

Отзыв

официального оппонента профессора Пикина Олега Валентиновича
на диссертацию Русанова А.А. «Эндобронхиальное лечение распространенного
немелкоклеточного рака легкого» на соискание ученой степени доктора медицинских
наук по специальности 14.01.12 – онкология

Диссертация А.А.Русанова посвящена эндобронхиальному лечению неоперабельных
больных немелкоклеточным раком легкого.

Рак легкого является основной причиной смерти онкологических пациентов: на
него приходится 28% всех смертей – 1,3 млн. случаев смерти каждый год во всем мире. В
России рак легкого находится на втором месте в общей структуре онкологических
заболеваний и на первом (31%) – среди злокачественных опухолей у мужчин.

У большинства пациентов диагноз устанавливается в третьей или четвертой стадии
заболевания. Именно у таких больных лечение носит, в основном, паллиативный
характер, направлено, в первую очередь, не на излечение, а на продление жизни или,
чаще, на купирование тягостных симптомов заболевания. С этой целью традиционно
применяются системное лекарственное лечение, а также местное лечение, например,
эндобронхиальное. Так как у большей части пациентов немелкоклеточным раком легкого
на первый план выступают симптомы, связанные с обструкцией крупных дыхательных
путей, правильно и своевременно проведенное внутрисветное эндоскопическое
лечение может помочь улучшить качество жизни, а нередко и продлить жизнь.

Следовательно анализируемая работа актуальна, а решение проблемы
эндобронхиального лечения неоперабельного центрального немелкоклеточного рака
легкого имеет как социальное, так и экономическое значение.

В медицинской научной литературе наиболее широко освещены проблемы
лекарственного, лучевого, хирургического лечения рака легкого. Немало работ,
посвященных бронхологическим лечебным вмешательствам, однако большинство из них
носит характер наблюдений из практики или рекомендательных текстов, не основанных
на высоком уровне доказательности. Действительно, практически полностью отсутствуют
крупные проспективные исследования, не говоря уже о рандомизированных
исследованиях, сравнивающих эффективность того или иного метода эндобронхиального
воздействия. Да и рекомендации различных специалистов существенно отличаются и вряд
ли могут служить руководством к практической реализации. Поэтому работа

А.А.Русанова, одно из немногих отечественных исследований в таком аспекте, актуальна вдвойне.

Диссертация написана по классическому образцу и состоит из введения, обзора литературы, характеристике материалов и методов, пяти глав собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов и практических рекомендаций. Список литературы содержит 381 источник (125 отечественных и 256 иностранных).

В обзоре литературы приведены альтернативные точки зрения по вопросам роли эндобронхиальных методов в лечении центрального рака легкого, подчеркнуты нерешенные вопросы. Этим доказана актуальность исследования, обоснованы цель и задачи работы.

Вторая глава посвящена материалам и методам исследования. База данных, собранная А.А.Русановым, представлена 416 больными II-IV стадиями немелкоклеточного рака легкого, которые на момент постановки диагноза были расценены как нерезектабельные или неоперабельные, в том числе 404 пациента центральным раком легкого и 12 - периферическим. Такой большой объем выборки при ее адекватном анализе должен дать достоверные результаты. Несомненным достоинством является большое количество подробных таблиц, облегчающих восприятие значительного массива цифровых показателей.

В работе, наряду с эндоскопическим, применены следующие методы исследования: клинический, рентгенологический, УЗИ, СКТ, лабораторный. Эти методы соответствуют клиническому материалу, информативны и позволяют получить достаточную информацию о больных. Наряду с эндоскопическим лечением пациентам проводилась противоопухолевая химиотерапия, таргетная терапия, лучевая терапия, хирургические вмешательства. Среди методов эндобронхиального лечения автором анализируются электрохирургические технологии, включая аргоноплазменное воздействие, лазерные технологии, включающие фотодинамическую терапию, лазерную фотодеструкцию, аргонолазерную абляцию, а также эндопротезирование. Основное внимание в диссертации уделено фотодинамической терапии центрального рака легкого.

