

## **ОТЗЫВ**

**официального оппонента Пикина Олега Валентиновича о научно-практической значимости**

**диссертационной работы Максима Владимировича Былина**

**«Возможности высокотехнологичных эндоскопических методов в диагностике предрака, центрального и рецидивного рака легкого», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология**

### **Актуальность темы исследования**

Рак легкого (РЛ) – наиболее распространенное злокачественное новообразование, которое стабильно занимает 1-ое место по показателям заболеваемости и смертности, как в нашей стране, так и в мире в целом. Одной из основных проблем онкопульмонологии остается несвоевременная диагностика РЛ. Предложенные скрининговые программы и алгоритмы обследования среди больных группы риска оказались малоэффективными. Уровень 5-летней выживаемости при немелкоклеточном раке легкого напрямую соотносится со стадией выявленного опухолевого процесса, достигая наибольших показателей при микроинвазивном раке, на долю которого приходится всего 0,4% случаев. Серьезной проблемой остается высокая частота диагностических ошибок на этапах амбулаторной диагностики, недооценка истинной распространенности первичной опухоли, а также при выявлении очагов полинеоплазии бронхиального дерева. Эти обстоятельства существенно увеличивают продолжительность диагностического периода и сроки начала специализированной помощи. Не определены диагностические возможности мультимодальной видеобронхоскопии при поиске очагов скрытого первично-множественного рака легкого, предопухолевых изменений и раннего рентгеногегативного рецидива в культе оперированного бронха. С этих позиций, диссертационная работа М.В. Былина, направленная на решение рассмотренных выше задач клинической онкологии, безусловно, является актуальным и своевременным исследованием.

### **Научная новизна исследования и практическая значимость научного исследования**

Научная новизна исследования, проведенного М.В. Былиным, не вызывает сомнения. Автором впервые выявлены и систематизированы основные эндоскопические симптомы центрального рака легкого, выявляемые при видеобронхоскопии с использованием режима узкого спектра, также проанализирована НВІ-семиотики при воспалительных, предопухолевых изменениях слизистой оболочки бронхиального дерева и доброкачественных новообразованиях. Убедительно показана высокая диагностическая эффективность указанных эндоскопических симптомов при выявлении первично-множественных опухолей трахео-бронхиального дерева и ранних рентгеногегативных рецидивов рака легкого в культе оперированного бронха, что подтверждено данными морфологического исследования по результатам прицельной биопсии. Полученные результаты позволяют автору аргументировано утверждать, что высокотехнологичные эндоскопические методики (аутофлуоресценции и режима узкого спектра) обладают неоспоримыми диагностическими преимуществами по сравнению со стандартной видеобронхоскопией в «белом свете». Кроме того, диссертантом показано, что применение уточняющих эндоскопических методов у пациентов с хроническими заболеваниями легких (ХЗЛ) позволяет своевременно диагностировать предопухолевые (диспластические) изменения слизистых оболочек бронхов, более того, при их использовании возможно раннее выявление очагов центрального рака бронхиального

дерева, которые не только не манифестируют клинически или рентгенологически, но и не проявляются при рутинной видеобронхоскопии.

Диссертационное исследование М.В. Былина имеет ярко выраженную практическую направленность, ее значимость заключается в том, что автором изучена частота эндоскопических симптомов при AFI- и NBI-видеобронхоскопии у больных с различными, прежде всего злокачественными изменениями бронхиального дерева, проанализированы причины диагностических ошибок при использовании высокотехнологичных эндоскопических методов. Работа позволяет четко определить роль и место комбинированного видеобронхоскопического исследования в диагностике первичного и первично-множественного рака легкого, в выявлении ранних рецидивов в культе оперированного бронха при контрольных эндоскопических осмотрах. Результаты исследования по применению AFI- и NBI-режимов при видеобронхоскопии у больных с хронической легочной патологией, позволяют рекомендовать их в диагностическом алгоритме, не только при эндоскопическом мониторинге групп риска по раку легкого, но и при обследовании первичных пациентов с ХЗЛ. Данные, полученные автором, нуждаются в большей популяризации, и должно найти свое выражение в качестве рекомендаций для работы практического здравоохранения.

