

ОТЗЫВ
ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА
доктора медицинских наук, профессора, академика РАН
Кита Олега Ивановича
на диссертационную работу Кононца Павла Вячеславовича
«Торакоскопические анатомические резекции лёгких при локализованном и
местнораспространённом немелкоклеточном раке»
на соискание ученой степени доктора медицинских наук
по специальностям 3.1.6. Онкология, лучевая терапия; 3.1.9. Хирургия.

Актуальность темы выполненной работы

На протяжении последних десятилетий проблема лечения рака легкого, как в нашей стране, так и в мире в целом является предметом многочисленных исследований в связи с сохраняющейся тенденцией к постоянному росту заболеваемости и не вполне удовлетворительными результатами лечения. Несмотря на достижения последних лет в области химиотерапии, внедрения таргетных препаратов и иммунотерапии, а также прогрессивных методов лучевого лечения, хирургическому этапу часто отводится решающая роль. Прогресс в анестезиологии, реаниматологии, внедрение современного высокотехнологичного оборудования привели к появлению нового, революционного подхода – видеохирургии. Эта тенденция не могла не коснуться одного из наиболее сложных разделов – торакальной хирургии, в частности – торакальной онкохирургии. При соблюдении базовых онкологических принципов появилась возможность для снижения травматичности, частоты и тяжести осложнений, лучшей переносимости операции, улучшения функциональных результатов, повышения качества жизни оперированных больных.

В последнее время отмечается отчетливая тенденция к увеличению количества пациентов с ранними и локализованными формами опухолей. Эта категория больных, которым могут быть выполнены малоинвазивные вмешательства, с помощью которых можно излечить пациента при соблюдении всех необходимых онкологических принципов.

Однако остаются спорные вопросы, связанные с адекватностью объема оперативного вмешательства при использовании малоинвазивных видеохирургических методик. Именно этой проблеме посвящена диссертационная работа П.В. Кононца, целью которой явилось совершенствование хирургического лечения больных локализованным и местнораспространённым раком лёгкого путем разработки и внедрения оригинальных эндохирургических органосохраняющих методик, основанных на онкологически адекватной и анатомически обоснованной методологии. Большой клинический опыт и прекрасное владение техникой как традиционных, «открытых», так и малоинвазивных вмешательств позволили автору достичь указанной цели, что и определяет актуальность диссертационного исследования Кононца П.В.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Исследование основано на ретроспективном анализе результатов лечения 955 больных немелкоклеточным раком легкого, оперированных различными хирургическими способами: «открытым» (381), видео-ассистированным (204) и торакоскопическим (370). Вмешательства выполнены в объеме лоб- и билобэктомии и анатомических сегментэктомий, в период с 2004 по 2021 годы. Выполнен сравнительный анализ репрезентативных групп клинических наблюдений, характеризующихся сопоставимостью объектов научно-практического интереса (пациенты с локализованными и местнораспространёнными формами НМРЛ), единством применённого метода лечения (хирургический), но различными способами его реализации: оригинальный (полностью торакоскопический), неоригинальный (видеоассистированный) и традиционный («открытый»). Репрезентативная выборка, достаточный период наблюдения за больными, детальный анализ исходов лечения наряду с применением адекватных методов статистической обработки данных свидетельствуют о сопоставимости и достоверности результатов. Достоверность результатов исследования обеспечивалась, также, применением адекватных инструментов статистического анализа (использовалась среда для статистических вычислений R 4.2.0 (R Foundation for Statistical Computing, Вена, Австрия). Для сравнения групп в отношении количественных переменных использовался тест Краскела-Уоллиса, в качестве post-hoc метода – тест Данна с поправкой Холма; для сравнения групп в отношении качественных переменных – тест χ^2 с аппроксимацией распределения статистики с помощью метода Монте-Карло ($B = 500$), в качестве post-hoc метода – точный тест Фишера. Анализ выживаемости проводился с использованием метода Каплана-Мейера и лог-рангового теста. Для выявления предикторов развития осложнений использовались однофакторные регрессионные модели, для выявления предикторов прогрессирования – однофакторные модели пропорциональных рисков Кокса.

