

ОТЗЫВ

**официального оппонента на диссертационную работу Костромицкого
Дмитрия Николаевича «Комбинированное лечение немелкоклеточного
рака легкого III стадии с применением локальной гипертермии»,
представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских
наук по специальности: 14.01.12 – онкология**

Актуальность темы выполненной работы

Рак легкого в России сохраняет ведущее место в структуре онкологической заболеваемости и смертности. Основным и единственно радикальным методом лечения больных немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) остается хирургическое вмешательство. Однако, только 10–20% заболевших могут быть оперированы, из них радикальная операция возможна у 70–80%. В связи с чем, в настоящее время у данной категории пациентов широко применяются комбинированные методы лечения, сочетающие в себе рациональное применение новых химиопрепаратов и лучевого воздействия на первичную опухоль и пути лимфооттока. Таким образом происходит терапевтическое воздействие, как на первичную опухоль, так и на возможные микрометастазы в отдаленных органах, что в свою очередь приводит к увеличению общей и безрецидивной выживаемости.

Однако, рак легкого является химио-, радиорезистентной опухолью. Поэтому, для повышения эффективности как лучевой терапии, так и химиотерапии перспективным считается использование модификаторов биологических реакций. За счет их применения усиливается цитотоксический эффект от проводимого лечения, чаще встречается объективный ответ опухоли, повышается резектабельность опухоли с R0 краями резекции, снижается частота имплантационных метастазов, тем самым улучшаются отдаленные результаты лечения данной категории больных.

В работе достаточно логично и подробно изложены данные, свидетельствующие о целесообразности применения локальной гипертермии при лечении больных НМРЛ, что может внести важный вклад в унифицирование комбинированного лечения больных раком легкого.

Изучение механизмов потенцирования цитотоксического эффекта химиолучевой терапии позволит не только расширить терапевтический арсенал лечения больных НМРЛ, но и улучшит отдаленные результаты выживаемости пациентов, не влияя при этом на изменение частоты и характера периоперационных осложнений. Таким образом, диссертационная работа Костромицкого Д.Н., посвященная изучению применения локальной гипертермии в комбинированном лечении больных немелкоклеточным раком легкого, представляется актуальным научным исследованием.

Общая методология и методики исследования

Методология данного исследования поставлена на современном уровне и заслуживает положительной оценки. Работа выполнена на достаточном объеме клинического материала. Следует также отметить, что в работе использовались современные методы диагностики и лечения. Результаты наблюдений проанализированы с применением современных статистических методов обработки информации.

Степень обоснованности и достоверности положений, выводов, рекомендаций

Диссертационная работа основана на данных, являющихся результатом анализа значительного объема исследований, выполненных на современном методическом уровне. Обоснованность и достоверность полученных результатов, кроме того, определяются адекватным дизайном исследования, применением стандартных статистических критериев, учитывающих тип распределения данных. Выбранные методы исследования соответствуют поставленным задачам. Положения, выносимые на защиту,

выводы и рекомендации, содержащиеся в диссертации, аргументированы и достоверны, выводы являются логическим следствием полученных результатов. Результаты диссертационной работы освещены в научной печати: 12 публикаций, из них 3 статьи в изданиях, рекомендованных ВАК Российской Федерации, получен патент на изобретение Российской Федерации.

Научная новизна

В научной работе был впервые разработан и клинически апробирован новый метод комбинированного лечения больных немелкоклеточным раком легкого III стадии, включающий 2 курса неoadъювантной химиотерапии по схеме Паклитаксел 175мг/м²/Карбоплатин АУС6, курс дистанционной лучевой терапии в СОД 40 Гр на фоне сеансов локальной гипертермии, с последующим оперативным вмешательством. Проведена оценка эффективности проводимого лечения, частоты и степени выраженности побочных эффектов химиолучевой терапии. Дана сравнительная характеристика химио-ассоциированных осложнений, ранних и поздних лучевых реакций, изучена частота и характер интра- и послеоперационных осложнений.

