

«УТВЕРЖДАЮ»
Директор ФГБУ «РНИОИ»
Минздрава России
доктор медицинских наук,
профессор О.И. Кит

«24» октября 2016 года

ОТЗЫВ

ведущей организации – федерального государственного бюджетного учреждения «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической значимости диссертационной работы Русанова Анатолия Александровича на тему «Эндобронхиальное лечение распространенного немелкоклеточного рака легкого», представленную к защите в диссертационный совет Д 208.052.01 на базе федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология

Актуальность темы диссертационного исследования

Рак легкого – одно из самых частых онкологических заболеваний человека и основная причина смерти от злокачественных заболеваний. Ежегодно в Российской Федерации от рака легкого погибает около 65 тысяч пациентов, что составляет более 20% всех умерших от злокачественных новообразований. Остающаяся нерешенной на сегодняшний день проблема ранней диагностики рака легкого приводит к тому, что у основной массы больных (более 75%) диагноз устанавливается уже при имеющем место существенном местном распространении или гематогенной диссеминации. Несмотря на постоянное совершенствование возможностей локального и

системного методов воздействия на опухоль, результаты лечения немелкоклеточного рака легкого нельзя признать удовлетворительными. В связи с этим возникает необходимость разработки новых и усовершенствования существующих методов лечения.

Роль эндобронхиального лечения неоперабельного немелкоклеточного рака легкого (НМКРЛ) до настоящего времени является предметом научных дискуссий. Не существует стандартных подходов к такому лечению, далеко не во всех клиниках специалисты владеют современными возможностями эндоскопической помощи больным. Стоимость такого лечения высока, немалыми являются интраоперационные риски. Так как эндобронхиальное лечение практически всегда носит паллиативный характер, то есть проводится наиболее тяжелому контингенту больных, а эффективность его далеко не всегда является высокой, целесообразность такой помощи ставится под сомнение.

Автор анализируемого исследования сосредоточил внимание на оценке эффективности современных возможностей эндобронхиального лечения больным центральным раком легкого. Действительно, не существует однозначных рекомендаций по выполнению подобных вмешательств, результаты публикаций в русскоязычной и англоязычной литературе крайне противоречивы.

Научная новизна исследования, достоверность и ценность, полученных результатов

Новизна исследования заключается в демонстрации возможностей практически всего арсенала современных методов эндоскопического внутрипросветного лечения рака легкого.

Впервые разработан комплексный подход к эндобронхиальному лечению немелкоклеточного рака легкого, включающий в себя применение фотодинамической терапии, аргоноплазменной коагуляции, высокоэнергетического лазерного воздействия и эндопротезирования.

Исследования фотодинамической терапии, проводимая в импульсно-

периодическом режиме, – основной метод эндобронхиального лечения распространенного центрального стенозирующего рака легкого. Впервые разработан способ фотодинамического флуоресцентного контроля эффективности фотодинамической терапии, позволивший добиться индивидуализации проведения процедуры и повышения ее эффективности. Впервые показана возможность, безопасность и эффективность, разработаны технические аспекты сочетания эндобронхиальной фотодинамической терапии с противоопухолевой химиотерапией, позволившего добиться улучшения выживаемости больных. Предложена новая тактика лечения критических стенозов трахеи и крупных бронхов, основанная на эндопротезировании и последующем проведении электрохирургического и лазерного лечения «через стент». Впервые разработано устройство для проведения фотодинамической терапии периферического рака легкого. Разработан новый высокоэффективный и безопасный метод аргонолазерной абляции для лечения экзофитного центрального рака легкого, лишенный недостатков традиционной лазерной вапоризации. Доказано, что применение предоперационной эндобронхиальной фотодинамической терапии в неоадьювантном режиме, проводимой вместе с химиотерапией, позволяет провести радикальное хирургическое вмешательство больным, исходно расцениваемым как неоперабельные или нерезектабельные, повысить степень радикализма операций по сравнению с использованием только неоадьювантной химиотерапии.

Достоверность положений и выводов сомнений не вызывает. Работа проведена на большом количестве клинических наблюдений (416 больных в основной группе и 96 в группах сравнения), чётко сформулированы цель и задачи исследования. Обработка полученных данных проведена современными статистическими методами исследования.

