

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертацию Зыкова Дмитрия Сергеевича
**ОРГАНОСОХРАНЯЮЩИЕ БРОНХОПЛАСТИЧЕСКИЕ
РЕЗЕКЦИИ ЛЕГКИХ В ЛЕЧЕНИИ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА
ЛЕГКОГО IA-IIIА СТАДИЙ,**
представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук
по специальности 14.01.12 - онкология

1. Актуальность избранной темы

Актуальной проблемой онкологии остается повышение эффективности лечения больных НМРЛ, что обусловлено крайне высоким уровнем заболеваемости и низким уровнем выживаемости больных.

На сегодняшний день немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ) занимает ведущее место в структуре онкозаболеваемости населения России, ДНР и Украины и диагностируется в основном в III - IV стадиях из-за преимущественной диагностики НМРЛ по «принципу обращаемости». Известно, что 80,0 - 85,0% больных, с впервые выявленным НМРЛ уже неоперабельные из-за распространенности заболевания, возраста, сопутствующих заболеваний и подлежат только паллиативной химиолучевой терапии. Ежегодно в России впервые выявляются около 65 тысяч, в ДНР - более 750 пациентов, а в Украине - более 16 тысяч больных этой локализации, главным образом, в III - IV стадиях заболевания. Существующие методы комбинированного лечения НМРЛ дают непрогнозируемый эффект, улучшение ситуации возможно при применении методов ранней диагностики заболевания, что дает возможность проведения радикального и комбинированного лечения. Только своевременно выполненная операция позволяет улучшить показатели выживаемости больных при НМРЛ. Бронхопластические операции с комбинированной терапии НМРЛ и формированием межбронхиального анастомоза позволяют расширить показания к радикальным органосохраняющим операциям, увеличить число оперируемых, уменьшить количество пневмонэктомий, снизить частоту осложнений и послеоперационную летальность, а также существенно улучшить «качество жизни» и отдаленные результаты лечения, что имеет большое значение для лиц трудоспособного возраста или пациентов с ограниченными функциональными резервами.

Если говорить о комбинированной терапии операбельного НМРЛ, то в настоящее время любые исследования, направленные на повышение предсказуемости, эффективности, выбора метода лечения и его удешевления - следует считать обоснованными.

В связи с вышеизложенным, представляется важным повышение эффективности лечения больных НМРЛ IA-IIIА стадий за счет использования комбинированной терапии и бронхопластических операций с учетом выявленных показаний.

2. Обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций

Основные научные положения Зыкова Д.С., сформулированные в диссертационной работе, выводы и практические рекомендации обоснованы достаточным количеством клинических наблюдений, в исследовании проанализированы результаты лечения 330 пациентов НМРЛ IA-IIIА стадий, все из которых получили лечение в ДОПЦ/РОЦ в период 2000 - 2016 годы. Поскольку исследование проводилось с 2000 по 2016 гг., было выполнено рестадирирование пациентов, согласно классификации TNM 7-го пересмотра (во избежание разночтений и ошибок в интерпретации отдаленных результатов лечения).

Разработанные автором рекомендации по лечению больных НМРЛ обоснованы данными комплексного исследования больных с использованием статистического анализа соответствующего цели и задачам исследования.

Все вышесказанное позволяет оценить как обоснованные результаты исследований, основные научные положения, выводы и практические рекомендации, полученные автором.

3. Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций

Все исследования осуществлялись при помощи сертифицированного физиотерапевтического, инструментального и лабораторного оборудования. Статистический анализ проводился в пакетах «IBM SPSS Statistics» современных версий, статистическая обработка результатов исследования осуществлялась методами вариационной статистики с использованием пакета программы «STATISTICA».