Впервые проведен анализ отдаленных результатов комбинированного лечения больных НМРЛ III стадии с применением локальной гипертермии. Дана сравнительная оценка 2-х летней общей и безрецидивной выживаемости, получено статистически значимое увеличение выживаемости относительно групп контроля.

Значение выводов и рекомендаций, полученных в диссертации, для науки и практики

Теоретическая значимость проведенной работы заключается в представлении новых клинических данных по эффективности применения локальной гипертермии в комбинированном лечении больных НМРЛ III

стадии, ее переносимости и отдаленных результатах лечения. Данные, полученные в исследовании, позволят улучшить прогноз у больных данной категории. Исследуемый метод лечения может быть предложен к применению в специализированных онкологических клиниках Российской Федерации.

Практическую значимость данной работы определяет разработка нового метода лечения больных немелкоклеточным раком легкого III стадии, определение критериев эффективности терапии, что является важной задачей современной практической онкологии. Так же проведено сравнение клинического объективного ответа от проводимого лечения и степени лечебного патоморфоза опухоли. На основании полученных данных сформулированы основные критерии целесообразности назначения термохимиолучевой терапии, которые следует учитывать при планировании лечения больных НМРЛ III стадии.

Применение предоперационного курса термохимиолучевой терапии (ТХЛТ) позволяет добиться увеличения количества объективных ответов опухоли, повысить частоту лечебного патоморфоза III–IV степени и повысить 2-х летнюю общую и безрецидивную выживаемость.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа состоит из 8 разделов: введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, главы результатов исследований и их обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Текст изложен на 112 страницах машинописного текста, содержит 17 рисунков, 14 таблиц и библиографию, включающую 250 литературных источников, из них 99 отечественных и 151 иностранных.

Введение работы обосновывает актуальность темы, формулирует цель исследования и задачи.

Автором в полном объеме и всеобъемлюще представлен обзор

литературы, отражающий проблемы лечения больных НМРЛ III стадии. В данном разделе отражены современные данные об эпидемиологии, методах диагностики и лечения пациентов с местно-распространенными формами НМРЛ, а также о роли модификаторов биологических реакций в усилении цитотоксического эффекта химиолучевой терапии.

Раздел «Материалы и методы» исследования достаточно подробно описывает группы больных по возрастным, клинико-морфологическим характеристикам, распространенности опухолевого процесса, а также используемым методам диагностики. Так же, в главе даны основные критерии включения и исключения пациентов из исследования. Объем выборки составляет 60 пациентов, что является вполне достаточным для проведения анализа. Статистическая обработка результатов выполнена корректно, подобранные методы стандартны и адекватны.

Глава «Результаты исследований» включает 6 подразделов, посвященных оценке объективного ответа опухоли на проводимое комбинированное лечение, частоты химио-ассоциированных осложнений, ранних и поздних лучевых реакций, частоты интра- и послеоперационных осложнений, связанных с применением термохимиолучевого лечения. Проведен анализ влияния предоперационного лечения на функцию внешнего дыхания с использованием индекса Тиффно. Было выявлено отсутствие статистически значимых различий в частоте встречаемости осложнений и количества смертельных исходов в группах. Описан клинический пример использования локальной гипертермии в комбинированном лечении больного немелкоклеточным раком легкого III стадии.

В представленной к защите диссертационной работе Костромицкого Д.Н. показано, что применение термохимиолучевой терапии у пациентов с НМРЛ III стадии позволяет добиться полного клинического объективного ответа у 10% пациентов. Частота IV степени лечебного патоморфоза так же установлена у 10% больных. Было установлено, что лечебный патоморфоз

