертации выводы, положения и рекомендации аргументированы.

Научная новизна

Разработан способ диагностики РПЖ (патент на изобретение № 2768477 от 24.03.2022 г.: «Способ прогнозирования агрессивных форм рака предстательной железы у больных группы промежуточного и высокого риска»), заключающийся в исследовании биопсийных или послеоперационных образцов опухоли методом мультиплексного анализа лигированных проб (MLPA) для выявления делеций генов PTEN и RB1 и при обнаружении делеций генов PTEN с прогнозированием перинеуральной инвазии и поражения лимфатических узлов, при обнаружении делеций генов RB1 - прогнозирования низкой дифференцировки опухоли, наличия крибриформного компонента роста, инвазии в перипростатическую клетчатку и поражения лимфатических узлов.

Проведен регрессионный анализ эффективности диагностических мероприятий в отношении выявления рака предстательной железы высокого риска и разработана формула расчета эффективности проведения лечения (хирургического, комбинированного) при выявлении РПЖ-ВР.

Определены корреляции результатов хирургического и комбинированного лечения с перечисленными пред- и послеоперационными лабораторными показателями (иммуногистохимические показатели, микроРНК, простат-специфические нановезикулы, молекулярно-генетические и патоморфологические изменения) при локализованном и местнораспространенном раке простаты высокого риска.

Оценены долгосрочные показатели выживаемости при хирургическом лечении больных РПЖ высокого риска в режиме монотерапии и различных схем комбинированного лечения. Разработана оценка возможности отбора для того или иного лечения путем анализа патоморфологических, иммуногистохимических показателей, простат-специфических нановезикул, молекулярно-генетических изменений.

Разработан способ лечения РПЖ (патент на изобретение № 2675695 от 24.12.2018 г.: «Способ лечения рака предстательной железы высокого и очень высокого риска»), заключающийся в комбинации неoadьювантной химиогормональной терапии и радикальной простатэктомии.

Создана модель прогнозирования вероятности рецидива после проведения РПЭ, а также проведена ее валидация на когортах пациентов с аналогичными основной когорте характеристиками, в группе с неoadьювантной системной терапией, а также с определением генетических мутаций и экспрессии микроРНК, в результате чего определены пути улучшения чувствительности и специфичности прогностической модели.

Оценено влияние включения в прогностическую формулу результатов оценки экспрессии микроРНК, генетических мутаций, а также проведение неoadьювантной системной терапии на чувствительность и специфичность модели.

Определен интервал времени до начала радикального хирургического лечения, при котором отсутствует влияние на онкологические результаты.

Оценены результаты повторной («спасительной») лимфаденэктомии после ранее выполненной диссекции в расширенном или суперрасширенном объеме.

На основании выявленных критериев риска прогрессирования РПЖ и результатов различных вариантов лечения разработан диагностически-лечебный алгоритм проведения обследования и планирования объема терапии при раке предстательной железы высокого риска.

Научно-практическая значимость

На основании полученных данных об онкологических результатах хирургического лечения РПЖ высокого риска, разработаны алгоритмы, позволяющие оптимально определить пациентов, относящихся к высокому риску прогрессирования.

Разработаны и внедрены в клиническую практику новые способы диагностики и лечения РПЖ высокого риска, позволяющие максимально повысить эффективность диагностики и лечения у такой сложной категории пациентов.

В ходе совершенствования разработанной нами модели оценки вероятности прогрессирования РПЖ проведен и внедрен в клиническую практику анализ таких показателей как микроРНК, молекулярно-генетические и иммуногистохимические методы, позволяющие на биопсийном и патоморфологическом материале выявить дополнительные критерии эффективности неoadъювантной терапии.

Анализ результатов сравнения объема ТЛАЭ в зависимости от клинических, лабораторных и патоморфологических показателей определил диагностическую роль расширения объема операции и прогноз у пациентов. В частности, сделан вывод о влиянии объема лимфодиссекции на вероятность развития локорегионарного рецидива и необходимость выполнения в будущем спасительного хирургического лечения.

Хирургическое лечение при рецидивном олигометастатическом процессе (как следствие прогрессирования после ранее перенесенного радикального хирургического лечения РПЖ-ВР), у отдельной группы пациентов нашло свое обоснование как в теории (на основании проведенных лабораторных анализов), как и в повседневной клинической практике. На результатах обследования и лечения группы больных с клиническим рецидивом после радикального лечения, определены критерии отбора больных для выполнения спасительной лимфаденэктомии.

