

УТВЕРЖДАЮ

Директор

Федерального государственного бюджетного
научного учреждения «Томский

национальный исследовательский

медицинский центр Российской академии

наук»

доктор биологических наук, профессор,
академик РАН

В.А. Степанов

«15» июля 2022 г.



ОТЗЫВ

**ведущей организации - Федерального государственного бюджетного
научного учреждения «Томский национальный исследовательский
медицинский центр Российской академии наук» на диссертацию
Аксарина Алексея Александровича на тему: «Совершенствование
диагностики и тактики хирургического лечения больных раком лёгкого
(моноцентровое исследование)», представленной на соискание учёной
степени доктора медицинских наук
по специальности 3.1.6 Онкология, лучевая терапия**

Актуальность темы выполненной работы

Рак лёгкого – наиболее распространённое злокачественное новообразование в мире и в России. В мире диагностируется ежегодно свыше 2200000 новых случаев рака лёгкого и почти 1800000 смертей от этого злокачественного заболевания. В России в 2002г. диагностировано 60337 первичных случаев, в 2018г. – 61686 новых случаев рака лёгкого.

В структуре заболеваемости мужского населения ЗНО рак лёгкого стабильно занимает первое место в мире и в России. Летальность на первом году жизни с момента установки диагноза составляет 52,4% в России. За последние десять лет в России отмечается снижение заболеваемости раком лёгкого (-1,3% среднегодовой темп снижения заболеваемости). В Югре идёт

рост заболеваемости злокачественными новообразованиями лёгких – среднегодовой темп прироста +2,0%.

Ранняя выявляемость рака лёгкого в Югре остаётся низкой – 29,9, также как и в России – 26,4%. Количество больных, выявленных в IV стадии в Югре, остаётся очень высокой – 34,6%. Эта тенденция наблюдается и в целом по России – 40,0%. Стандартизованные показатели заболеваемости и смертности в Югре, выше, чем в Российской Федерации.

Продолжительность жизни, несмотря на наметившуюся положительную динамику в последнее десятилетие, даже после радикального хирургического лечения остаётся не высокой. Более пяти лет переживают только 33,4% больных.

До сих пор остаются дискуссионными объёмы оперативного вмешательства на лёгком и лимфатическом коллекторе. Одни исследователи считают, что медиастинальная лимфодиссекция требуется только при выявлении метастатического поражения лимфоузлов средостения. По предложению других требуется только «долеспецифическая» медиастинальная лимфодиссекция. По данным ряда исследователей «систематическая лимфодиссекция» должна выполняться по принципиальным соображениям. Не предложены научно обоснованные решения в пользу выполнения органосохраняющих комбинированных реконструктивно-пластических операций, которые не ухудшат радикализм операции и позволят добиться лучших или сопоставимых результатов лечения по сравнению с органосохраняющими операциями у больных НМРЛ.

До сих пор не определено место хирургического компонента в лечении мелкоклеточного рака лёгкого.

Всё вышесказанное подтверждает своевременность диссертационного исследования, цель которого - совершенствование тактики диагностики и хирургического лечения больных раком лёгкого на основе лучших онкологических практик в условиях практического здравоохранения.

Связь работы с планом соответствующих отраслей науки и народного хозяйства

Диссертационная работа Аксарина Алексея Александровича «Совершенствование диагностики и тактики хирургического лечения больных раком лёгкого (моноцентровое исследование)», выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ кафедры хирургических болезней Медицинского института в бюджетном учреждении высшего образования Ханты-Мансийского автономного округа – Югры «Сургутский государственный университет».

Научная новизна исследования и полученных результатов

В диссертационной работе на большом клиническом материале в результате комплексного исследования проблемы хирургического лечения рака лёгкого I – III стадии с учётом нового диагностического алгоритма, факторов прогноза А.А. Аксарин предложил дифференцированный подход к объёму хирургического вмешательства на лёгких и региональных лимфатических коллекторах средостения, что улучшило результаты лечения НМРЛ.

