

## **ОТЗЫВ**

**официального оппонента на диссертацию**

**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**

Дмитрий Николаевич Костромицкий посвятил свою диссертационную работу актуальной проблеме – лечению местнораспространенного немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ).

За последние 3-5 лет заболеваемость рака легкого (РЛ) уменьшилась и РЛ это уже не первая, а третья величина среди злокачественных опухолей человека. Снижение заболеваемости обусловлено масштабной государственной политикой борьбы с табакокурением, а так же результатом перестройки - ликвидированы многие промышленные предприятия, наносившие непоправимый вред окружающей среде и здоровью людей. Однако интерес к поиску новых методов лечения РЛ и прежде всего немелкоклеточного его варианта не ослабевает. Об этом свидетельствуют большое количество статей, диссертаций и монографий, опубликованных сотрудниками Томского НИМЦ.

Причина интереса понятна: пятилетний результат хирургического лечения I стадии НМРЛ ( T1N0M0), по данным Б.Н. Зырянова с соавт. (1997), 42,8%. При расширенных операциях с медиастинальной лимфодиссекцией при той же стадии удалось увеличить выживаемость до 80% . Но сколько больных с I стадией? Около 11%. Причем среди них имеются неоперабельные больные согласно известной триаде: возраст, сопутствующие заболевания и функциональные нарушения, обусловленные этими заболеваниями.

Что касается количества больных II стадии, то их больше, чем с I - около 16%. Но каков диапазон II стадии: от T1ав до T3, от N0 до N1. В целом, пятилетние результаты комбинированного лечения положительные от 61,8% до 34,3%

Что касается IIIA стадии (T1ав, T2авN2M0 – T4N0-1M0), а она у каждого третьего больного НМРЛ (30,5%), то пятилетний результат только хирургического лечения удручающий от 10,5% до 18% (А.Х. Трахтенберг). Расширение объема операции до R2 при НМРЛ уменьшило число местных рецидивов, но не улучшило отдаленные результаты. Пятилетняя выживаемость при местнораспространенном НМРЛ IIIA стадии почти в четыре раза ниже, чем при I.

Трудности ранней диагностики, неудовлетворительные результаты лечения и высокие показатели смертности заставляют продолжать поиски новых вариантов лечения НМРЛ, что является особо важной проблемой не только в медицинском, но и в социально-экономическом плане.

При I – IIА стадии НМРЛ методом выбора в лечении является хирургическое вмешательство. Лечение больных с III стадией требует оптимального сочетания локальных и системных методов. Именно решению этого вопроса посвящены ранее выполненные исследования сотрудников Томского НИМЦ С.А. Тузикова, А.А. Завьялова, С.В. Миллер, А.Ю. Добродеева, Е.О. Родионова, Е.О. Манцирева и др. Однако окончательного решения вопроса выбора рационального метода лечения этой группы пациентов не определено до настоящего времени.

Гетерогенность опухоли и химиолучевая ее резистентность, невозможность подведения высокой суммарной дозы лучевой терапии из-за интимного прилегания жизненноважных органов (крупные сосуды, сердце, пищевод, спинной мозг) – главные причины неудовлетворительных результатов комбинированного лечения больных НМРЛ III стадии.

Дмитрий Николаевич Костромицкий для исключения выше указанных негативных причин решил использовать в лечении III стадии НМРЛ метод

локальной гипертермии. Выбор был не случаен:

1. Во многих онкологических центрах мира гипертермию используют в сенсibilизации злокачественных опухолей.

2. Согласно мировых данных применение локальной гипертермии совместно с химиотерапией или дистанционной лучевой терапией у неоперабельных больных НМРЛ, достоверно увеличивает частоту противоопухолевых ответов, время до прогрессирования, общую выживаемость.

3. Диссертационные исследования А.И. Рябовой, И.О. Спиваковой, А.И. Коновалова, Е.С. Колеговой по применению локальной гипертермии в комбинированном лечении различных онкозаболеваний улучшило непосредственные результаты лечения, увеличило частоту объективных ответов и медиану общей выживаемости.