На основании полученных данных об онкологических результатах радикальной простатэктомии и комбинированного лечения при РПЖ высокого риска, разработан алгоритм отбора пациентов, для которых наиболее эффективным будет тот или иной метод.

Внедрение результатов исследования

Использование алгоритмов выделения пациентов в группу высокого риска прогрессирования и отбора пациентов, для которых наиболее эффективным методом будет радикальная простатэктомия как монотерапия или комбинированное лечение, внедрено в клиническую практику в отделении онкоурологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России,

НИЦ урологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России и отделении урологии ФГБУ ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова МЧС России (акты о внедрении от 10.03.2023).

Хирургическое лечение при рецидивном олигометастатическом процессе (как следствие прогрессирования после ранее перенесенного радикального хирургического лечения РПЖ высокого риска), нашедшее активное применение в отделении онкоурологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, НИЦ урологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России и отделении урологии ФГБУ ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова МЧС России, нашло свое обоснование как в теории (на основании результатов), как и в повседневной клинической практике.

Материалы диссертации используются в учебном процессе кафедры онкологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России (акт о внедрении от 10.03.2023).

Соответствие содержания исследования научным специальностям

Диссертация «Комплексная диагностика и лечение рака предстательной железы высокого риска», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук соответствуют паспорту специальностей 3.1.6. Онкология, лучевая терапия («медицинские науки») и 3.1.13. Урология и андрология («медицинские науки»).

Ценность научных работ соискателя ученой степени

Ценность научной работы соискателя заключается в постановке и решении актуальной научно–практической проблемы медицины, связанной с оптимизацией лечения больных раком простаты высокого риска прогрессирования. Работа является комплексным многоплановым исследованием, в ходе которого были получены новые для изучения области результаты.

Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем

Основное содержание работы изложено в 48 печатных работах, из них 9 в рецензируемых научных изданиях и 17 в изданиях, которые входят в международные реферативные базы данных и системы цитирования. Получено 2 патента на изобретения. Опубликовано 2 главы в монографиях. Подготовлено 1 руководство для врачей, 2 учебных пособия для обучающихся в системе высшего и дополнительного профессионального образования.

В диссертации соискателя отсутствуют заимствования материалов или отдельных результатов без ссылок на автора или источник заимствования.

Список научных работ соискателя ученой степени, в которых опубликованы результаты диссертационной работы.

1. Nosov A., Reva S., Novikov R., Petrov S. Imaging and markers as novel diagnostic tools in detecting insignificant prostate cancer: A critical overview// Hindawi Publishing Corporation International Scholarly Research Notices. - Volume 2014. – Article ID 243080. doi: 10.1155/2014/243080.
2. Носов А.К., Рева С.А., Петров С.Б., Мамижев Э.М., Новиков Р.В., Велиев Е.И., Моисеенко В.М. Исследование безопасности и эффективности химиотерапии доцетакселом перед радикальной простатэктомией у больных раком предстательной железы промежуточного и высокого риска (наблюдение в течение 11,4 года)// Онкоурология. – 2014. – №4. – С. 52–61.
3. Толкач Ю.В., Рева С.А., Носов А.К., Imkamp F., Van Poppel H. Клиническая значимость генетической характеристики рака предстательной железы: обзор литературы// Онкоурология. – 2015. – №2. – С. 99–106.
4. Nosov A., Reva S., Petrov S., Mamijev E., Novikov R., Veliev E., Imkamp F., Tolkach Y., Moiseenko V. Neoadjuvant chemotherapy using reduced-dose docetaxel followed by radical prostatectomy for patients with intermediate and high-risk prostate cancer: a single-center study// Prostate. – 2016. – Vol.76. – №15. – С. 1345–1352.
5. Носов А.К., Рева С.А., Петров С.Б. Роль лапароскопической спасительной лимфаденэктомии у пациентов после первичной расширенной лимфаденэктомии при раке предстательной железы// Вопросы онкологии. – 2016. – Т. 62, №2. – С. 277–284.
6. Новиков Р.В., Новиков С.Н., Канаев С.В., Ильин Н.Д., Клиماشевский В.Ф., Артемьева А.С., Иванцов А.О., Рева С.А. Клиническое значение трансперинеальной сатурационной биопсии в диагностике и лечении рака предстательной железы// Вопросы онкологии. – 2016. – Т. 62, №2. – С. 290–295.
7. Алексеев Б.Я., Нюшко К.М., Рева С.А., Носов А.К., Прохоров Д.Г., Андабеков Т.Т, Крашенинников А.А., Сафронова Е.Ю., Школьник М.И., Петров С.Б., Калпинский А.С., Каприн А.Д. Спасительная лимфаденэктомия у больных с лимфогенным прогрессированием рака предстательной железы после проведенного радикального лечения: результаты многоцентрового исследования// Онкоурология. – 2016. – №4. – С. 70–80.
8. Носов А.К., Рева С.А., Беркут М.В., Петров С.Б. Программа раннего восстановления при радикальном хирургическом лечении больных раком предстательной железы: опыт специализированного стационара// Онкоурология. – 2016. – №4. – С. 60–69.
9. Носов А.К., Рева С.А., Петров С.Б. Радикальная простатэктомия и лучевая терапия в лечении рака предстательной железы// Вопросы урологии андрологии. – 2017. – Т.5, №3. – С. 15–19.