Впервые, в комплексе диагностических исследований показана определяющая роль компьютерной томографии в региональной модели с выделением популяции высокой группы риска для ранней диагностики.

Автором впервые изучено и доказано положительное влияние хирургического компонента в комплексном лечении мелкоклеточного рака лёгкого I – II стадии на отдалённые результаты.

Впервые предложен индивидуальный прогноз жизни больных НМРЛ при хирургическом лечении, который влияет на выбор терапевтической тактики.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Значимость результатов исследования подтверждаются получением новых знаний о проблеме рака лёгкого в Югре. В результате использования разработанных алгоритмов диагностики и хирургического лечения больных немелкоклеточным раком лёгкого I – III стадии улучшены непосредственные результаты лечения, увеличена общая и безрецидивная выживаемость.

Применение хирургического метода в комплексном лечении I – II стадии мелкоклеточного рака лёгкого позволило улучшить отдалённые результаты лечения и пересмотреть тактические подходы в лечении данной опухоли лёгкого.

Предложены комплексные меры первичной и вторичной профилактики. Начато скрининговое исследование (низкодозная спиральная компьютерная томография) в декретированных группах в Югре.

Результаты исследования могут быть использованы в профильных онкологических учреждениях экологически неблагополучных регионов, а также при составлении курсов лекций для студентов медицинских ВУЗов.

Личный вклад автора

Автором выполнен большой объём исследований по изучаемой проблематике. Все этапы исследования выполнены соискателем лично, от разработки концепции и методологии проводимой научной работы до поэтапной её реализации.

Клинический материал, включая истории болезни, данные клинико-лабораторных, морфологических исследований анализировался автором лично. Полученные результаты подвергались статистической обработке и научному анализу, что позволило автору сделать объективные выводы и дать практические рекомендации. Опубликованные научные работы подтверждают личное участие автора в выполнении исследования.

Исследования проведены на большом репрезентативном материале, включающем 781 больного: 740 больных немелкоклеточным раком лёгкого и 41 больного мелкоклеточным раком лёгкого. Чётко обозначены критерии включения и исключения пациентов при формировании основной и контрольной группы при исследовании 740 больных немелкоклеточным раком лёгкого. В диссертации выбраны большие (более десяти лет) сроки наблюдения за больными. При заборе материала для исследования стандартизированы условия получения и маркировки биоматериала.

Дизайн исследования, объекты изучения, факторы и их значимость, методы исследования представлены в иллюстрированных таблицах и рисунках. Количество пролеченных и исследованных больных вполне достаточно для получения репрезентативных данных. Использование контрольной группы позволило получить валидированные данные по различным вариантам оперативное вмешательства на лёгочной паренхиме и лимфатическом коллекторе.

Высокий уровень организации диссертационного исследования, репрезентативная выборка больных, чётко сформулированные актуальные задачи, современные и адекватные задачам методы исследования, позволили получить обоснованные результаты и сформировать содержательные выводы, практические ценные рекомендации. Положения, выносимые на защиту, вытекают из полученных результатов и отражают наиболее важные новые результаты, и их практический потенциал.

Рекомендации по использованию результатов работы и выводов диссертации

Исходя из многогранности диссертационного исследования, включающего в себя изучение диагностики и хирургического лечения различных гистологических опухолей лёгкого, выводы и основные положения работы могут быть успешно использованы как в практической работе

онкологических диспансеров (больниц), так и в учебном процессе кафедр фундаментальных и клинических наук. Материалы диссертации могут использоваться как информационная база для обучения студентов, ординаторов, аспирантов, а также врачей, проходящих курсы повышения квалификации.

Полученные результаты исследования внедрены в практическую деятельность онкологических учреждений Югры: БУ «Сургутская окружная клиническая больница», БУ «Окружная клиническая больница», БУ «Нижневартовский онкологический диспансер». Разработано и начато скрининговое исследование (низкодозная спиральная компьютерная томография) в декретированных группах в Югре.