Глава 3 называется «Экспериментальное исследование и теоретическое сравнение эффективности постоянного и импульсного режимов облучения при проведении фотодинамической терапии». Действительно, нет ясности и обоснования преимуществ постоянного или импульсного режимов облучения в процессе проведения фотодинамической терапии. Глава содержит обстоятельный и подробный анализ эксперимента на лабораторных животных (крысах), читается интересно. Несмотря на

небольшое число исследуемых животных, автором получены результаты, свидетельствующие в пользу импульсного режима лазерного облучения. Несомненно новым и интересным является то, что диссертанту удалось выявить влияние характера облучения на пролиферативную активность опухоли. На основании сравнительно анализа диссертант обосновал целесообразность клинического применения импульсного облучения при фотодинамической терапии.

В главе 4 проведен подробный анализ результатов применения различных эндобронхиальных методов лечения центрального рака легкого. Автор указывает на существенные различия в частоте развития осложнений в зависимости от применяемого метода лечения. Наибольшая частота осложнений отмечена при лазерной фотодеструкции центральной опухоли. Особенно интересен раздел главы, посвященный сравнению результатов применения только химиотерапии и химиотерапии с эндобронхиальным лечением. Такое исследование проведено впервые в стране, а возможно и в мире, причем включает достаточно большое число больных – 150. Значимость такого исследования могла бы быть еще выше, если бы оно носило рандомизированный характер. Анализ результатов лечения достоверно свидетельствует в пользу комбинации химиотерапии с эндобронхиальной фотодинамической терапией, что позволило достичь большей частоты ремиссий и годичной выживаемости больных. Переносимость химиотерапевтического лечения при этом не страдала.

Глава 5 посвящена возможностям развития метода фотодинамической терапии. Автором предложены три новые методики проведения эндобронхиальной фотодинамической терапии неоперабельного рака легкого, каждая из которых подкреплена патентом на изобретение. Речь идет о проведении фотодинамической терапии при наличии ранее установленного эндопротеза трахеи или крупных бронхов, о возможности доставки лазерного излучения к периферическим внутрилегочным очагам в процессе проведения фотодинамической терапии, а также о флуоресцентном контроле эффективности эндобронхиальной фотодинамической терапии центрального рака легкого. Интересно, что наличие стента в трахеи или бронхе не является противопоказанием не только для фотодинамической терапии, но и для аргоноплазменного воздействия, что, по видимому, связано с особыми свойствами материала, из которого изготовлен эндопротез. Особый интерес представляет разработанная автором методика флуоресцентного контроля параметров фотодинамической терапии. Представленные результаты свидетельствуют о необходимости пересмотра существующих стандартов проведения фотодинамической терапии и при других локализациях злокачественных опухолей.

В главе 6 представлено описание нового разработанного метода эндобронхиального лазерного воздействия на экзофитную часть опухоли, названного им аргонолазерной абляцией, когда воздействие высокоэнергетическим лазерным излучением проводится в среде, не поддерживающей горение. В качестве такого газа автором выбран аргон, которым замещается воздух в воздухопроводящих путях. Метод также защищен патентом на изобретение. Полученные автором результаты свидетельствуют о возможности нивелирования тяжелых осложнений, которые могут быть характерны для традиционной лазерной фотодеструкции.

Глава 7 наиболее интересна для хирурга, так как в ней речь идет о возможности применения эндобронхиальных методов как этапа предоперационного лечения немелкоклеточного рака легкого. Существенно, что проведение химиотерапии в сочетании с эндобронхиальной фотодинамической терапией позволило добиться перевода в группу резектабельных больных, исходно расцененных как нерезектабельные. Глава написана интересно, легко читается, полученные результаты убедительны и подтверждены клиническими наблюдениями. Особенно следует отметить длительность, сложность организации такого комплексного лечения больных.

