

## О Т З Ы В

официального оппонента на диссертационную работу Русанова А.А. «Эндобронхиальное лечение распространённого немелкоклеточного рака лёгкого», представленную на соискание учёной степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология

**Актуальность исследования.** Рак легкого является одним из основных онкологических заболеваний в России и мире. Смертность при этой нозологической форме продолжает неуклонно расти как среди мужчин, так и среди женщин. К сожалению, до настоящего времени не решена проблема ранней диагностики рака легкого. Более чем у 60% больных рак легкого диагностируется в III-IV стадии заболевания, когда радикальное лечение практически невозможно. По этой причине пятилетняя выживаемость при немелкоклеточном раке лёгкого не превышает 15%. Хирургическое вмешательство по-прежнему является основным методом радикального лечения рака легкого. Однако при местнораспространенном раке легкого, особенно при поражении трахеи и главных бронхов, возможности хирургического лечения существенно ограничены. Химиолучевая терапия у пациентов с опухолевыми стенозами трахеи и крупных бронхов сопряжена с риском летальных осложнений из-за прогрессирования дыхательной недостаточности на фоне лечения. Очевидно, что улучшение результатов лечения больных раком легкого в таких случаях может быть достигнуто за счет разработки новых подходов к комбинированному и комплексному лечению, важное место в котором отводится методам эндобронхиальной хирургии. Именно этому, в первую очередь, посвящена диссертационная работа А.А.Русанова.

**Научная новизна.** Диссертационная работа А.А.Русанова является многоплановым исследованием, результаты которого позволили повысить эффективность эндобронхиального лечения больных раком легкого, признанных неоперабельными. Автор разработал новые способы лечения рака легкого с применением методов эндобронхиальной хирургии в сочетании с фотодинамической терапией. Приоритетность исследований автора подтверждают три патента на изобретения, один патент на полезную модель и зарегистрированная новая медицинская технология. В работе всесторонне проанализированы возможности всех традиционных методов эндобронхиального лечения рака легкого, разработаны наиболее целесообразные их модификации и сочетания. Научно обоснована оптимальная тактика эндобронхиального лечения неоперабельных больных раком легкого с поражением трахеи и крупных бронхов. Эффективность методик, использованных автором в клинической практике, обоснована в экспериментах на животных.

**Практическая значимость** работы не вызывает сомнения. Убедительно показана необходимость, возможность и эффективность эндобронхиального лечения больных местнораспространённым немелкоклеточным раком лёгкого, в том числе с использованием электрохирургических и лазерных высокотехнологичных методов. Разработанные принципы применения различных методов эндобронхиального лечения позволяют достичь продления жизни и улучшения ее качества у большинства больных раком лёгкого в далеко зашедших стадиях.

**Структура и содержание диссертации.** Четко сформулированы цель и задачи исследования. Материалом работы послужили полученные ретроспективно и проспективно результаты обследования и лечения 416 больных немелкоклеточным раком лёгкого, находившихся на лечении в ПСПбГМУ им. акад. И.П.Павлова.

В диссертационной работе Русанова А.А. отражен многолетний опыт лечения больных местнораспространенным раком легкого в одном из ведущих учреждений торакального и онкологического профиля Санкт-Петербурга и России.

Диссертационная работа Русанова А.А. построена традиционно и состоит из введения, обзора литературы, характеристики материала и методов исследования, пяти глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Диссертация изложена на 254 страницах. Список литературы включает 381 источник.

**В обзоре литературы** подробно рассматривается состояние проблемы эндобронхиального лечения немелкоклеточного рака лёгкого и его осложнений. Детально описаны различные методы эндобронхиальной хирургии. Значительная часть обзора посвящена роли фотодинамической терапии в лечении рака лёгкого. В заключительной части обзора литературы автор формулирует нерешенные проблемы лечения рака легкого с поражением крупных бронхов и трахеи, показывает предпосылки для проведения собственного исследования. В качестве замечания следует отметить, что некоторые разделы обзора литературы изложены в монографическом стиле без достаточного критического анализа.

**Вторая глава** посвящена характеристике клинических наблюдений и методов исследования. Эндобронхиальное лечение было проведено 416 больным, а группа больных, которым такое лечения не проводилось, состояла из 96 пациентов. Было проведено в общей сложности 2514 эндобронхиальные операции, в среднем по 6 каждому больному. Виды эндобронхиальных операций – фотодинамическая терапия, аргоноплазменная коагуляция, лазерная фотодеструкция, аргонолазерная абляция, электрохирургия, эндопротезирование, брахитерапия. Спектр лечебных вмешательств и

манипуляций, выполненных автором, впечатляет. Все перечисленные группы включают достаточное число больных для корректного статистического анализа.

