

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Кита Олега Ивановича на диссертацию Дворецкого Сергея Юрьевича на тему: «Комплексное лечение рака пищевода с использованием брахитерапии и минимальноинвазивных хирургических технологий», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология.

Актуальность темы диссертации

Лечение рака пищевода (РП) относится к одному из наиболее актуальных вопросов современной онкологии. Социальная значимость РП обусловлена высоко злокачественным характером заболевания. Скрытое и агрессивное течение заболевания обуславливают трудности ранней диагностики и последующего лечения РП. Так у 70% вновь выявленных больных РП диагностируется уже III-IV стадия заболевания. Одногодичная летальность при РП находится на первых местах среди онкологических больных. В течение 1-го года с момента установления диагноза погибает до 65-80% больных, а общая пятилетняя выживаемость не превышает 10-15%.

Основным методом лечения РП на сегодняшний день остается хирургический. Тактика наиболее оптимального хирургического лечения РП должна включать выбор наиболее адекватного подхода, позволяющего точно стадировать заболевание, проводить радикальное удаление опухоли и достоверно оценивать полученные результаты. Однако по-прежнему существуют различные мнения относительно хирургического доступа, объема лимфодиссекции, локализации и способа формирования анастомоза.

Применение минимальноинвазивных хирургических технологий при лечении РП в России используется лишь в нескольких клиниках и обобщение непосредственных и отдаленных результатов использования данных технологий несет большую практическую значимость для их широкого внедрения. Уточнение показаний к использованию минимальноинвазивных

технологий (МИТ) при лечении РП также обуславливает актуальность и практическую направленность диссертационного исследования Дворецкого С.Ю.

Химиолучевая терапия на сегодняшний день может рассматриваться как альтернатива хирургическому методу лечения РП у неоперабельных больных. Совершенствование химиолучевой терапии является одним из перспективных путей улучшения результатов лечения РП. Однако в настоящее время критерии оценки ответа опухоли на проводимое консервативное лечение пока еще не найдены.

Неудовлетворительные результаты хирургического метода лечения заставляют использовать комплексный подход в лечение РП. Неоадьювантная химиолучевая терапия РП используется относительно недавно и на сегодняшний день, по мнению многих авторов, является наиболее перспективным методом лечения РП. Однако способы и дозы облучения и их комбинация с полихимиотерапией имеют дискуссионный характер, поскольку результаты множества проведенных исследований носят неоднозначный и противоречивый характер.

Применение брахитерапии пищевода играет существенную роль в паллиативном лечении РП. Внутрипросветное облучение помогает подводить к опухоли большие дозы облучения, что позволяет улучшить местный контроль над опухолью и эффективно купировать симптомы дисфагии. Однако роль брахитерапии в лечебных целях у операбельных больных не определена, что также делает диссертационное исследование Дворецкого С.Ю. актуальным и научно ценным.

Таким образом, решение задач, направленных на улучшение непосредственных и отдаленных результатов консервативного и комплексного лечения больных РП обуславливает актуальность и значительную практическую направленность диссертационной работы Дворецкого С.Ю.

Научная новизна исследования

Научная новизна диссертационной работы Дворецкого С.Ю. не вызывает сомнений. Она заключается в том, что на достаточном числе клинических наблюдений (n=556) убедительно продемонстрирована эффективность различных методов лечения РП. В ходе проведенного исследования автор впервые разработал и применил на практике способ комплексного лечения местнораспространенного РП, основанный на комбинации внутрисветной брахитерапии и химиотерапии в неоадьювантном режиме.

При проведении диссертационного исследования был впервые использован способ пластики пищевода при раке верхнегрудного и шейного отделов, при котором транстрахеально формировался эзофагогастроанастомоз на шее с последующим формированием циркулярного межтрахеального анастомоза.

В ходе проведенной работы также был разработан и впервые применен способ комплексной магнитно-резонансной томографии при диагностике и оценке эффективности лечения РП, позволивший более точно клинически определять местное распространение опухоли пищевода и оценивать эффективность проведенного лечения.

Все предложенные способы диагностики и лечения РП, использованные в диссертационном исследовании Дворецкого С.Ю. подтверждены патентами на изобретение Российской Федерации.

Достоверность результатов, обоснованность выводов и практических рекомендаций

Диссертационная работа Дворецкого С.Ю. дает ответы на важные и до настоящего времени малоизученные вопросы комплексного лечения РП. Большой объем клинического материала, применение современных методов диагностики и лечения РП, а также статистический анализ полученных данных определяют высокий научно-профессиональный уровень выполненной диссертационной работы, а достоверность полученных результатов не вызывает сомнений. Выводы и практические рекомендации,

представленные в диссертации, объективно обоснованы полученными автором данными. Они являются логичным заключением результатов, полученных диссертантом в ходе проведенного исследования. По материалам диссертационной работы опубликовано 38 печатных работ, 14 из которых в ведущих рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК, для публикации основных положений исследования. Представленные научные публикации и автореферат полностью отражают основные положения работы.