Для оценки выживаемости пациентов в работе приведено значение медианы выживаемости больных и показатели отдаленной выживаемости с указанием соответствующего доверительного интервала (ДИ), а также с применением log-rank теста, Breslow и Tarone-Ware при методе Каплана-Майера (Kaplan-Maier; 1958), и критерия Уилкоксона (Гехана) при методе Life Table (таблиц дожития) для оценки различий в кривых выживаемости. Продолжительность жизни рассчитана по накопленным фактическим данным, а в ряде случаев - с применением актуариальных методов. Показатели выживаемости Life Table по методу Катлера-Эдерера (Cutler-Ederer, 1958) и Каплана-Майера сравнены с результатами расчетов по методике Меркова А.М. (1952) и Волкова СМ. (1985). Прогнозирование отдаленных результатов лечения и определение факторов, влияющих на выживаемость, выполнялось посредством проведения однофакторного и многофакторного анализа выживаемости больных по методу регрессии Кокса.

Достоверность результатов, приведенных в диссертационной работе, обусловлена достаточным объемом репрезентативного клинического материала, использованием современных методов исследования, соответствующих поставленным задачам, выбором соответствующих методов статистического анализа полученных данных. Положения,

изложенные в диссертации, базируются на полученных данных и соответствуют материалу, представленному в публикациях.

Таким образом, на основании изложенного выше, можно утверждать, что основные научные положения, выводы и практические рекомендации, сформулированные в диссертации, являются достоверными.

Разработанный способ комбинированной терапии резектабельного НМРЛ возможно применять в тех случаях, когда имеются относительные и абсолютные противопоказания к выполнению пневмонэктомии.

Разработан метод комбинированного лечения НМРЛ, включающий неоадьювантную химиотерапию (при ША стадии), бронхопластическую резекцию легкого и адьювантную химиолучевую терапию. Метод обеспечивает такие же, а иногда лучшие, ближайшие и отдаленные результаты лечения по сравнению с пневмонэктомией, что показано при сравнении непосредственных и отдаленных результатов лечения.

Разработан способ радикального комбинированного лечения НМРЛ, который целесообразно применять и при других формах развития НМРЛ.

Обосновано применение актуариальных расчетов выживаемости в оценке отдаленных результатов лечения, эти вычисления адекватно отражают соответствие актуариальных и фактических показателей.

Результаты диссертационной работы опубликованы в 7 печатных работах, в том числе в 3 рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК МОН ДНР.

Материалы диссертационной работы внедрены в практику работы Республиканского онкологического центра им. проф. Г.В. Бондаря; Луганского Республиканского онкологического диспансера. Теоретические и практические данные, полученные в результате исследования, используются в учебном процессе кафедры онкологии и радиологии им. академика Г.В. Бондаря Государственной образовательной организации высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького» МЗ ДНР.

4. Структура диссертации

Диссертация Зыкова Д.С. написана по традиционной схеме и соответствует основным требованиям к диссертациям и авторефератам ВАК ДНР. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, 4 разделов собственных исследований, анализа и обсуждения результатов исследований, выводов и практических рекомендаций, списка использованных источников литературы. Работа иллюстрирована таблицами и рисунками.

Название работы, ее цель и задачи соответствуют шифру специальности 14.01.12 - онкология. Содержание диссертации отражает результаты достижения поставленной цели и решения задач исследования. Работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательской работы кафедры онкологии и радиологии им. акад. Г.В. Бондаря Государственной образовательной организации высшего профессионального

образования «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького».

Диссертация начинается с введения, в котором автор обосновывает актуальность выбранного направления исследования, раскрывает его цель и задачи, объект исследования, предмет и методы исследования, определяет научную новизну и практическую значимость работы.

В подробном, даже слишком подробном, аналитическом обзоре литературных источников соискатель осветил актуальность избранной темы исследования, современные взгляды на развитие методов комбинированного лечения операбельного НМРЛ, подробно описал новые и стандартные методы лечения. Изложена история развития методов комбинированной терапии НМРЛ, указаны преимущества и недостатки методики. Раздел изложен очень широко, но написан подробно, литературным языком, легко читается и воспринимается.