Результаты диссертации представляют большой интерес для отечественного здравоохранения.

Значимость полученных результатов для медицинской науки и клинической практики

Выполненная работа явилась всесторонним и комплексным исследованием на основе большого клинического материала, продемонстрировавшее современные, научно обоснованные пути решения актуальной проблемы клинической онкологии – повышения эффективности лечения больных распространенным центральным немелкоклеточным раком легкого.

Следует особо выделить перспективные направления научной деятельности, намеченные анализируемой диссертационной работой. В частности, начатые автором исследования по флуоресцентному контролю эффективности фотодинамической терапии, могут в будущем способствовать индивидуализации показаний к проведению такого лечения. Также диссертационная работа представляет особый интерес, так как в ней анализируются результаты предложенных и внедрённых автором современных высокотехнологичных методов эндоскопического лечения. Очевидно, что во многих наблюдениях на выбор тактики лечения больных немелкоклеточным раком лёгкого оказывает влияние такой тягостный симптом, как одышка, связанная с опухолевой обструкцией центральных бронхов и/или трахеи. Как показано автором, эндоскопические методы паллиативного лечения характеризуются эффективностью и минимальной травматичностью. В частности, эндотрахеобронхиальные операции позволяют добиться восстановления проходимости воздухоносных путей, ликвидации обтурационной пневмонии, улучшения общего статуса больного и возможности для проведения следующих этапов комбинированного противоопухолевого лечения. Автором разработаны показания и противопоказания к эндобронхиальной хирургии. Большой личный опыт автора в использовании этих методов позволяет с уважением относиться к излагаемой точке зрения.

Представляет несомненный интерес, что комбинация эндоскопических

лучевым и хирургическим лечением значительно улучшила результаты лечения. Автор считает доказанным, что у больных с III и IV стадиями немелкоклеточного рака лёгкого своевременно проведённое полноценное эндобронхиальное лечение позволяет не только улучшить качество жизни, переносимость традиционной терапии, но и улучшить продолжительность жизни.

Результаты работы внедрены и используются в практической, учебной и научно-исследовательской работе кафедры госпитальной хирургии № 1, Центра лазерной медицины ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Минздрава России, СПб ГБУЗ «Городская Покровская больница». ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России.

Обоснованность научных положений и выводов диссертационной работы

Общие научные положения в работе Русанова А.А. основаны на данных литературы и собственных исследованиях. Анализируемое диссертационное исследование является крупнейшим из опубликованных в Российской Федерации по количеству включенных в него больных распространенными стадиями немелкоклеточного рака легкого (416), оценивающее эффективность эндобронхиального лечения. Диссертант применил системный подход при изучении результатов применения фотодинамической терапии, лазерной фотодеструкции, аргоноплазменной абляции, аргонолазерной абляции, эндопротезирования трахеи и бронхов, а также сочетания фотодинамической терапии с системной химиотерапией и хирургическим лечением.

Диссертация изложена на 256 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, пяти глав собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций и приложения. Текст иллюстрирован 17 таблицами и 68 рисунками. Список литературы включает в себя 381 источник, в том числе 125 отечественных и 256 зарубежных авторов.

Во введении автор обосновывает актуальность выбранной диссертационной темы, формулирует цель и задачи исследования, а также научную новизну, практическую значимость и положения, выносимые на защиту.

В первой главе представлен обзор литературы, включая самые последние сведения по изучаемой проблеме. Автор подробно описывает существующие методы эндобронхиального лечения немелкоклеточного рака легкого, указывая на противоречивость получаемых исследователями результатов, доказывая отсутствие общепринятой тактики лечения таких пациентов, анализируя преимущества и недостатки каждого из предлагаемых подходов. Представлены механизмы действия, показания и противопоказания, риск развития осложнений, эффективность применения различных методик.

Избранные методы исследования позволяют решить задачи исследования и достичь поставленной цели. Во второй главе дана их подробная характеристика. Приведено описание эндобронхиальных методов лечения.

Третья глава посвящена экспериментальному обоснованию преимуществ импульсно-периодического режима лазерного облучения в процессе проведения фотодинамической терапии. Макроскопические данные, основанные на измерении размеров опухолевых узлов, подвергнутых фотодинамической терапии в разных режимах, подкреплены результатами иммуногистохимического исследования, а также теоретической физической моделью и исследованием клеточных культур опухоли *in vitro*.