Практическая и научная значимость полученных результатов

Выполненная Дворецким С.Ю. диссертационная работа явилась комплексным исследованием, на основе большого клинического материала, продемонстрировавшая современные, научно-практически обоснованные пути решения актуальной проблемы клинической онкологии. Автором доказана эффективность использования внутрисветного облучения опухоли пищевода при консервативном лечении РП. Продемонстрировано важное значение аргоноплазменной реканализации опухолевого стеноза в симптоматическом и комплексном лечении.

Диссертантом была убедительно показана зависимость непосредственных и отдаленных результатов только хирургического и комплексного лечения РП от протяженности опухоли пищевода. Полученные результаты следует учитывать при определении тактики лечения пациентов РП. Также показаны возможности комплексной диагностики местного распространения РП при помощи магнитно-резонансной томографии. Применение комплексной МРТ позволило более достоверно и точно оценивать степень распространения РП, а также эффективность проведенной неoadьювантной химиолучевой терапии.

В диссертационной работе доказана целесообразность использования индукционного химиолучевого лечения у больных РП с целью уменьшения местного распространения первичной опухоли. Разработанный способ комплексного лечения РП, основанный на комбинации брахитерапии и

химиотерапии в неоадьювантном режиме позволил снизить высокий уровень осложнений и летальности, который был при предоперационном лечении с использованием дистанционной лучевой терапии (ДЛТ). Предложенный способ неоадьювантного химиолучевого лечения позволил также значительно улучшить показатели отдаленной выживаемости больных РП.

Внедрение эндовидеохирургических технологий показало обоснованность и целесообразность использования МИТ в хирургическом и комплексном лечении РП. Автором убедительно продемонстрирована возможность выполнения онкологически радикальных вмешательств с использованием МИТ. Также доказана сопоставимость непосредственных и отдаленных результатов при использовании минимальноинвазивных хирургических технологий и традиционных «открытых» операций при лечении РП.

Полученные выводы и рекомендации несомненно обладают научной новизной и большой практической значимостью, а также соответствуют основным направлениям современной клинической онкологии, позволяющим улучшить результаты лечения РП.

Совокупным результатом исследования явилось создание алгоритма лечения больных РП с использованием брахитерапии и минимальноинвазивных хирургических технологий. Предложенные автором в диссертации практические рекомендации просты и легко выполнимы в клинической практике.

Содержание и оформление диссертации

Диссертационная работа построена в традиционном стиле, изложена на 358 страницах текста стилистически грамотным и легко воспринимаемым языком. Состоит из оглавления, введения, обзор литературы, 5 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы и приложения. Диссертационное исследование наглядно иллюстрировано 104 таблицами и 109 рисунками высокого качества.

Во введении обоснована актуальность проведенного исследования, определены его цель и задачи, отражена научная новизна работы и практическая значимость. Также представлены положения, выносимые на публичную защиту. В введении также отражено личное участие автора и указаны данные по апробации научного исследования и внедрению его результатов.

Обзор литературы включает 76 работ отечественных авторов и 306 иностранных и дает полное понимание современных международных представлений об эпидемиологии, патогенезе, методах диагностики и лечения РП.

Подробно освещены факторы риска возникновения РП и прогноза течения заболевания. Изложены представления о клинической и инструментальной диагностике, направленной на стадирование процесса, поскольку только точное и адекватное установление стадии РП позволяет выбрать наиболее оптимальный метод лечения. В обзоре литературы очень подробно проанализированы публикации, касающиеся различных методов лечения.

В настоящее время в современной клинической онкологии используется большой арсенал методов лечения РП. Автор досконально изучил преимущества и недостатки внутрипросветной эндоскопической хирургии, хирургического метода лечения, включающий показания, выбор операционного доступа и объема выполняемой лимфодиссекции, способы формирования анастомоза. Также автором были проанализированы литературные данные, касающиеся химиотерапевтического, лучевого лечения РП в монорежимах и в их комбинациях. Диссертант в своей работе критически анализирует достоинства и недостатки каждого метода лечения.

Таким образом, в обзоре литературы Дворецкий С.Ю., наглядно продемонстрировал, что в настоящее время остается много спорных и нерешенных вопросов при лечении РП, что обусловило актуальность проведенного автором диссертационного исследования. Анализ обширного

объема литературы свидетельствует о высокой теоретической подготовленности и компетентности автора в вопросах диагностики и лечения РП.