Таким образом, научные положения, выводы и практические рекомендации диссертационной работы обоснованы, имеют научное и практическое значение. Обоснованность их подтверждается использованием большого количества клинического материала для исследования, применением современных методов обработки и анализа полученных данных.

Достоверность и новизна исследования, полученных результатов

Достоверность полученных результатов обеспечена достаточным объемом материала и применением современных методов исследования. О высокой степени обоснованности положений диссертации свидетельствует тщательно проведенный анализ данных с достаточным и репрезентативным количеством клинического материала и статистической обработкой цифровых данных. Основные положения работы объективны, достоверны и обоснованы материалами диссертации. Впервые разработана общая концепция торакоскопических анатомических резекций лёгких при локализованных и

местнораспространённых формах немелкоклеточного рака, обоснованы алгоритмы, техника и методология выполнения торакоскопической моноблочной медиастиальной лимфодиссекции. Впервые, на репрезентативном клиническом материале в сравнении с результатами операций, выполненных в «открытой» и видеоассистированной хирургической технике, проведен анализ непосредственных и отдаленных результатов торакоскопических анатомических резекций лёгких при локализованном и местнораспространённом раке легкого. В результате показаны достоинства и недостатки каждого из методов, доказаны преимущества малоинвазивных методик перед «открытыми» вмешательствами, а также полностью торакоскопических операций перед видеоассистированными.

Значимость для науки и практики полученных результатов

Значимость работы для науки заключается в получении важных результатов анализа репрезентативного клинического материала из ведущих учреждений Российской Федерации, относящихся к непосредственным и отдалённым результатам хирургического и комбинированного лечения больных локализованным и местнораспространённым раком легкого. Описанная в настоящей работе методология торакоскопических анатомических резекций лёгких в объёме лоб-, билоб- и сегментэктомий имеет и большое практическое значение, поскольку положена в основу реализованного современного подхода к стандартизации хирургической техники выполнения торакоскопических вмешательств при локализованном и местнораспространённом НМРЛ. В работе сформулированы показания к торакоскопическим анатомическим резекциям лёгких при раке, определены необходимые технические условия и разработаны алгоритмы выполнения как систематической ипсилатеральной медиастиальной лимфодиссекции, так и резекционных этапов наиболее распространённых операций. Полученные результаты позволят повысить эффективность и безопасность хирургического этапа лечения больных немелкоклеточным раком легкого с использованием современных малоинвазивных технологий, а также будут способствовать широкому внедрению предложенной технологии в клиническую практику.

Соответствие диссертации паспортам научных специальностей

Диссертационная работа П.В. Кононца соответствует п. 4 паспорта специальности «3.1.6. Онкология, лучевая терапия», так как в ней углубленно рассматриваются вопросы комплексного подхода к хирургическому лечению онкологического заболевания – немелкоклеточного рака легкого, а также п. 6 паспорта специальности «3.1.9. Хирургия», поскольку в диссертации предложены и всесторонне изучены новые технические хирургические методики и приемы.

Полнота освещения результатов диссертации в печати.

Оформление и содержание работы

Содержание и результаты диссертационной работы П.В. Кононца в полной мере освещены в 22 печатных работах, в том числе в 13 научных

статьях из Перечня ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание учёной степени доктора медицинских наук, в журналах, включенных в международные базы: Scopus – 4 статьи, Web of Science – 1 статья.

Что касается оформления и содержания диссертационной работы, то она выполнена в объеме 618 страниц машинописного текста, написана в традиционной форме, состоит из введения, 5 глав, включающих обзор литературы и материалы собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы и одного приложения. Работа иллюстрирована 429 рисунками и 81 таблицей. Список литературы содержит 472 источника, в т.ч. 56 на русском и 416 на иностранных языках.

Во введении представлена актуальность работы, указана цель и задачи исследования, сформулирована научная новизна и практическая значимость.