### **Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Автором выполнен большой объем работы по выявлению и систематизации эндоскопических признаков различных воспалительных, предопухолевых изменений, доброкачественных и злокачественных процессов в бронхиальном дереве при комплексном эндоскопическом осмотре с применением современных диагностических режимов. Используемые в работе методы визуализации, полностью адекватны поставленным цели и задачам диссертации, и являются высокотехнологичными эндоскопическими приемами. База данных представляет собой результаты эндоскопического осмотра 349 пациентов с различными онкологическими и хроническими изменениями бронхиального дерева, а также результаты видеобронхоскопического исследования на этапах послеоперационного мониторинга у больных раком легкого, перенесших радикальное хирургическое вмешательство. Обоснованность и достоверность полученных результатов не вызывает сомнений, они определяются большим объемом данных, применением адекватных методик статистической обработки и современных диагностических подходов. Положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации, содержащиеся в диссертации, аргументированы и достоверны, являются логическим следствием полученных результатов.

### **Основные результаты диссертационного исследования**

Диссертационная работа М.В. Былина написана в традиционном стиле, состоит из введения, трёх глав (обзора литературы, описания материала и методов исследования, результатов собственных исследований) заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Диссертация изложена на 156 страницах машинописного текста, иллюстрирована 21 таблицей и 35 рисунками. Список литературы содержит 166 источников, из них 50 отечественных и 116 зарубежных авторов.

Во «Введении» автор обосновывает актуальность проведенного исследования, формулирует цель и задачи, полностью соответствующие названию диссертации. Научная новизна, практическая значимость и основные положения, выносимые на защиту, сформулированы корректно, четко и не вызывают вопросов.

Первая глава традиционно посвящена обзору литературы. Автором проведен детальный и разносторонний анализ современных литературных данных, касающихся изучаемой проблемы. Подробно дана характеристика эпидемиологической ситуации по раку легкого в России и мире, освещен вопрос низкой эффективности существующих скрининговых программ. Описаны основные методы современной диагностики и лечения, их эффективность при центральном раке легкого. В главе обсуждаются возможности стандартного эндоскопического метода у больных РЛ, а также существующих флуоресцентных методик визуализации патологии бронхиального дерева, показаны их преимущества и недостатки. На основании проведенного анализа литературы автор убедительно показывает отсутствие данных о характере нарушений сосудистого рисунка в режиме узкого спектра при эндоскопическом осмотре трахео-бронхиального дерева у пациентов с различными хроническими заболеваниями и опухолевыми процессами. Указывает на отсутствие данных об использовании комбинированной видеобронхоскопии (с режимом AFI и NBI) при диагностике первично-множественных опухолей бронхов, ранних, рентгенонегативных рецидивов в культе оперированного бронха и предопухолевых (диспластических) изменений слизистой оболочки трахео-бронхиального дерева, что, безусловно, подтверждает актуальность выполненной диссертационной работы. Анализируемый раздел диссертации свидетельствует о высокой эрудиции автора, который демонстрирует хорошее знание литературы по представленным вопросам.

В главе «Материалы и методы» представлена подробная характеристика клинического материала. В ней описаны использованные эндоскопические методы осмотра бронхиального дерева и статистического анализа полученных результатов. Основу диссертации М.В. Былина составили результаты комбинированного эндоскопического исследования у 349 больных, составивших три группы. Пациенты с подозрением на центральный рак бронха (99 человек), 148 больных, получивших комбинированное и хирургическое лечение по поводу центрального рака легкого и 102 больных с различными хроническими заболеваниями легких. Выбранные методы полностью соответствуют цели и задачам диссертационного исследования. Статистическая обработка полученных результатов выполнена корректно.