В разделе 2 описаны материал и методы исследований, которые использовал автор. Для ретроспективного когортного исследования автор использовал сведения из историй болезни и амбулаторных карт диспансерного наблюдения 330 пациентов НМРЛ 1А-П1А стадий, которые получили лечение в ДОПЦ/РОЦ за период с 2000 по 2016 годы. Автор проанализировал качественный состав исследуемых групп больных для выявления различий между группами, которые могли повлиять на интерпретацию результатов исследования.

Диагностика НМРЛ, оценка распространенности опухолевого процесса, эффективность лечения, полнота обследования больных проводились с применением традиционных методов обследования. Приведены критерии включения и исключения больных в исследование, охарактеризованы исследованные группы больных. Описана методика выполнения БПРЛ, применяемая в РОЦ им. профессора Г.В. Бондаря.

Использованные автором методы исследования являются современными и информативными, адекватными поставленным целям и задачам исследования.

Основные научные положения и результаты собственных исследований

По полу и возрасту группы идентичны и сравнимы: средний возраст составил в группе БПРЛ - $58,9 \pm 7,5$, в группе ПЭ - $58,2 \pm 7,8$. Мужчин в группе БПРЛ - 106 (94,6%), в группе ПЭ - 203 (93,1%). Женщин, соответственно, 6 (5,4%) и 15 (6,9%).

Плоскоклеточный рак выявлен у 91 (81,3%) и 167 (77%) больных; аденокарцинома у 9 (8%) и 40 (18,3%), полиморфноклеточный рак у 8 (7,1%) и 10 (4,6%), недифференцированный рак у 4 (3,6%) и 1 (0,5%).

Бронхопластическую верхнюю лобэктомию справа выполнили 52 (46%) больным, нижнюю лобэктомию - 10 (9%), верхнюю билобэктомию - 5 (4,5%), нижнюю билобэктомию - 5 (4,5%), среднюю лобэктомию - 2 (1,8%). Слева верхние БРПЛ выполнены 30 (27%) больным, нижние лобэктомии - 8

(7%) больным. 10 (9%) больным выполнены ангиобронхопластические операции. Всего справа выполнено 74 (66%) БПРЛ и слева - 38 (34%). Клиновидных резекций - 68 (61%), циркулярных резекций - 44 (39%). Справа ПЭ выполнены 74 (34%), слева - 144 (66%) больным.

Результаты исследования и их обсуждение

Сравнительно новым в разработанном способе формирования межбронхиального анастомоза является то, что этап укрытия зоны анастомоза выполняется с применением так называемых «салазочных швов». Методика заключается в том, что дополнительные швы для укрытия передней стенки зоны анастомоза не накладываются, с целью предупреждения излишней травматизации и ишемии стенки бронха используются нити швов, которые были ранее наложены на переднюю стенку анастомоза. Обязательным условием этого этапа операции является отсутствие увеличенных, потенциально метастатических лимфоузлов в выбранном участке лоскута медиастинальной плевры. По принятой в ДОПЦ/РОЦ методике, при всех БПРЛ зона межбронхиального анастомоза укрывалась лоскутом плевры на питающей ножке.

При ША (N2) стадии лечение начинается с неоадьювантной полихимиотерапии (2-3 цикла) с использованием дуплетов на основе платины.

Послеоперационная (адьювантная) лучевая терапия после бронхопластической лобэктомии начинается через 4-6 нед.: РОД - 2,0 Гр; СОД - 40,0 Гр на средостение и корень легкого (предпочтение отдается облучению на линейном ускорителе).

Послеоперационная химиотерапия начинается через 2-3 недели после бронхопластической резекции и через 4-5 недель после пневмонэктомии, используются дуплеты на основе препаратов платины: цисплатин (карбоплатин) + гемцитабин, винорельбин, таксотер, этопозид.