Автор чётко формулирует критерии оценки непосредственной эффективности лечения, выраженности токсических реакций и осложнений. Детально описываются применяемые в исследовании схемы и режимы системной цитостатической терапии, методология и технические аспекты эндоскопических операций.

**Третья глава** посвящена экспериментальному сравнению двух режимов фотодинамической терапии – при проведении ее с постоянным или импульсным режимами облучения. Представляется интересным, что в обеих группах крыс продемонстрирован противоопухолевый эффект фотодинамической терапии. Полное исчезновение опухоли у двух лабораторных животных, подвергнутых лазерному облучению в импульсном режиме, свидетельствует в пользу именно такой методики проведения фотодинамической терапии. Такое обоснование преимущества импульсного режима в научной литературе представлено впервые.

**В четвертой главе** представлен общий анализ эффективности эндобронхиального лечения 404 больных центральным раком лёгкого. Анализ эффективности лечения в зависимости от гистологической структуры рака легкого и локализации опухоли не позволил установить достоверного влияния этих параметров на результаты. Практически всем больным проводилась фотодинамическая терапия, а другие методы лечения применялись по специальным показаниям. Особый интерес представляет раздел главы, в котором оценивается возможность комбинированного системного лекарственного лечения с локальной фотодинамической терапией. Убедительно показано отсутствие нарастания токсичности, удовлетворительная переносимость и достоверно лучшие результаты лечения - большая частота ремиссий и улучшение показателей.

**В пятой главе** подробно рассматриваются различные аспекты совершенствования возможностей эндобронхиального лечения больных раком лёгкого. Автор убедительно доказывает, что проведение фотодинамической терапии «через стент», установленный в просвете трахеи и бронха, позволяет улучшить результаты лечения, контролировать эндобронхиальный рост опухоли и предупредить рецидив стеноза. Это заключение представляется особенно ценным, так как основано на наибольшем для отечественной торакальной онкологии клиническом материале. Чрезвычайно интересен раздел работы, посвященный сочетанию фотодинамической терапии и флуоресцентной диагностики, что позволяет максимально индивидуализировать параметры проведения фотодинамического лечения. Новая методика позволила в 1,5 раза уменьшить длительность проведения лазерного облучения в процессе проведения фотодинамической терапии.

**В шестой главе** представлен совершенно новый метод эндобронхиального лечения экзофитных стенозирующих опухолей трахеи и бронхов, основанный на применении высокоэнергетического лазерного излучения в среде аргона. Такой подход позволил полностью предотвратить риск развития таких осложнений как перфорация и кровотечение. Автором проведено сравнение результатов лечения традиционной и новой методики лазерной фотодеструкции, показаны очевидные преимущества аргонлазерной абляции. Представленная автором новая методика, безусловно, должна быть максимально широко внедрена в практическую работу эндоскопических отделений.

**Седьмая глава** наиболее интересна для хирурга и посвящена комбинации предоперационной химиотерапии, эндобронхиальной фотодинамической терапии и хирургического лечения. Автор показал достоверно лучшие результаты хирургического лечения при использовании неoadьювантной фотодинамической терапии. Принципиально важно, что применение такой схемы лечения не сопровождалось ростом числа послеоперационных осложнений и позволило увеличить процент радикальных резекций у больных, которые изначально считались неоперабельными. Часть этих пациентов не могли перенести удаление всего пораженного легкого по функциональным показателям, а после проведения неoadьювантного лечения им выполнялись лоб- или билобэктомии. Особая привлекательность такого подхода связана с расширением показаний для выполнения бронхопластических и ангиопластических операций. Возможность такого подхода – принципиально новое решение для современной торакальной онкологии.