В четвёртой главе проведено исследование каждого из применяемых методов эндобронхиального лечения центрального рака легкого. Представлены результаты комбинации системного противоопухолевого лечения с проводимой одновременно эндобронхиальной фотодинамической терапией, причем эта часть работы проведена на большом клиническом материале и представляется чрезвычайно важной. Принципиальный подход автора к проведению эндобронхиального лечения – такое лечение всегда должно быть растянутым во времени и проводится по строгому графику, а также эндобронхиальное

В пятой, шестой и седьмой главах представлены разработанные и внедренные автором новые подходы к проведению эндобронхиального лечения, описания которых ранее не встречалось ни в отечественной, ни в англоязычной литературе. Это и проведение фотодинамической терапии, и аргонлазерного воздействия при наличии установленного в бронхиальном дереве нитинолового эндопротеза; возможность индивидуализации фотодинамической терапии путем флуоресцентного контроля ее эффективности в реальном времени; разработка модели и устройства для проведения фотодинамической терапии периферических новообразований легких; разработка и внедрение нового метода высокоэнергетического лазерного воздействия на опухолевую ткань, лишенного агрессивности и недостатков традиционной лазерной деструкции опухоли; а также возможность уменьшения объема резекции после проведения сеансов эндобронхиальной фотодинамической терапии в неоадьювантном режиме наряду с химиотерапией.

В заключении автор обобщил и подробно проанализировал полученные результаты исследования, сопоставляя их с данными отечественных и зарубежных исследований, посвященных изучаемой тематике. Анализ результатов проведен на высоком академическом уровне.

Диссертация завершается девятью выводами, соответствующими задачам исследования, и девятью практическими рекомендациями.

Научные положения, выводы, научно-практические рекомендации, сформулированные в диссертации, полностью исходят из содержания работы, убедительно аргументированы и не вызывают сомнений.

Основные положения диссертации представлены в материалах симпозиумов, научных конференций, а также в отечественных и зарубежных научно-практических журналах (2007-2016 гг.).

Автореферат отражает основные положения диссертации.

Рекомендации по использованию результатов диссертации

Результаты диссертационной работы могут быть реализованы в практической деятельности специализированных онкологических учреждений при оказании медицинской помощи пациентам центральным неоперабельным и нерезектабельным немелкоклеточным раком легкого, при наличии стенозирующих трахею и крупные бронхи опухолей.

Замечания

Принципиальных замечаний по диссертационной работе нет. К числу замечаний по оформлению следует отнести небольшие стилистические неточности в тексте диссертации, что не сказывается на общей положительной оценке данной диссертационной работы.

Заключение

Диссертация Русанова Анатолия Александровича на тему «Эндобронхиальное лечение распространенного немелкоклеточного рака легкого», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология, является научно-квалификационной работой, в которой автором исследования разработаны теоретические положения, совокупность которых можно квалифицировать как решение крупной научной проблемы, имеющей важное значение для торакальной онкологии.

Диссертационная работа выполнена на высоком научном и методическом уровне и полностью соответствует требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ №842 от 24 сентября 2013 года, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.12 - онкология.

Отзыв на диссертацию Русанова А.А. «Эндобронхиальное лечение распространенного немелкоклеточного рака легкого» обсуждён на заседании торакального отделения ФГБУ «РНИОИ» Минздрава России, протокол № 10 от «20» октября 2016 г.

Главный научный сотрудник
торакального отделения
ФГБУ «РНИОИ» Минздрава России,
доктор медицинских наук, профессор



Сергостьянц Г.З.

Подпись доктора медицинских наук, профессора
Сергостьянца Геннадия Завеновича «заверяю»:



Ученый секретарь
ФГБУ «РНИОИ» Минздрава России,
кандидат биологических наук, доцент



Никипелова Е.А.

Контактная информация:

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «РНИОИ» Минздрава России)

г. Ростов-на-Дону, 344037, 14-линия, 63

тел. 8 (863) 300-30-05. e-mail: onko-sekretar@mail.ru. сайт: www.rnioi.ru