Публикации

По результатам исследования автором опубликовано 27 работ, в том числе 15 научных статей в журналах, включённых в Перечень Университета/ Перечень ВАК Минобрнауки, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание учёной степени доктора наук; 8 статей в изданиях, индексируемых в международной базе Scopus, публикаций в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций – 4. Нет сведений о полученных патентах.

Диссертационная работа Аксарина А.А. построена по традиционному плану и состоит из введения, обзора литературы, 6 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы. Список литературы включает 425 источников, из которых 162 отечественных авторов и 263 зарубежных авторов. Работа иллюстрирована 59 таблицами и 50 рисунками. В целом диссертация логично выстроена, написана хорошим языком, с чёткими и ясными формулировками, все разделы исследования дополняют друг друга.

Во введении автором изложена актуальность проблемы, сформулированы цель и задачи исследования, определены научная новизна, научно-практическое значение, указаны методы и методология исследования, обоснована степень достоверности и апробация полученных результатов.

В первой главе представлен обзор литературы, в котором не только приводятся, но и критически оцениваются современные сведения, касающиеся, эпидемиологии, диагностики и хирургического лечения больных раком лёгкого. В обзоре отражено отсутствие эффективной скрининговой системы в диагностике рака лёгкого как в России, так и в отдельных регионах. Из обзора следует, что на сегодняшний день отсутствует единое мнение по ряду важных тактических вопросов лечения данной категории пациентов: особенно в объёме лимфодиссекции, способах закрытия бронха, тактике лечения несостоятельности швов бронха, месте бронхопластических операций и возможностях хирургического лечения МРЛ.

Глава написана хорошим языком, читается с интересом. Свидетельствует о глубоком понимании автором освещённых проблем.

Во второй главе представлена характеристика использованного в работе клинического материала и методов клинических исследований. Статистическую обработку всего массива данных проводили с помощью современных программ.

В третьей главе изучен диагностический алгоритм, применяемый в регионе при диагностике рака лёгкого. Подробно оценены специфичность и чувствительность каждого метода диагностики. Подробно оценена роль компьютерной томографии в диагностике и стадировании рака лёгкого. Высоко оценена способность КТ в диагностике первичной опухоли. Чувствительность КТ в диагностике рака лёгкого составила 94,0%. Отмечена не высокая точность КТ в оценке состояния лимфоузлов, составляющая 64,4%, указывающая на необходимость исследования состояния лимфоузлов другими методами. Отмечено, что только использование комплексного обследования

больного с опухолью лёгкого может с большой вероятностью определить стадию заболевания и выбрать верную тактику лечения пациента. Особенно это важно при планировании хирургического лечения.

Четвёртая глава основополагающая и посвящена хирургическому лечению больных немелкоклеточным раком лёгкого. Автором на большом клиническом материале (740 больных НМРЛ) показано, что систематическая лимфодиссекция является обязательным объёмом радикального лечения немелкоклеточного рака лёгкого. Данный объём хирургического лечения статистически значительно улучшает отдалённые результаты лечения, не увеличивая частоту послеоперационных осложнений. Десятилетняя общая выживаемость у больных с систематической лимфодиссекцией (основная группа) составила 49,2%, в то время как у больных контрольной группы она составила 35,0% ($p < 0,001$). Отмечено существенное снижение локорегиональных рецидивов у больных с обязательной СЛД.

Изучение долеспецифического метастазирования при НМРЛ показало, что вне зависимости от расположения первичной опухоли могут быть поражены любые группы ипсилатеральных средостенных лимфоузлов, в том числе «прыжковыми» метастазами, что также подтверждает необходимость обязательной СЛД.

Выполнение органосохраняющих операций (лоб-, билобэктомий) статистически значительно улучшали отдалённые результаты лечения больных.

Определены показания к органосохраняющим бронхопластическим операциям, которые по сравнению с пневмонэктомиями увеличивали десятилетнюю общую выживаемость с 31,9% до 36,2%. Показанием для органосохраняющих, бронхопластических операций являлись опухоли устья долевого бронха или опухоли, распространяющиеся по главному бронху на устье долевого бронха с соседней доли. У всех пациентов, которым были выполнены бронхопластические органосохраняющие операции, было произведено удаление долевых лимфоузлов (12 группа) остающейся доли

лёгкого. В случае отсутствия метастатического поражения данной группы лимфоузлов выполнялась лоб-билобэктомия с бронхопластикой.