После БПРЛ умерли 2 (1,8%) больных: в 1 случае после развития эмпиемы плевры в результате альвеолярной фистулы; во втором случае - вследствие инфаркта миокарда. Послеоперационные осложнения развились после БПРЛ у 35 (31%) больных, практически все они купированы консервативно и только в одном случае - с выполнением реторакотомии из-за внутриплеврального кровотечения. Как показали результаты исследований, при комбинированном лечении НМРЛ, вынужденный отступ менее 7,0 мм от видимого края опухоли не обязательно предопределял развитие рецидива опухоли. У 8 (7%>) больных после перенесенной операции гистологически были выявлены опухолевые клетки по линии пересечения бронха (Ю) - эти больные, в обязательном порядке, получали адьювантную химиолучевую терапию. Частота гистологически подтвержденной Я1 в группе ПЭ составила 3 (1,3%).

Рецидивы в зоне межбронхиального анастомоза выявлены через 6 и 8 месяцев у 2 больных, причем после первично выполненных ЯО-операций. Эти пациенты были повторно оперированы с выполнением ПЭ. Один из

больных умер на 7 сутки после операции от острого инфаркта миокарда, второй перенес эмпиему плевры и прожил 97 месяцев, впоследствии он выпал из-под наблюдения автора.

У 2 (1,5%) пациентов после операции была установлена недостаточность швов межбронхиального анастомоза, в обоих случаях после консервативного лечения она завершилась заживлением и выпиской с выздоровлением.

В структуре послеоперационной летальности в группе комбинированной терапии с БПРЛ по одному пациенту умерло от инфаркта миокарда и эмпиемы плевры. В группе ПЭ умерли 6 пациентов от ТЭЛА. Общая структура послеоперационной летальности однозначно свидетельствует в пользу эффективности БПРЛ в сочетании с комбинированной терапией.

Послеоперационные осложнения после БПРЛ и комбинированного лечения составили 29,5%, после ПЭ - 42,2% ($p=0,02$). Несмотря на то, что послеоперационная летальность в 3 раза меньше в группе БРПЛ в программе комбинированной терапии НМРЛ, эти различия статистически недостоверны.

Методика комбинированной химиолучевой терапии при НМРЛ

Послеоперационная (адъювантная) лучевая терапия после БРПЛ начиналась через 3-4 нед.: РОД - 2,0 Гр; СОД - 40,0 Гр на средостение и корень легкого, автор предпочитал облучение на линейном ускорителе.

Послеоперационная (адъювантная) химиотерапия начиналась через 2-3 недели после БРПЛ и через 3-5 недель после пневмонэктомии, использовались дублеты на основе препаратов платины: цисплатин (карбоплатин) + гемцитабин, винорельбин, таксотер, этопозид.

Неoadъювантную химиотерапию в группе БПРЛ получили 13(11,6%) пациентов. Из них 3 (23%) пациента - I стадии, 6 (46%) пациентов - II стадии и 4 (31%) пациента - III стадии НМРЛ. Неoadъювантную химиотерапию в группе ПЭ получили 32 (14,7%) пациента. Из них 3 (15,6%) пациента - I стадии, 12 (37,5%) пациентов - II стадии и 15 (47%) пациентов - III стадии. Автор делает вывод, что охват неoadъювантной химиотерапией в обеих группах был приблизительно одинаковым.

Адъювантную химиотерапию в группе БПРЛ получили 59 (52,7%) пациентов. Из них 20 (34%) пациентов - I стадии, 18 (30,5%) пациентов - II стадии и 21 (35,6%) пациент - III стадии. Адъювантную химиотерапию в группе ПЭ получил 91 (41,7%) пациент: 8 (7,2%) пациентов - I стадии, 34 (37,5%) пациента - II стадии и 49 (44%) пациентов - III стадии. Вывод автора, что охват адъювантной химиотерапией в группе БПРЛ больше, чем в группе ПЭ, что могло существенно повлиять на отдаленные результаты лечения, однако различия статистически не значимые.