Действительно интересно изложен раздел, посвященный обсуждению полученных результатов. В исследовании показано, что при проведении специального эндобронхиального лечения у большинства больных купируется дыхательная недостаточность, обусловленная обструкцией трахеи и крупных бронхов, и открываются новые возможности для комплексного лечения. Разработаны показания к применению каждой из анализируемых методик. Учитывая практически полное отсутствие осложнений и высокую эффективность, а также отсутствие необходимости у большинства больных центральным раком легкого к экстренному восстановлению проходимости дыхательных путей, именно фотодинамическая терапия признана автором основным методом эндобронхиального лечения центрального немелкоклеточного рака легкого. При наличии показаний к экстренной или срочной реканализации методом выбора является установка эндотрахеального (эндобронхиального) стента. Автор показал, что больные должны получать эндобронхиальное лечение регулярно и наиболее целесообразно сочетание эндобронхиальной терапии с системным лекарственным противоопухолевым лечением.

Исследование А.А.Русанова является законченной научной работой. Выводы исследования и практические рекомендации, соответствуют поставленным целям и задачам, логически вытекают из результатов исследований. Материалы диссертации полностью отражены в автореферате и опубликованных научных работах. Автором получено четыре патента на изобретения и разрешение на применение новой медицинской технологии. Основные результаты работы неоднократно представлялись на научных конференциях, в том числе международных.

Замечания. Принципиальных замечаний нет. В работе встречаются отдельные стилистические погрешности и неудачные выражения («элиминация явлений стеноза»). Представляется нецелесообразным использование терминов «неоперабельность» и «нерезектабельность» как синонимов. Есть сложности с восприятием некоторых таблиц из-за их громоздкости. Все эти замечания не умаляют общей высокой оценки работы, несомненно, содержащей инновационные подходы к лечению рака легкого.

В порядке дискуссии хотелось бы обсудить с автором следующие вопросы.

1. В разделе «материалы и методы» Вы приводите понятное и корректное распределение больных раком легкого по стадиям заболевания. Тем не менее, в работе при характеристике рака легкого используются термины «местнораспространенный», «диссеминированный», «распространенный». В чём причина такого подхода? Какой смысл Вы вкладываете в каждый из этих терминов?
2. В работе представлено большое число пациентов с опухолевыми стенозами трахеи и крупных бронхов. Хотелось бы уточнить, в каких случаях Вы надеетесь на «постепенную» реканализацию за счет эффекта от фотодинамической терапии, а в каких случаях предпринимаете немедленную электрохирургическую или лазерную (аргонолазерную) реканализацию со стентированием? Зависят ли Ваши подходы к этому от гистологической структуры опухоли, протяженности, степени стеноза, общего состояния пациента?
3. В работе представлен первый опыт фотодинамической терапии при периферических новообразованиях. Как проводилась гистологическая верификация диагноза? Заранее или биопсии совмещались в выполнении сеанса фотодинамической терапии?
4. Известно, что торакальная клиника, которую Вы представляете, является пионером интраоперационного применения фотодинамической терапии. Часть пациентов, включенных в исследование, получали сеансы фотодинамической терапии до выполнения традиционных резекций легкого. Как это отражалось на стратегии

фотодинамической терапии во время операции? Вы отказывались от неё? Меняли режимы облучения? Использовали какие-то другие подходы?

**Заключение.** Диссертационное исследование Анатолия Александровича Русанова «Эндобронхиальное лечение распространённого немелкоклеточного рака лёгкого», базирующееся на большом и репрезентативном клиническом материале, представляет собой самостоятельное квалификационное научное исследование, развивающее на основе ранее накопленного опыта и современных высоких технологий направление комбинированного и комплексного лечения злокачественных новообразований. Теоретические и практические положения, сформулированные автором на основе данных исследования, содержат решение актуальной проблемы лечения больных раком легкого. Исследование является законченным научным трудом, который имеет важное значение для теории и практики современной онкологии.

По актуальности, новизне полученных результатов, научной и практической значимости рецензируемая работа 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 медицинских наук, а ее автор заслуживает присвоения искомой степени по специальности 14.01.12 - онкология.

**Официальный оппонент:**

доцент кафедры госпитальной хирургии  
ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия  
имени С. М. Кирова» Министерства обороны  
Российской Федерации

И.М.Кузнецов

11 ноября 2016 года

**ПОДЛИННОСТЬ ПОДПИСИ**

**ЗАВЕРЯЮ** ЗАМЕСТИТЕЛЬ НАЧАЛЬНИКА  
ОТДЕЛА КАДРОВ **ВМЕДА**  
ПОДПОЛКОВНИК МЕДИЦИНСКОЙ СЛУЖБЫ  
**А. ЦЫМБАЛЕНКО**

194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6. ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, igorchest@mail.ru. тел.8(812) 292-32-01