10. Носов А.К., Рева С.А. Таксаны в терапии рака предстательной железы: обзор литературы// Онкоурология. – 2018. – Т.14, №2. – С. 130–141.
11. Беркут М.В., Буевич Н.Н., Рева С.А., Петров С.Б., Носов А.К. Неoadьювантная терапия перед радикальной простатэктомией у пациентов из группы высокого риска рака предстательной железы// Вопросы урологии андрологии. – 2018. – Т.6, №4. – С. 17–25.
12. Буевич Н.Н., Проценко С.А., Носов А.К., Рева С.А., Артемьева А.С., Беркут М.В. Проблема выбора тактики ведения пациентов с высоким и очень высоким риском рака предстательной железы: обзор литературы// Онкоурология. – 2019. – Т.15, №1. – С. 117–124.
13. Васильев А.В., Мищенко А.В., Кадырлеев Р.А., Петрова А.С., Носов А.К., Рева С.А., Данилов В.В., Беркут М.В. Когнитивная мпМРТ/ТРУЗИ fusion биопсия предстательной железы с использованием компрессионной соноэластографии// Медицинская визуализация. – 2019. – №2. – С. 100–108.
14. Носов А.К., Рева С.А., Беркут М.В., Проценко С.А., Арнаутов А.В., Зятчин И.В., Петров С.Б. Неoadьювантная терапия у больных раком предстательной железы высокого и очень высокого риска// Вопросы Онкологии. – 2019. – Т.65, №5. – С. 726–735.
15. Беркут М.В., Артемьева А.С., Рева С.А., Толмачев С.С., Петров С.Б., Носов А.К. Онкологические результаты неoadьювантной химиогормональной терапии у больных раком предстательной железы высокого и очень высокого риска// Онкоурология. – 2020. – Т.16, №1. – С. 54–63.
16. Беркут М.В., Рева С.А., Артемьева А.С., Толмачев С.С., Петров С.Б., Щекутеев Н.А., Латипова Д.Х., Гайворонский И.В., Чирский В.С., Носов А.К. Особенности проявления лечебного патоморфоза аденокарциномы предстательной железы на фоне неoadьювантной терапии// Волгоградский научно-медицинский журнал. – 2020. – №1. – С. 9–17.
17. Мусаелян А. А., Назаров В. Д., Лапин С. В., Борискин А. Г., Рева С.А., Лебедев Д.Г., Яковлев В.Д., Викторов Д.А., Тороповский А.Н., Эмануэль В.Л., Аль-Шукри С.Х., Петров С.Б. Диагностическая значимость РСА3, TMPRSS2: ERG и производных простатического специфического антигена в выявлении рака предстательной железы// Онкоурология. – 2020. – Т.20, №2. – С. 65–73.
18. Рева С.А., Кудинова Н.И., Лапин С.В., Петров С.Б. Генетическое исследование как метод оценки предрасположенности к развитию рака предстательной железы// Вестник урологии. – 2020. – Т.8, №3. – С. 103–110.
19. Рева С.А., Носов А.К., Король В.Д., Арнаутов А.В., Зятчин И.В., Беркут М.В., Петров С.Б. Результаты лечения больных раком предстательной железы высокого риска: мультицентровой анализ// Экспериментальная и клиническая урология. – 2020. – №3. – С. 36–42.