В третьей главе, которая является основной в диссертации, представлены результаты собственных исследований. Данная глава логично разделена на 4 подраздела, в каждом из которых представлены результаты анализа эффективности видеобронхоскопии в режимах AFI и NBI при диагностике первичного, первично-множественного и рецидивного рака легких, а также при выявлении предопухолевых изменений бронхов. На первом этапе работы систематизированы нарушения сосудистой архитектоники слизистой оболочки бронхиального дерева при различных патологических процессах, выявляемых в режиме узкого спектра при диагностической видеобронхоскопии. Автором впервые выявлены патогномоничные NBI-признаки центрального рака трахео-бронхиального дерева, наглядно продемонстрированы возможности их применения в целях дифференциальной диагностики указанных состояний с прочими патологическими изменениями слизистой оболочки бронхов. Крайне интересным является раздел, посвященный анализу диагностических данных, полученных при осмотре контралатерального легкого. Автор, справедливо указывая на сложность проблемы первично-множественного рака легкого, предлагает пути ее решения. Применение технологий AFI и NBI позволяет в 6,1% случаев выявить ничем не манифестирующие полинеопластические очаги в, казалось бы, здоровом легком, что кардинально меняет не только диагноз, но и стратегию лечению данной категории больных. В дальнейшем, результаты, полученные при диагностике первичного рака легких и ПМЗО, экстраполированы на группу больных, перенесших радикальную операцию. Проведен тщательный анализ ежеквартально меняющей эндоскопической семиотики культы оперированного бронха, показаны трудности интерпретации получаемой диагностической информации, обусловленной как неизбежными поствоспалительными изменениями, так и

возникающими рецидивами. В отношении последних показано, что технологии AFI и NBI обладают значимо большей диагностической эффективностью по сравнению с рутинной видеобронхоскопией. Неоспоримым доказательством их преимущества является выявление ранних рецидивов в культе оперированного бронха в 7,4% наблюдениях, из них 6,1% случаев рецидивов диагностированы только при аутофлуоресцентной и NBI-видеобронхоскопии, без признаков манифестации по данным других визуализирующих методов. Рассмотрев все аспекты диагностики центрального рака легкого (первичная и рецидивная, синхронная первично-множественная опухоль), автором предпринята логичная попытка оценить возможности AFI и NBI-видеобронхоскопии у больных с хронической легочной патологией. Показано, что их применение вполне целесообразно и позволяет выявить не только предопухолевые изменения, что является дополнительным критерием для формирования групп риска, но и диагностировать скрытый рак легкого в 1,9% случаев, что существенно выше, чем при большинстве принятых программ скрининга.

Таким образом, результаты проведенного диссертационного исследования убедительно доказывают, что комбинированная видеобронхоскопия с применением режимов AFI и NBI является высокоэффективным методом, позволяющим существенно повысить уровень диагностики центрального первичного, мультицентричного и рецидивного рака легкого, а также позволяет рекомендовать эти методики при обследовании больных с хронической неопухоловой патологией трахео-бронхиального дерева.

В заключении отражены все основные положения диссертации, проводится обобщающий анализ полученных данных, что логично подводит к выводам, их – 5, которые завершают изложение результатов исследования и полностью соответствуют поставленной цели и задачам работы. Четко и корректно сформулированы практические рекомендации.

Материалы диссертационного исследования представлены в 12 публикациях, в том числе в 3 статьях, опубликованных в рецензируемых изданиях, включенных в список ВАК РФ и соответствующих профилю заявленным научным специальностям. Имеется 1 патент РФ на изобретение. Результаты исследования обсуждались на различных научно-практических форумах регионального и федерального уровня, внедрены в практическую деятельность ряда лечебных учреждений.

Диссертация хорошо иллюстрирована, содержит 35 эндофотографий высокого уровня. Автореферат содержит основные результаты исследований, полностью соответствует и адекватно отражает суть работы.

#### **Рекомендации по использованию материалов диссертационной работы в учебных курсах**

Результаты и выводы диссертационной работы М.В. Былина могут быть использованы в практической деятельности онкологических диспансеров, эндоскопических кабинетов и отделений пульмонологических и терапевтических стационаров, а также в учебном процессе медицинских вузов и учреждениях постдипломного образования кафедрах хирургии, онкологии, внутренних болезней.

#### **Замечания**

По тексту диссертации замечаний нет. Общее впечатление о рецензируемой работе – положительное.