В 1 главе представлен подробный обзор современного состояния и перспектив развития малоинвазивной хирургии рака легкого. Отражена эволюция эндохирургии и торакоскопического доступа в свете лечения больных раком лёгкого. Представлена МСКТ и 3D-реконструкция диагностических изображений как основа планирования и инструмент «навигации» торакоскопических операций на лёгких. Освещено анестезиологическое сопровождение в хирургии рака легкого. Проанализированы ошибки и осложнения торакоскопических анатомических резекций лёгких, их профилактика и устранение.

Вторая глава «Материал и методы исследования» посвящена общей характеристике клинического материала, структуре клинических наблюдений, дизайну исследования. Описано техническое и технологическое обеспечение и анестезиологическое сопровождение торакоскопических операций на лёгких. Большое внимание уделено организации и оснащению операционной, системе визуализации торакоскопических операций. Представлена оригинальная методика формирования мультипортового доступа для выполнения торакоскопических анатомических резекций лёгких при раке. Показано значение МСКТ с 3D-реконструкцией в алгоритме диагностики и лечения больных раком лёгкого. Оценена частота встречаемости вариативной архитектоники анатомических структур легких и возможность их распознавания. Отдельно тщательно описано анестезиологическое сопровождение торакоскопических анатомических резекций лёгких, включая инструментальное оснащение анестезиологической бригады.

Третья глава посвящена моноблочной систематической ипсилатеральной медиастиальной лимфодиссекции при немелкоклеточном раке легкого. Приведены анатомические основы, обоснование и оригинальная хирургическая техника. Представлены различные классификации отделов средостения и поражения лимфатических узлов. Скрупулезно описана оригинальная методика систематической ипсилатеральной медиастиальной лимфодиссекции как универсального компонента торакоскопических анатомических резекций лёгких при раке. Большое внимание уделено

непосредственно технике хирургического вмешательства в зависимости от локализации опухоли.

В четвертой главе представлен анализ торакоскопических анатомических сегментэктомий при локализованном немелкоклеточном раке легкого. Даны обоснование, техника выполнения, приведены результаты оперативных вмешательств. Доказаны очевидные преимущества предлагаемой методики оперирования за счет меньшей интраоперационной кровопотери, меньшего количества и тяжести осложнений, более короткого реабилитационного периода. Минимальная травма от хирургического доступа у больных, оперированных полностью торакоскопически, закономерно отразилась и на продолжительности пребывания в стационаре, которая была статистически значимо меньше у пациентов основной группы «FULL TS». В то же время получены сопоставимые результаты общей и безрецидивной выживаемости у пациентов основной и контрольной групп, статистически значимые различия не выявлены, что свидетельствует о сопоставимой онкологической адекватности операций сравнимых объёмов. Таким образом, автор убедительно доказывает, что у тщательно отобранной и полноценно обследованной группы больных «типичные» сегментэктомии могут рассматриваться как альтернатива лобэктомии не только при опухолях менее 2 см, но и при образованиях от 2 до 3 см. При этом доступ в данном анализе имеет вторичное значение и в большей степени зависит от технической оснащённости клиники, опыта хирурга и возможности интраоперационной реализации всех основных правил хирургической онкопульмонологии.

Глава 5 посвящена торакоскопическим лоб- и билобэктомиям при локализованном и местнораспространённом немелкоклеточном раке легкого. Представлено современное состояние проблемы в мире, описана и дана сравнительная оценка технике выполнения операций различным доступом, включая робот-ассистированную лобэктомию. Дана характеристика собственных наблюдений, после чего описана анатомически обоснованная оригинальная техника выполнения торакоскопических лоб- и билобэктомий. Каждый этап хирургического вмешательства тщательно описан и прекрасно иллюстрирован фотографиями. При анализе результатов хирургического лечения больных локализованным и местнораспространённым немелкоклеточным раком лёгкого, оперированных в объеме лоб- и билобэктомии, получены статистически значимые данные о меньшем количестве осложнений у больных, оперированных в последовательности «Nodes First» с использованием оригинальной методики полностью торакоскопического доступа (группа «FULL TS»). Статистически значимые преимущества отмечены как в величине интраоперационной кровопотери, так и в длительности приема наркотических анальгетиков в раннем послеоперационном периоде. На основании анализа 3-летней и 5-летней общей и безрецидивной выживаемости получены сопоставимые результаты во всех трёх группах сравнения. По мере увеличения местной распространённости опухоли, а именно появления метастазов в корневых лимфатических узлах, появляются статистически значимые различия

