

«УТВЕРЖДАЮ»

Директор

МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал

ФГБУ «НМИЦ радиологии»

Минздрава России

Академик РАН, профессор, д.м.н.

А.Д. Каприн

«15»

2019 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена – филиала Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической значимости диссертационной работы Костромицкого Дмитрия Николаевича на тему «Комбинированное лечение немелкоклеточного рака легкого III стадии с применением локальной гипертермии», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология.

Актуальность темы диссертационного исследования

Актуальность темы диссертационной работы Костромицкого Д.Н. «Комбинированное лечение немелкоклеточного рака легкого III стадии с применением локальной гипертермии» обусловлена неуклонным ростом заболеваемости и увеличением смертности больных раком лёгкого. Более 70% пациентов на момент постановки диагноза имеют запущенные стадии, при которых показано паллиативное лечение. «Краеугольным камнем» лечения ранних форм рака легкого является радикальное оперативное вмешательство, позволяющее добиться 5-летней выживаемости у 89 – 92% пациентов. Однако, несмотря на внедрение в практику расширенно-комбинированных операций с резекцией смежных органов, лимфодиссекцией 2-3 уровней, отдаленные результаты выживаемости пациентов находятся в прямой зависимости от размеров первичной опухоли и лимфогенной распространенности опухолевого процесса. Так, 5-летняя выживаемость у больных IIВ-IIIА стадиями после радикального оперативного вмешательства составляет 25 – 40%.

В связи с этим, с целью улучшения показателей выживаемости у пациентов с местно-распространенным раком легкого «золотым стандартом» считается комбинированный подход, сочетающий в себе рациональное использование химиолучевого воздействия совместно с радикальным оперативным вмешательством. Но, к сожалению, по данным ряда международных рандомизированных исследований, посвященных данной проблеме, абсолютный прирост выживаемости не превышает 5%. В первую очередь это связано с гетерогенностью опухолевой ткани и метастатических клеток, имеющих низкую чувствительность к химиолучевому воздействию, что негативно отражается на отдаленных результатах лечения.

Таким образом, в настоящее время с целью повышения цитотоксического эффекта химиотерапии и лучевой терапии широко исследуется роль модификаторов биологических реакций. Наиболее эффективным средством усиления химио-, радиосенсибилизации общепризнанно является гипертермия. Локальная гипертермия позволяет в 1,5 – 2 раза чаще повысить частоту объективных ответов у больных немелкоклеточным раком легкого, увеличивая при этом безрецидивный и безметастатический период.

Большинство научных исследований по данной проблеме носят ретроспективный характер, а изучение эффективности химиолучевой терапии на фоне локальной гипертермии проводилось лишь у больных НМРЛ III-VI стадии. Несмотря на малое число исследований, посвященных термохимиолучевому лечению операбельных больных НМРЛ, полученные данные говорят о перспективности использования локальной гипертермии в клинической практике.

Все вышеперечисленное позволяет считать, что диссертационная работа Д.Н. Костромицкого, направленная на улучшение непосредственных и отдаленных результатов комбинированного лечения больных немелкоклеточным раком легкого III стадии с помощью применения такого радиосенсибилизатора, как локальная гипертермия, представляется актуальной, своевременной и перспективной.

Научная новизна

Научная новизна диссертационной работы, выполненной Костромицким Д.Н., не представляет сомнений. Автором разработан новый метод комбинированного лечения больных немелкоклеточным раком легкого III стадии, включающий 2 курса неoadъювантной химиотерапии (Паклитаксел 175 мг/м²/Карбоплатин АUC6), курс дистанционной лучевой терапии (режим классического фракционирования, РОД 2 Гр, 5 дней в

неделю, СОД 40 Гр) на фоне сеансов локальной гипертермии (2 сеанса в неделю, 8-10 сеансов), радикальное оперативное вмешательство.

Автором проанализированы как непосредственные, так и отдаленные результаты предложенного комбинированного метода лечения. В ходе работы было показано увеличение числа объективных ответов в исследуемой группе, в том числе выявлено 2 случая полной регрессии. Применение разработанного метода комбинированного лечения способствует значимому увеличению показателей общей и безрецидивной выживаемости больных НМРЛ III стадии. Проведен анализ зависимости 2-х летней безрецидивной выживаемости от уровня поражения лимфатических узлов. Предложены рекомендации по применению комбинированного метода лечения с применением локальной гипертермии у больных НМРЛ III стадии.

Обоснованность методов и достоверность полученных результатов и положений диссертации

Диссертационная работа Костромицкого Д.Н. выполнена на высоком методологическом уровне и достаточном количестве клинического материала (60 больных с морфологически верифицированным диагнозом немелкоклеточный рак легкого III стадии, находившихся на обследовании и лечении в торакоабдоминальном отделении онкологической клиники Томского НИМЦ). Больным группы термохимиолучевой терапии (20 пациентов) первым этапом проводилось 2 курса неоадьювантной химиотерапии по схеме Паклитаксел/Карбоплатин. С 4 дня от начала лечения проводился курс дистанционной лучевой терапии в режиме классического фракционирования до суммарной очаговой дозы 40 Гр на фоне сеансов локальной гипертермии. В группе неоадьювантной химиотерапии (20 пациентов) проводилось 2 курса химиотерапии по схеме Паклитаксел/Карбоплатин. Курс предоперационной лучевой терапии проводился в 3-ей группе (20 пациентов) в режиме классического фракционирования до суммарной очаговой дозы 40 Гр.