Адъювантную лучевую терапию в группе БПРЛ получили 36 (32,7%) пациентов: 11 (30,5%) пациентов I стадии, 11 (30,5%) II стадии и 14 (39%) III

стадии. Адъювантную лучевую терапию в группе ПЭ получили 48 (22%) пациентов: 4 (8,3%) - I стадии, 18 (37,5%) - II стадии и 26 (54%) - III стадии.

То есть, охват адъювантной лучевой терапией в группе БПРЛ был больше, чем в группе ПЭ, что могло отразиться на отдаленных результатах лечения.

Адъювантную химиолучевую терапию в группе БПРЛ получили 47 (42%) пациентов: 15 (32%) пациентов I стадии, 15 (32%) - II стадии и 17 (36,2%) - III стадии. Адъювантную химиолучевую терапию в группе ПЭ получил 71 (32,6%) пациент: 6 (8,5%) - I стадии, 28 (39%) - II стадии и 37 (52%) - III стадии. Следовательно, охват адъювантной химиолучевой терапией в группе БПРЛ больше, чем в группе ПЭ и это могло повлиять на отдаленные результаты лечения, но различия, в целом, не значимые.

Таким образом, по мнению автора, данные о характере и частоте послеоперационных осложнений и летальности позволяют удовлетворительно характеризовать применение БПРЛ в составе комбинированного лечения больных НМРЛ IA-IIIА стадий.

Отдаленная выживаемость для получения более достоверных результатов была изучена методом построения таблиц дожития, методом Каплана-Майера, методом Меркова А.М., методом Волкова С.М. и методом регрессии Кокса. Для прогнозирования выживаемости и определения прогностических факторов использовался метод регрессии Кокса. Обязательным был учет случаев послеоперационной смертности. Отдаленные результаты оценивали в зависимости от объема операции, стадии и характера специального послеоперационного лечения.

Учитывая тот факт, что с 2014 года значительное количество пациентов выбыло из-под наблюдения и их дальнейшая судьба неизвестна, было принято решение применить актуариальные методы расчета выживаемости по двум распространенным международным методам (S.Cutler-F.Ederer и E.Kaplan-P.Meier) и двум отечественным (А.М. Меркова и С.М. Волкова) для получения более корректных результатов.

При анализе выживаемости больных НМРЛ среднее время выживания больных I стадии в группе БПРЛ составило более 5 лет, а в группе ПЭ составило 2,85 года. В соответствии с критерием сравнения Гехана-Вилкоксона выявлены вполне достоверные различия в показателях выживаемости ($p < 0,05$) в пользу больных группы БПРЛ с комбинированным лечением. Медиана выживаемости в группе БПРЛ не достигнута на протяжении 12 лет, а в группе ПЭ составила $2,83 \pm 1,3$ года.

Согласно анализу выживаемости больных НМРЛ, среднее время выживания больных при II стадии в группе БПРЛ составило более 5 лет, а в группе ПЭ составило 2,34 года. Медиана выживаемости в группе БПРЛ не достигнута на протяжении 10 лет, в группе ПЭ составила $2,03 \pm 1,13$ года. По критерию сравнения Гехана-Вилкоксона, не были выявлены достоверные различия в показателях выживаемости между группами с различными вариантами операций.

При проведении анализа выживаемости больных III стадией НМРЛ по группам, в зависимости от варианта операции, получены следующие данные: средняя выживаемость больных при III стадии в группе БПРЛ составила 4,67 года, а в группе ПЭ составила всего 1,49 года, медиана выживаемости в группе БПРЛ была равна $4,76 \pm 2,16$ года, а в группе ПЭ составила $1,26 \pm 0,25$ года. В соответствии с критерием Гехана-Вилкоксона выявлены вполне достоверные различия в показателях выживаемости в пользу больных, перенесших БПРЛ.

Таким образом, статистически значимые различия в 1-, 3- и 5-летней выживаемости выявлены при НМРЛ I стадии в пользу группы БПРЛ.