Во второй главе представлена характеристика наблюдаемых больных (n=566), находившихся на лечение в НИИ онкологии им. проф. Н.Н. Петрова с января 1995 по июль 2015 годы. Подробно описаны применявшиеся в исследовании способы инструментальной диагностики. Детально изложена характеристика использованных методов лечения. Вторая глава иллюстрирована большим количеством наглядных таблиц и высококачественных рисунков, позволяющих понять и воспроизвести описанные методы диагностики и лечения. Завершает вторую главу характеристика современных методов статистической обработки результатов исследования, использованных автором при анализе полученных данных.

Третья глава посвящена обобщению результатов консервативного лечения РП. Диссертантом были проанализированы группы больных получивших только лучевую терапию, химиолучевую терапию, симптоматическое эндоскопическое лечение и паллиативная химиотерапия. В третьей главе автор показал, что более чем у трети пациентов консервативная лучевая терапия сопровождалась осложнениями, связанными с проводимым лечением. Проведенный анализ результатов выживаемости убедительно продемонстрировал что метод облучения (дистанционная лучевая терапия или брахитерапия) не влиял на медиану общей выживаемости. Данный факт продемонстрировал сопоставимость эффекта внутрипросветного облучения и дистанционной лучевой терапии (ДЛТ). Комбинация лучевой терапии с химиотерапией при консервативном лечении РП также не улучшила результатов. Предложенный комбинированный метод, по данным Дворецкого С.Ю., в половине случаев сопровождался осложнениями, которые у части больных были причиной досрочного прекращения и незавершенности лечения. При этом непосредственные и отдаленные результаты использования брахитерапии тоже были

сопоставимы с ДЛТ, что также подтверждало эффективность внутрипросветного облучения опухоли пищевода. В третьей главе автором было доказано, что протяженность опухоли пищевода является значимым фактором прогноза заболевания. При протяженности опухоли пищевода свыше 5 см медиана общей выживаемости снижалась в полтора-два раза.

В четвертой главе детально изложены полученные результаты хирургического лечения РП. В этой главе проанализированы и обобщены непосредственные и отдаленные результаты как только хирургического метода, так и в составе комплексного лечения РП с использованием индукционной химиолучевой терапии. При только хирургическом лечении РП сохранялся высокий уровень послеоперационных осложнений и летальности. При этом автором также была установлена статистически значимая зависимость непосредственных и отдаленных результатов лечения, связанная с протяженностью опухоли. Полученные убедительные факты заставили автора использовать метод индукционной химиолучевой терапии, направленный на уменьшение размеров первичной опухоли пищевода, перед заключительным оперативным этапом комплексного лечения. Применение ДЛТ в составе неoadьювантного химиолучевого лечения позволило у четверти пациентов добиться полного лечебного патоморфоза опухоли и увеличить в три раза количество пациентов с протяженностью опухоли меньше 5 см перед операцией. Однако последующий хирургический этап лечения также сопровождался высоким уровнем послеоперационных осложнений и летальности. Доминирующим осложнением была несостоятельность пищеводно-желудочного анастомоза, что вероятно было связано с предшествующей операции дистанционной лучевой терапией, отрицательно влиявшей на заживление анастомоза.

Разработанный и примененный автором способ индукционной химиолучевой терапии с брахитерапией, позволил в 20% случаев добиться полного лечебного патоморфоза РП и также, как и после ДЛТ, увеличить количество больных с протяженностью опухоли меньше 5 см. При этом,

применение брахитерапии в индукционном химиолучевом режиме позволило значительно снизить уровень послеоперационных осложнений и летальности, по сравнению с группой только хирургического лечения и группой с использованием ДЛТ в неоадьювантном химиолучевом режиме.

В пятой главе автор проводит сравнительный анализ результатов комплексного и только хирургического метода лечения РП. Диссертантом были оценены как непосредственные, так и отдаленные результаты лечения РП с использованием хирургического этапа. При сравнении эффекта индукционного химиолучевого лечения было установлено, что лечебное воздействие на РП при использовании ДЛТ сопоставимо с внутрисветным облучением, однако длительность восстановительного периода значительно короче после лечения с применением брахитерапии. В пятой главе автором было убедительно показано, что неоадьювантная химиолучевая терапия с брахитерапией улучшает не только непосредственные результаты, но и статистически достоверно улучшает отдаленные результаты за счет увеличения медианы общей выживаемости.

При сопоставлении результатов лечения в группах с ранними стадиями РП комплексный метод лечения не улучшал отдаленные результаты. Медианы общей выживаемости у больных с клинической II ст. РП не имели статистически значимых различий, связанных с избранным методом лечения. Однако у больных с клинической III стадией заболевания, метод лечения имел существенное значение, а полученные результаты имели статистически достоверные различия. Только хирургический метод лечения в данной группе больных сопровождался низким показателем медианы общей выживаемости. Применение неоадьювантного химиолучевого лечения позволило увеличить медиану общей выживаемости в два раза.