Однако несмотря на достаточную изученность механизмов клеточных и тканевых изменений при использовании локальной гипертермии, в доступной для изучения литературе нет данных по ее использованию у пациентов с немелкоклеточным раком легкого III стадии в рамках радикального лечения.

Учитывая вышесказанное, актуальность и практическая значимость исследования, направленного на улучшение результатов лечения местнораспространенного немелкоклеточного рака легкого за счет использования термохимиолучевой терапии (ТХЛТ) на предоперационном этапе, не вызывает сомнений.

### **Научная новизна исследования и полученных данных**

Автор впервые в стране провел проспективное исследование по применению локальной гипертермии в комбинированном лечении больных немелкоклеточным раком легкого III стадии.

Результат: получено статистически достоверное (100%) увеличение показателей общей 2-х летней выживаемости в группе больных после

термохимиолучевой терапии по сравнению с 64,7% в группе предоперационной лучевой терапии (ПредЛТ) и 84,2% в группе неoadъювантной химиотерапии (НАХТ).

В работе доказана удовлетворительная переносимость комбинированного лечения, доказано значимое увеличение частоты лекарственного патоморфоза III – IV степени у пациентов с аденокарциномой (!) легкого. Это положение легло в основу рекомендаций по применению локальной гипертермии в комбинированном лечении больных НМРЛ.

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

Исследование основано на результатах лечения 60 больных НМРЛ III стадии, находившихся в торакоабдоминальном отделении онкологической клиники Томского НИМЦ в период с 2013 по 2016 гг.

Работа выполнена на достаточном по объему материале с использованием широкого спектра клинических, инструментальных, морфологических методов. Анализируемые группы пациентов сопоставимы по основным клинико-морфологическим параметрам (пол, возраст, стадия заболевания, морфологический тип опухоли). Статистическая обработка результатов проведена с использованием современных методов с помощью программы «IBM SPSS Statistics v.20.0».

Основные положения диссертации представлены в печати, обсуждались на городских, областных и общероссийских конференциях. Результаты исследования опубликованы в 12 научных статьях, 3 из которых - в журналах, рекомендованных ВАК. Имеется Патент №2636869 от 28.11.2017г. на изобретение РФ «Способ комбинированного лечения немелкоклеточного рака легких стадии II-III »

## **Значимость для медицинской науки и практики, полученных автором диссертации результатов**

Автор диссертации разработал и внедрил в клиническую практику новый способ комбинированного лечения больных немелкоклеточным раком легкого III стадии, включающий проведение 2-х курсов неоадьювантной химиотерапии, курса лучевой терапии в суммарной очаговой дозе 40 Гр на фоне сеансов локальной гипертермии с последующим оперативным вмешательством. Костромицкий Д.Н. впервые провел сравнительный анализ 2-х летней общей и безрецидивной выживаемости больных НМРЛ III стадии при использовании локальной гипертермии.

Кроме того, диссертант впервые изучил переносимость, эффективность предложенного метода лечения. Он определил основные виды побочных эффектов химиотерапии и дистанционной лучевой терапии и их частоту встречаемости.

Результаты диссертационного исследования внедрены в клиническую практику торакоабдоминального отделения НИИ онкологии Томского НИМЦ, а также используются в обучении студентов и клинических ординаторов на кафедре онкологии ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России.

## **Основное содержание работы**

Диссертационная работа изложена на 112 страницах машинописного текста и состоит из введения, 3-х глав (аналитического обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов собственных исследований и их обсуждения), заключения, выводов, практических рекомендаций, списка условных сокращений, и указателя литературы, включающего 250 источников, из них 99 отечественных и 151 иностранных. Работа содержит 17 рисунков и 14 таблиц.

Во введении автором показана актуальность темы исследования, степень ее разработанности, четко определены цель и задачи исследования, обоснованы научная новизна, теоретическая и практическая значимость

работы, степень достоверности полученных результатов, сформулированы положения, выносимые на защиту, указаны этапы апробации исследования.