показателей общей и безрецидивной выживаемости между основной группой «FULL TS» и группами сравнения, что косвенно свидетельствует в пользу качества выполнения корневой лимфодиссекции у больных, оперированных по оригинальной методике. Особый интерес представляют данные, полученные при анализе результатов лечения больных с более крупными опухолями, соответствующими критерию pT3. Важным является факт отсутствия статистически значимых межгрупповых различий в показателях 3-летней и 5-летней общей и безрецидивной выживаемости у больных, оперированных с применением торакоскопического или традиционного «открытого» доступа. Это дает основание рассматривать торакоскопический доступ как полноценную альтернативу торакотомии, ориентируясь не на размер первичной опухоли в лёгком, а на истинную местную распространённость.

В заключении диссертации кратко изложены основные положения и этапы выполнения диссертационной работы, обобщаются все полученные результаты, подводятся основные итоги выполненного исследования. Выводы обстоятельно раскрывают поставленные задачи исследования.

Разработанные автором практические рекомендации подтверждают значимость диссертационной работы для торакальных хирургов, занимающихся лечением пациентов с онкологической патологией.

Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

В автореферате содержится вся основная информация о диссертационной работе П.В. Кононца. Представлены цель и задачи исследования, освещены все необходимые для понимания сути работы материалы. В заключении имеются логически вытекающие из исследования выводы и практические рекомендации.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Диссертация Павла Вячеславовича Кононца представляет собой научно-практическое исследование, написана хорошим литературным языком, читается с большим интересом. Детально описаны оперативные вмешательства, уникальные методики и хирургические приемы. Все выводы и рекомендации тщательно обоснованы и подтверждены статистическими данными. Диссертация оставляет очень хорошее впечатление и представляет собой законченное, тщательно продуманное практическое руководство, автором которого является опытный торакальный хирург, владеющий уникальными хирургическими методиками. Хочется надеяться, что этот труд будет доступен широкому кругу хирургов благодаря публикации в виде монографии.

Замечаний к диссертационному исследованию Кононца П.В. нет.

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Кононца Павла Вячеславовича «Торакоскопические анатомические резекции лёгких при локализованном и местнораспространённом немелкоклеточном раке» по специальностям: 3.1.6.

Онкология, лучевая терапия; 3.1.9. Хирургия на соискание ученой степени доктора медицинских наук представляет собой законченную научно-исследовательскую работу, посвященную разработке новых подходов в хирургическом лечении рака легкого. Проведено большое и трудоемкое исследование, имеющее научную новизну и большую практическую значимость. Работа выполнена на достаточном клиническом материале и высоком методологическом уровне. Разработанные и внедренные в клиническую практику новые способы и приемы хирургического лечения с применением малоинвазивных методик и персонализированного подхода позволяют достоверно сократить число осложнений, длительность послеоперационного пребывания больных в стационаре и повысить функциональные результаты, что соответствует требованиям п. 15 Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом ректора от 06.06.2022 г. № 0692/Р, предъявляемым к докторским диссертациям, а ее автор Кононец Павел Вячеславович заслуживает присуждения искомой ученой степени доктора медицинских наук по специальностям: 3.1.6. Онкология, лучевая терапия; 3.1.9. Хирургия.

Даю согласие на сбор, обработку, хранение и передачу моих персональных данных.

Официальный оппонент:

Доктор медицинских наук, профессор, академик РАН
генеральный директор
федерального государственного бюджетного учреждения
«Национальный медицинский исследовательский центр онкологии»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
344037, Российская Федерация, Ростовская область,
г. Ростов-на-Дону, 14-я линия, 63
<https://rnioi.ru>; тел.8(863)300-30-05

Кит Олег Иванович



(подпись)

« 28 » *кагорч* 2022г.

Подпись доктора медицинских наук, профессора, академика РАН О.И. Кита
«УДОСТОВЕРЯЮ»

Ученый секретарь
ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России
доктор биологических наук, доцент



Е.А. Дженкова