Различия в 1-, 3- и 5-летней выживаемости при II стадии НМРЛ выявлены в пользу группы БПРЛ, но они статистически недостоверны.

При НМРЛ III стадии выявлены статистически значимые различия 5-летней выживаемости больных в пользу БПРЛ.

Все разделы изложены автором последовательно, логично и в соответствии с общепринятым для подобных работ стилем. Результаты исследований представлены в таблицах и рисунках, цифровой материал статистически обработан.

Работа завершается общими выводами и практическими рекомендациями, которые отражают результаты проведенных исследований и являются логичным завершением диссертации.

Аннотация полностью отражает суть выполненной научно-исследовательской работы в объеме кандидатской диссертации, представлена новизна и практическая значимость проведенных исследований. В аннотации нет сведений, которые отсутствуют в диссертации.

В то же время, при рецензировании диссертационной работы Зыкова Д.С. возникли замечания и ряд вопросов:

1. Обращает на себя внимание слишком большой объем раздела, посвященному обзору литературы, который занимает 43 страницы диссертационной работы, что больше общепринятого. Соискатель слишком подробно описывает проблематику бронхопластических резекций и современного химиолучевого лечения больных НМРЛ.

2. Автор указывает на относительно высокую частоту III резекций в группе БПРЛ - 8 (7%), чем она обусловлена?

3. А также следует отметить, что неoadъювантную химиотерапию в обеих группах получали пациенты не только при III стадии НМРЛ, но и при I и II стадиях. Чем это обусловлено? Также обращает внимание то, что меньшая часть больных НМРЛ III стадии в обеих группах получила неoadъювантную химиотерапию (всего 4 в группе БПРЛ и 15 в группе ПЭ).

4. По какой причине соискателем выполнен анализ отдаленной выживаемости с помощью 4 методов? Это несколько перегружает количеством математических расчетов, затрудняя восприятие клинического материала диссертационной работы.

5. Стоит акцентировать отдельное внимание на том, что не во всех случаях вместо пневмонэктомии возможно выполнение бронхопластической органосохраняющей резекции легкого, следовательно сравнение пациентов в зависимости от вида оперативного лечения не всегда корректно.

Приведенные замечания и вопросы не имеют принципиального значения и не снижают положительной оценки диссертационной работы в целом, ее научного и практического значения.

Заключение

Таким образом, диссертация Зыкова Дмитрия Сергеевича на тему «Органосохраняющие бронхопластические резекции легких в лечении немелкоклеточного рака легкого 1А-1НА стадий», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 - онкология, по актуальности, структуре, уровню научной новизны и практической значимости соответствует требованиям, установленным п. 2.2 для соискателя ученой степени кандидата наук Положения[^] о присуждении ученых степеней, утвержденного Постановлением Совета Министров Донецкой Народной Республики от 27.02.2015 г. № 2-13.

Доктор медицинских наук

(14.01.12- онкология),

руководитель отдела

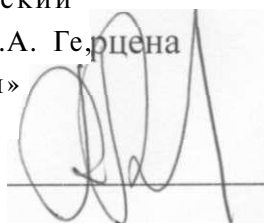
торакоабдоминальной онкохирургии

Московский научно-исследовательский

онкологический институт имени П.А. Герцена

филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии»

Минздрава России



Рябов Андрей Борисович

125284, г. Москва, 2-й Боткинский пр., д.3

Тел.: +7(495)945-19-35

E-mail: mnioi@mail.ru

Согласие Рябова Андрея Борисовича на автоматизированную обработку персональных данных получено.

Подпись Рябова А.Б. заверяю:

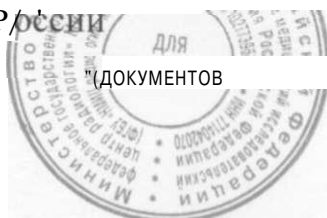
Начальник отдела кадров

Московский научно-исследовательский

онкологический институт имени П.А. Герцена

филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии»

Минздрава России




(подпись)

Ф.И.О.