Через 3 недели после окончания предоперационной терапии все пациенты прошли контрольное обследование с целью оценки непосредственного клинического эффекта от проводимого лечения. Были также оценены характер и частота встречаемости нежелательных побочных эффектов, ассоциированных с применением химиотерапии, дистанционной лучевой терапии.

Далее пациентам всех групп было выполнено хирургическое вмешательство. При оценке периоперационных осложнений не было выявлено значимых различий в длительности операции, объеме кровопотери,

характере и частоте послеоперационных осложнений, частоте послеоперационной летальности.

Полученные результаты, содержащиеся в диссертации, научно обоснованы и достоверны. Статистическая обработка результатов проведена автором с использованием пакета прикладных программ IBM SPSS Statistics v.20.0. Для анализа выживаемости использовались кривые, построенные по методу Каплана – Майера. Сравнение достоверности различий между группами производилось с помощью Log-Rank test. Выводы аргументированы, корректно сформулированы и вытекают непосредственно из фактического материала.

Материалы диссертации докладывались и обсуждались на научных региональных, всероссийских и международных съездах и конференциях. Результаты исследования опубликованы в 12 печатных работах, в том числе 3 статьях в изданиях, рекомендованных ВАК, получен патент РФ на изобретение.

Таким образом, научные положения и выводы, отраженные в диссертации Костромицкого Д.Н., основаны на достаточном клиническом материале, корректных методах исследования, полученные данные обработаны с применением современных методов математического анализа, детально проанализированы.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

В результате исследования, проведенного Костромицким Д.Н., был разработан и клинически апробирован новый метод комбинированного лечения больных немелкоклеточным раком легкого III стадии. Доказана безопасность и удовлетворительная переносимость предложенного метода. Показано увеличение частоты объективного ответа опухоли у пациентов исследуемой группы в 70% случаев, тогда как в группах контроля данный показатель составил 40% (НАХТ) и 35% (ПредЛТ). В работе показано улучшение 2-х летней общей и безрецидивной выживаемости в группе термохимиолучевой терапии. Так, 2-х летняя безрецидивная выживаемость в группе термохимиолучевой терапии была статистически значимо выше, относительно группы предоперационной лучевой терапии (85% и 58,8%). А общая 2-х летняя выживаемость в исследуемой группе была достоверно выше относительно обеих групп контроля (100%, 84,2%, 64,7% соответственно).

В диссертационной работе показана возможность применения химиолучевой терапии на фоне локальной гипертермии с последующим

оперативным вмешательством для улучшения как непосредственных, так и отдаленных результатов комбинированного лечения больных НМРЛ III стадии. Автором также разработаны показания к назначению исследуемого метода терапии.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

Задачи исследования успешно решены по всем пунктам. Особого внимания заслуживает разработка показаний к проведению комбинированного лечения больных немелкоклеточным раком легкого III стадии с применением локальной гипертермии. Результаты исследования, представленные в работе Костромицкого Д.Н., могут быть использованы в клинической практике специализированных учреждений онкологического профиля, а так же в учебном процессе медицинских ВУЗов на кафедрах онкологии. Автореферат и научные публикации отражают содержание диссертации.

Замечания

Принципиальных замечаний нет. Обнаруженные стилистические и оформительские погрешности не снижают высокой научной и практической значимости диссертационной работы.

Заключение

Кандидатская диссертация Костромицкого Дмитрия Николаевича на тему «Комбинированное лечение немелкоклеточного рака легкого III стадии с применением локальной гипертермии», является самостоятельной законченной научно-квалификационной работой. Исследование имеет научно-практическое значение, выполнено на высоком методологическом уровне, достаточном клиническом материале.

По актуальности, объему и уровню проведенных исследований, значению полученных результатов, диссертационная работа полностью соответствует критериям пункта 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 № 842 (в ред. Постановления Правительства РФ от 21.04.2016 № 335 и от 02.08.2016 №748), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, по специальности 14.01.12 – онкология. В автореферате отражено основное содержание работы. Автор работы Костромицкий Д.Н. заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация Костромицкого Д.Н. «Комбинированное лечение немелкоклеточного рака легкого III стадии с применением локальной гипертермии» обсуждена на заседании сотрудников отделения торакальной хирургии Отдела торакоабдоминальной онкохирургии МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России (протокол № 3 от «7» сентября 2019 г.).

Заведующий отделением торакальной хирургии
МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала
ФГБУ «НМИЦ радиологии»
Минздрава России,
доктор медицинских наук

О.В. Пикин

Подпись д.м.н. Пикина О.В. «удостоверяю»

Ученый секретарь
МНИОИ им. П.А. Герцена –
филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии»
Минздрава России

Е.П. Жарова



Пикин Олег Валентинович, заведующий отделением торакальной хирургии Отдела торакоабдоминальной онкохирургии МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, доктор медицинских наук

125284, Москва, 2-й Боткинский проезд, дом 3
+7 (495) 945 – 80 – 20