#### **Заключение**

Диссертация Максима Владимировича Былина «Возможности высокотехнологичных эндоскопических методов в диагностике предрака, центрального и рецидивного рака

возникающими рецидивами. В отношении последних показано, что технологии AFI и NBI обладают значимо большей диагностической эффективностью по сравнению с рутинной видеобронхоскопией. Неоспоримым доказательством их преимущества является выявление ранних рецидивов в культе оперированного бронха в 7,4% наблюдениях, из них 6,1% случаев рецидивов диагностированы только при AFI и NBI, без признаков манифестации по данным других визуализирующих методов. Рассмотрев все аспекты диагностики центрального рака легкого (первичная и рецидивная опухоль, полинеоплазия), автором предпринята логичная попытка оценить возможности AFI и NBI-видеобронхоскопии у больных с хронической легочной патологией. Показано, что их применение вполне целесообразно и позволяет выявить не только предопухолевые изменения, что является дополнительным критерием для формирования групп риска, но и диагностировать скрытый рак легкого в 1,9% случаев, что существенно выше, чем при большинстве принятых программ скрининга.

Таким образом, результаты проведенного диссертационного исследования убедительно доказывают, что комбинированная видеобронхоскопия с применением режимов AFI и NBI является высокоэффективным методом, позволяющим существенно повысить уровень диагностики центрального первичного, мультицентричного и рецидивного рака легкого, а также позволяет рекомендовать их при обследовании больных с хронической неопухоловой патологией бронхиального дерева.

В заключении отражены все основные положения диссертации, проводится обобщающий анализ полученных данных, что логично подводит к выводам, их – 5, которые завершают изложение результатов исследования и полностью соответствуют поставленной цели и задачам работы. Четко и корректно сформулированы практические рекомендации.

Материалы диссертационного исследования представлены в 12 публикациях, в том числе в 3 статьях, опубликованных в рецензируемых изданиях, включенных в список ВАК РФ и соответствующих профилю заявленным научным специальностям. Имеется 1 патент РФ на изобретение. Результаты исследования обсуждались на различных научно-практических форумах регионального и федерального уровня, внедрены в практическую деятельность ряда лечебных учреждений.

Диссертация хорошо иллюстрирована, содержит 35 эндифотграфий высокого уровня. Автореферат содержит основные результаты исследований, полностью соответствует и адекватно отражает суть работы.

В плане дискуссии хотелось бы получить ответы на вопросы, возникшие при прочтении диссертации: (если таковые будут)

1.

### **Рекомендации по использованию материалов диссертационной работы в учебных курсах**

Результаты и выводы диссертационной работы М.В. Былина могут быть использованы в практической деятельности онкологических диспансеров, эндоскопических кабинетов и отделений пульмонологических и терапевтических стационаров, а также в учебном процессе медицинских вузов и учреждениях постдипломного образования кафедрах хирургии, онкологии, внутренних болезней.

### **Замечания**

По тексту диссертации замечаний нет. Общее впечатление о рецензируемой работе – положительное.

### **Заключение**

Диссертация Максима Владимировича Былина «Возможности высокотехнологичных эндоскопических методов в диагностике предрака, центрального и рецидивного рака

легкого», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология, является самостоятельной, законченной, научно-квалификационной работой. В ней решена актуальная задача клинической онкологии и эндоскопии, показана высокая диагностическая эффективность комбинированного эндоскопического исследования при выявлении предопухолевых процессов, центрального, мультицентричного и рецидивного рака легкого. По объему и методологическому уровню выполненных исследований, научной новизне, практической значимости полученных результатов, количеству публикаций работа полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842, от 24 сентября 2013 г., в редакции Постановления Правительства Российской Федерации № 335, от 21.04.2016 и № 748, от 02.08.2016, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а сам автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология.

Руководитель отделения торакальной хирургии

Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена – филиала Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,

доктор медицинских наук,

«\_\_»\_\_ февраля\_\_ 2019 г.

Подпись О.В. Пикина заверяю

Ученый секретарь

Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена – филиала Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

«\_\_»\_\_ февраля\_\_ 2019 г.

Пикин Олег Валентинович,

руководитель отделения торакальной хирургии,

Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,

доктор медицинских наук

Почтовый адрес: 125284, Москва, 2-ой Боткинский проезд, д. 3

e-mail: pikin\_ov@mail.ru

телефон: +79035200529

Пикин О.В.



Жарова Е.И.