В пятой главе проанализированы результаты хирургического лечения мелкоклеточного рака лёгкого. Показаны хорошие результаты хирургического лечения МРЛ в I и II стадию, которое должно включать хирургический метод в объёме лоб- или пневмонэктомии с СЛД, с обязательной адьювантной химиотерапией. Десятилетняя ОВ в I стадию составила 62,5%, во II стадию составила 41,7%.

В шестой главе проведен анализ послеоперационных осложнений, летальность и тактика лечения при развитии хирургических осложнений. Различные послеоперационные осложнения зарегистрированы у 128 (16,4%) пациентов. Общее число осложнений, нередко сочетанных, составило 153. Из них 51,6% было «хирургических» и 48,4% «терапевтических». Такое разделение обосновано. Особое место уделено несостоятельности швов бронха, которое развилось у 37 (4,7%) пациентов. Отмечено, что лимфодиссекция не повлияла на частоту несостоятельности швов бронха. При использовании ручных способов закрытия бронха произошла одна несостоятельность (0,7%). При использовании способов с использованием аппарата УБ (ушиватель бронха) выявлено две несостоятельности (1,9%). Использование способа закрытия бронха механическими аппаратами типа УО принесло наибольшее количество осложнений – 34 (6,4%). Автором рекомендовано использование ручных методов и способа с использованием аппарата УБ с целью уменьшения данного осложнения.

В седьмой главе проведен многофакторный анализ прогноза хирургического лечения больных НМРЛ. На основании статистически значимых факторов прогноза, полученных в многофакторном анализе, предложен индивидуальный прогноз жизни больных НМРЛ при хирургическом лечении, который влияет на выбор терапевтической тактики. Может быть выделена группа риска прогрессирования заболевания.

В заключении автор излагает основные положения и резюмирует результаты своего исследования, как в целом, так и по отдельным позициям.

Сформулированные выводы отражают содержание работы, соответствуют цели и задачам исследования, в полной мере отражая результаты проделанного научного поиска.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

К достоинствам работы следует отнести методичное, последовательное, логичное и научно-обоснованное изложение материала, качественное проведение статистического анализа, наглядную демонстрацию полученных результатов в таблицах и рисунках. Принципиальных замечаний по сути работы нет.

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Аксарина Алексея Александровича на тему «Совершенствование диагностики и тактики хирургического лечения больных раком лёгкого (моноцентровое исследование)» на соискание учёной степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.6 – онкология, лучевая терапия является научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований разработаны теоретические положения, совокупность которых можно квалифицировать как научное достижение посвященное решению крупной научной проблемы, имеющей важное народнохозяйственное значение.

По актуальности, степени научной новизны, теоретической и практической значимости, диссертационная работа соответствует требованиям п. 15 Положения о присуждении учёных степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации

(Сеченовский Университет), утверждённого приказом ректора от 31.01.2020 г. №0094/Р, предъявляемым к докторским диссертациям, а её автор Аксарин Алексей Александрович заслуживает присуждения учёной степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.6 – онкология, лучевая терапия.

Отзыв обсуждён и одобрен на заседании отделения торакальной онкологии Научно-исследовательского института онкологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» (протокол №5 от 05 июля 2022г.)


Заведующий отделением торакальной онкологии
НИИ онкологии Томского НИМЦ
доктор медицинских наук, профессор

С.А. Тузиков

Подпись доктора медицинских наук, профессора
Тузикова Сергея Александровича
«ЗАВЕРЯЮ»

Ученый секретарь Томского НИМЦ
к.б.н.



 Хитринская И.Ю.

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»
(Томский НИМЦ)

Адрес: Россия, 634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5.

Тел.: +7(3822)51-10-39, факс: (3822)28-26-76

E-mail: onco@tnimc.ru

Сайт: <https://www.tnimc.ru>