20. Беркут М.В., Артемьева А.С., Толмачев С.С., Рева С.А., Петров С.Б., Носов А.К. Лечебный патоморфоз после неоадьювантной химиогормональной терапии у больных раком предстательной железы// Онкоурология. – 2020. – Т.16, №3. – С. 80–89.
21. Мусаелян А. А., Назаров В. Д., Лапин С. В., Павлова О.Н., Викторов Д.А., Тороповский А.Н., Борискин А.Г., Рева С.А., Петров С.Б. Возможность использования индекса PCA3 без массажа предстательной железы в моче для диагностики рака предстательной железы// Онкоурология. – 2020. – Т.16, №4. – С. 82–88.
22. Рева С.А., Носов А.К., Король В.Д., Арнаутов А.В., Зятчин И.В., Беркут М.В., Петров С.Б., Беляев А.М. Сравнение результатов лечения больных раком предстательной железы высокого риска по критериям EAU и NCCN// Онкоурология. – 2020. – Т.16, №4. – С. 54–61.
23. Рева С.А., Шадеркин И.А., Зятчин И.В., Арнаутов А.В., Петров С.Б., Шадеркина В.А. Обследование пациентов с раком предстательной железы высокого риска: реальная практика в России// Экспериментальная и клиническая урология. – 2021. – №3. – С. 80–85.
24. Zabegina L., Nazarova I., Nikiforova N., Slyusarenko M., Sidina E., Knyazeva M., Tsyrlina E., Novikov S., Reva S., Malek A. Isolation of PSMA(+) Extracellular Vesicles Improves the Prostate Cancer Diagnostic Potency of Vesicular miRNA// Cells. – 2021. – №10. – 2372. doi: 10.3390/cells10092372.
25. Забегина Л.М., Никифорова Н.С., Назарова И.В., Князева М.С., Цырлина Е.В., Рева С.А., Носов А.К., Малек А.В. Анализ микроРНК в ПСМА-положительной фракции внеклеточных нановезикул плазмы при раке предстательной железы// Онкоурология. – 2021. – Т.17, №4. – С. 65–75.
26. Арнаутов А.В., Мусаелян А.А., Назаров В.Д., Лапин С.В., Рева С.А., Петров С.Б., Прогностическая значимость потери гетерозиготности генов PTEN, RB1 и BRCA2 у пациентов с локализованным и местнораспространенным раком предстательной железы// Онкоурология. – 2021. – Т.17, №4. – С. 76–84.
27. Рева С.А., Арнаутов А.В., Носов А.К., Беркут М.В., Петров С.Б., Беляев А.М. Влияние времени от установления диагноза до радикальной простатэктомии на онкологические результаты при раке предстательной железы высокого риска// Вестник урологии. – 2022. – Т.10, №3. – С. 44–53.
28. Рева С.А., Арнаутов А.В., Клиценко О.А., Петров С.Б. Прогностическая значимость логистической регрессионной модели для оценки риска рецидива у больных раком предстательной железы после радикальной простатэктомии// Исследования и практика в медицине. – 2022. – Т.9, № 4. – С. 96–105.

Патенты на изобретения, полученные по теме диссертации:

1. Рева С.А., Петров С.Б., Арнаутов А.В., Лапин С.В., Назаров В.Д., Мусаелян А.А. Способ прогнозирования агрессивных форм рака предстательной железы у больных группы промежуточного и высокого риска.//Патент на изобретение RU2768477, 24.03.2022. Бюл. №9, дата 24.03.2022.
2. Носов А.К., Рева С.А., Петров С.Б., Проценко С.А, Беркут М.В., Буевич Н.Н. Способ лечения рака предстательной железы высокого и очень высокого риска.//Патент на изобретение RU2675695, 24.12.2018. Бюл. №36, дата 24.12.2018г.

Представленные соискателем сведения об опубликованных им работах достоверны, отражают в полном объеме результаты диссертационного исследования, соответствуют требованиям к публикации основных научных результатов диссертации, соответствуют требованиям Положения ВАК о порядке присуждения ученых степеней.

Заключение

Диссертация Рева Сергея Александровича «Комплексные диагностика и лечение рака предстательной железы высокого риска» рекомендуется к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.6. Онкология, лучевая терапия, 3.1.13. Урология и андрология

Заключение принято на заседании научного отделения общей онкологии и урологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России.

Присутствовало на заседании 16 чел.

Результаты голосования: «за» – 16 чел., «против» – нет, «воздержалось» – нет.

Протокол № 3 от «20» марта 2023г.

Руководитель научного
отделения общей онкологии
и урологии ФГБУ «НМИЦ
онкологии им. Н.Н. Петрова»
Минздрава России
д.м.н.



Г.И. Гафтон