IV степени соответствует полной регрессии согласно классификации RECIST, II-III степень лечебного патоморфоза соответствует частичному регрессу опухоли. Показано, что термохимиолучевая терапия имеет максимальный противоопухолевый эффект у пациентов с аденокарциномой легкого, что расширяет горизонты терапии пациентов данной когорты больных. Впервые проведен сравнительный анализ химиолучевых осложнений на этапе комбинированного лечения. Продемонстрировано, что несмотря на более агрессивное противоопухолевое воздействие у пациентов исследуемой группы, переносимость была сопоставима с группами неoadъювантной химиотерапии и предоперационной лучевой терапии. Статистически значимых различий получено не было ($p > 0,05$). При оценке течения интраоперационного периода, не отмечено увеличение продолжительности оперативного вмешательства и объема кровопотери. Анализ послеоперационных осложнений так же не отличался в исследуемых группах ($p > 0,05$). Причины смертельных исходов в группах были типичными и представлены тромбоэмболией ветвей легочной артерии, острым инфарктом миокарда и прогрессирующей дыхательной недостаточностью. Стоит отметить, что учитывая отсутствие статистически значимых различий по группам, смертельных исходов в основной группе установлено не было. Впервые была проведена оценка отдаленных результатов при использовании локальной гипертермии в комбинированном лечении больных НМРЛ III стадии. Отмечено статистически значимое увеличение 2-х летней безрецидивной выживаемости в группе ТХЛТ относительно группы предоперационной лучевой терапии 85% и 58,8%, соответственно ($p < 0,05$). 2-х летняя общая выживаемость оказалась достоверно выше в исследуемой группе относительно групп сравнения 100%, 84,2%, 64,7%, соответственно ($p < 0,05$). В работе так же проведен сравнительный анализ 2-х летней безрецидивной выживаемости в зависимости от уровня поражения лимфатических узлов. Показана прямая зависимость выживаемости от значения индекса N. Автором установлено,

что при поражении лимфоколлектора N1, ТХЛТ достоверно повышает выживаемость по сравнению с группой предоперационной лучевой терапии (100% и 75%), а при поражении медиастинальных лимфатических узлов N2, выживаемость выше относительно обеих групп сравнения (78,6%, 69,2%, 58,3%).

На основании полученных данных диссертантом были определены основные показания к назначению данной методики лечения. Глава содержит достаточное количество таблиц, в конце каждого раздела приведено краткое резюме, что несомненно, облегчает восприятие материала.

Выводы полностью отражают суть полученных результатов, соответствуют цели и задачам исследования. В автореферате автором полностью освещены основные положения диссертации.

Материалы диссертации докладывались и обсуждались на научных конференциях. Автором опубликовано 12 печатных работ, 3 из них – в рецензируемых журналах, 9 тезисных работ в материалах региональных, всероссийских и международных съездов и конференций, получен патент на изобретение Российской Федерации.

Заключение

Диссертация Костромицкого Дмитрия Николаевича «Комбинированное лечение немелкоклеточного рака легкого III стадии с применением локальной гипертермии», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является законченным самостоятельным научным трудом, посвящена актуальной теме комбинированного лечения больных НМРЛ III стадии, выполнена на высоком методологическом уровне. В работе решена важная научно-практическая задача по поиску новых методов лечения больных немелкоклеточным раком легкого. Диссертационная работа отличается научной новизной и практической значимостью и полностью соответствует требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного

постановлением Правительства РФ №842 от 24 сентября 2013г. (в редакциях от 21.04.2016 г. № 335, от 02.08.2016 № 748, от 28.08.2017 № 1024, от 01.10.2018 №1168), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология.

Руководитель отдела торакоабдоминальной хирургии
Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы
«Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова
Департамента здравоохранения города Москвы»

д.м.н. А.К. Аллахвердиев

05.06.19

Подпись Аллахвердиева А.К. «заверяю»

Ученый секретарь
Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы
«Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова
Департамента здравоохранения города Москвы»

к.м.н. Т.А. Косачева



Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы
«Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова
Департамента здравоохранения города Москвы»

Адрес: 111123, г. Москва, шоссе Энтузиастов, 86

Телефон: +7 (495) 3043039

E-mail: info@mknc.ru