Заключение работы соответствует ее содержанию, замечаний по этому разделу работы нет. Предложенный автором алгоритм эндобронхиального лечения центрального рака легкого базируется на основной роли фотодинамической терапии, что существенно отличает его от существующих отечественных и, особенно международных рекомендаций. Это положение, однако, вполне обосновано результатами диссертационного исследования.

Выводы вполне вытекают из полученных результатов, доказаны и соответствуют поставленным задачам. Практические рекомендации конкретны и должны позволить специалистам выбрать необходимые методы лечения.

Научная новизна работы заключается в том, что диссертантом разработан комплексный подход к эндобронхиальному лечению центрального немелкоклеточного рака легкого, включающий в себя применение фотодинамической терапии, аргоноплазменной коагуляции, высокоэнергетического лазерного воздействия и эндопротезирования, причем фотодинамическая терапия – 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». Разработан новый метод арголазерной абляции для лечения экзофитного центрального НМКРЛ, 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.

Научно-практическая значимость заключается в том, что выполненная работа явилась всесторонним и комплексным исследованием на основе большого клинического материала, продемонстрировавшая современные, научно обоснованные пути решения актуальной проблемы клинической онкологии – повышения эффективности лечения больных распространенным центральным немелкоклеточным раком легкого. Определено значение фотодинамической терапии в эндобронхиальном лечении рака легкого. Доказана целесообразность сочетания системного лекарственного противоопухолевого лечения распространенного центрального немелкоклеточного рака легкого с эндобронхиальной фотодинамической терапией, что значительно улучшило непосредственные результаты лечения и выживаемость. Разработана и продемонстрирована возможность чрезбронхиальной фотодинамической терапии периферического рака легкого. Показаны преимущества нового способа эндобронхиального лечения центрального немелкоклеточного рака легкого – арголазерной абляции, лишенного недостатков традиционной высокоэнергетической лазерной фотодеструкции. Доказана возможность расширения контингента радикально оперируемых пациентов путем применения предоперационной эндобронхиальной фотодинамической терапии и химиотерапии. Предложена схема эндобронхиального лечения распространенного центрального немелкоклеточного рака легкого, исходя из преимуществ и ограничений каждой из анализируемых методик.

Обоснованность и достоверность основных положений и выводов базируется на большом фактическом материале (416 пациентов), который автор подверг тщательному

анализу, в том числе и с применением адекватных методов статистической обработки информации, и иллюстрировал клиническими наблюдениями. Обработан большой литературный материал, что свидетельствует о хорошем знании Русановым А.А. данной проблемы.

По материалам диссертации опубликовано 48 печатных работ, в том числе 16 – в источниках, рекомендованных ВАК РФ. В опубликованных статьях отражен практически весь материал диссертации, что очередной раз свидетельствует о тщательной продуманности всех положений работы. Материалы диссертации защищены четырьмя патентами и одной новой медицинской технологией.

Заключение

Диссертационная работа Русанова А.А. «Эндобронхиальное лечение распространенного немелкоклеточного рака легкого» является самостоятельной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований разработаны теоретические положения, совокупность которых можно квалифицировать как решение крупной научной проблемы, имеющей важное значение в онкологии. Диссертационная работа выполнена на высоком научном и методическом уровне и полностью соответствует требованиям п.9 «Положениям о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ №842 от 24 сентября 2013 года, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук, а ее автор заслуживает присвоения искомой степени по специальности 14.01.12 - онкология.

Руководитель отделения торакальной хирургии
«Московский научно-исследовательский
онкологический институт имени П.А. Герцена» -
филиал ФГБУ «Национальный медицинский
исследовательский радиологический центр»
Минздрава РФ, доктор медицинских наук
125284 г. Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3
pikin_ov@mail.ru, www.mnioi.ru

Пикин О.В.

Подпись д.м.н. Пикина О.В. «ЗАВЕРЯЮ»
Ученый секретарь
«Московский научно-исследовательский
онкологический институт имени П.А. Герцена»-
филиал ФГБУ «Национальный медицинский
исследовательский радиологический центр»
Минздрава РФ

«03» ноября 2016 г.

Жарова Е.П.