Цель исследования актуальна, задачи сформулированы корректно и соответствуют поставленной цели.

В обзоре литературы представлены сведения об эпидемиологии рака легкого, современных методах лечения НМРЛ, описаны механизмы химио- и радио - резистентности к проводимому лечению, а также подробно изложена информация о применении локальной гипертермии у больных немелкоклеточным раком легкого.

В главе «Материалы и методы» дана общая характеристика клинического материала и представлены используемые клинические, инструментальные, морфологические методы исследования и методы статистической обработки полученных результатов.

В главе собственных исследований автор провел оценку эффективности и токсичности предоперационной термохимиолучевой терапии и послеоперационных осложнений. В результате проведенного исследования было выявлено, что применение локальной гипертермии в комбинированном лечении НМРЛ III стадии улучшает как непосредственные, так и отдаленные результаты, уменьшая риск местного рецидивирования и отдаленного метастазирования.

При оценке результатов лечения больных НМРЛ III стадии по методу, предложенному автором, показано, что результаты 2-х летней безрецидивной выживаемости в группе термохимиолучевой терапии статистически значимо выше, относительно группы предоперационной лучевой терапии. При сравнении общей 2-х летней выживаемости так же отмечено достоверное улучшение результатов в исследуемой группе относительно групп контроля.

Таким образом, в результате проведенного исследования было доказано, что применение локальной гипертермии в комбинированном лечении больных НМРЛ III стадии, удовлетворительно переносится

пациентами. Метод обладает наибольшим эффектом при аденокарциноме легкого и улучшает отдаленные результаты за счет снижения числа местных рецидивов и отдаленных метастазов.

В заключении приведены общие положения исследования по изученным вопросам, что позволило автору сформулировать выводы и практические рекомендации.

Выводы диссертационной работы четко сформулированы, отражают содержание исследования, его цель и задачи. На их основании сформулированы научно обоснованные практические рекомендации по комбинированному лечению больных немелкоклеточным раком легкого III стадии.

Принципиальных замечаний по оформлению диссертации нет.

Имеются следующие вопросы к диссертанту:

1. При каких стадиях НМРЛ в группе больных, получавших термохимиолучевую терапию, развились рецидивы и метастазы?
2. Причины эксплоративных торакотомий в группе больных, получавших лучевую терапию?
3. Резекцию каких структур выполняли при комбинированных операциях?
4. Были ли технические интраоперационные трудности при мобилизации корня легкого и медиастинальной лимфодиссекции в группе больных с ТХЛТ ?

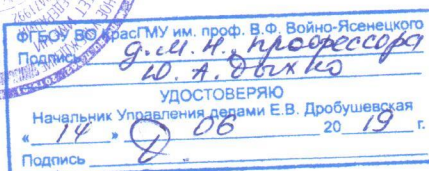
### **Заключение**

Диссертационная работа Костромицкого Дмитрия Николаевича «Комбинированное лечение немелкоклеточного рака легкого III стадии с применением локальной гипертермии», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология, является самостоятельной законченной научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная задача по улучшению результатов комбинированного лечения немелкоклеточного рака легкого III стадии.

По актуальности, 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 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, а ее автор достоин искомой степени.

Заслуженный врач РФ,  
доктор медицинских наук, профессор  
ФГБОУ ВО « Красноярский государственный  
медицинский университет  
имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого»,  
министерства здравоохранения РФ ,  
кафедра онкологии и лучевой терапии с курсом ПО,  
профессор кафедры  
Дыхно Юрий Александрович



Федеральное Государственное Бюджетное Образовательное Учреждение Высшего  
Образования "Красноярский государственный медицинский университет имени  
профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого" Министерства здравоохранения Российской  
Федерации  
Адрес: 660022, Россия, Красноярский край, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1  
Телефон: +7(391)220-04-95  
e-mail: rector@krasgmu.ru