При оценке влияния метода облучения (ДЛТ или брахитерапия) в составе комплексного лечения больных с клинической III стадией заболевания РП, достоверных различий получено не было. Данный факт

подтвердил отсутствие преимуществ различных видов облучения, влияющих на отдаленные результаты лечения.

В шестой главе автор представил непосредственные и отдаленные результаты использования минимальноинвазивных хирургических технологий в лечение РП. Данная глава заслуживает особый интерес, поскольку только небольшое количество клиник в России в настоящее время обладают опытом использования минимальноинвазивных технологий.

Минимальноинвазивные эзофагэктомии выполнялись как самостоятельный хирургический метод, так и в составе комплексного лечения РП. При комплексном лечении первым этапом проводилась неoadьювантная химиолучевая терапия с использованием ДЛТ или внутрисветной брахитерапией с последующим оперативным лечением. Результаты лечения были сравнены с аналогичными группами больных, в которых использовались традиционные «открытые» операции.

В этой главе автор убедительно показал, что как непосредственные, так и отдаленные результаты лечения РП с использованием минимальноинвазивных эзофагэктомий сопоставимы с традиционными «открытыми» операциями. Минимальноинвазивные технологии могут использоваться и в комплексном лечении РП после индукционной химиолучевой терапии. Таким образом, использование эндовидеотехнологий в хирургическом и комплексном лечении РП позволяло выполнять адекватные по объему операции не нарушая принципы онкологического радикализма.

В заключении суммированы основные теоретические положения и полученные в ходе проведенного исследования клинические результаты, представленные в предыдущих главах

В завершении диссертационной работы изложены 12 выводов, 7 практических рекомендаций, соответствующие цели, задачам исследования и положениям, выносимым на защиту. Предложенные рекомендации просты и

легко выполнимы в клинической практике. Список литературы в основном представлен современными иностранными публикациями.

Совокупным результатом исследования является создание алгоритма лечения больных РП с использованием брахитерапии и минимальноинвазивных хирургических технологий.

Представленные научные публикации и автореферат отражают основные положения работы.

Внедрение результатов диссертационной работы

Материалы, результаты, выводы, практические рекомендации диссертационной работы были представлены на научных заседаниях, конференциях, конгрессах, в том числе с международным участием. Результаты исследования внедрены в учебную, научно-практическую деятельность лечебных учреждений (ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, кафедра онкологии ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России).

Принципиальных замечаний по содержанию диссертации, выводам и практическим рекомендациям нет. Диссертационная работа, несомненно, является актуальной, соответствует современным научным и практическим направлениям в клинической онкологии и, безусловно, обладает научной новизной и значимостью.

В ходе рецензирования диссертационной работы Дворецкого С.Ю. возникли вопросы для дискуссии:

1. На основании чего выбирался тот или иной режим брахитерапии?
2. С чем Вы связываете наименьший уровень несостоятельности пищеводно-желудочного анастомоза в группе «НАБХТ+ХТ» в сравнении с группой «Хирургия» (1,8% против 6,9% соответственно)?

Заключение

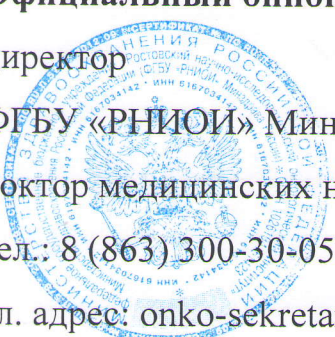
Диссертационная работа Дворецкого Сергея Юрьевича на тему «Комплексное лечение рака пищевода с использованием брахитерапии и минимальноинвазивных хирургических технологий» представленная на

соискание учёной степени доктора медицинских наук, является законченным самостоятельно выполненным научно-квалификационным трудом, в котором с позиции современного уровня развития медицинских знаний и технологий автором решена научная проблема комплексного лечения рака пищевода с использованием брахитерапии и минимальноинвазивных хирургических технологий, имеющая важное практическое значение.

Данная работа полностью соответствует всем требованиям ВАК РФ п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденным Постановлением Правительства РФ №842 от 24.09.2013, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени доктора медицинских наук по специальности: 14.01.12 – онкология.

Официальный оппонент:

директор
ФГБУ «РНИОИ» Минздрава России,
доктор медицинских наук, профессор
тел.: 8 (863) 300-30-05
эл. адрес: onko-sekretar@mail.ru



Кит О.И.

Подпись д.м.н. проф. Кита Олега Ивановича «удостоверяю»

Ученый секретарь
ФГБУ «РНИОИ» Минздрава России
к.б.н., доцент

Никипелова Е.А.

Юридический адрес учреждения:
344037, г. Ростов-на-Дону, 14-я линия, 63