

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОПОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора Яблонского Петра Казимировича
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

Актуальность темы представленной диссертации на соискание степени доктора медицинских наук не вызывает сомнения и обусловлена потребностью в обеспечении высокого качества жизни больных после хирургических вмешательств по поводу онкологических заболеваний органов грудной полости. Несмотря на более чем тридцатилетнюю историю современной миниинвазивной торакальной хирургии в хирургии рака легкого до сих пор продолжаются споры относительно их совместимости с известными принципами онкохирургии. Более того, до сих пор не определен оптимальный способ оперирования. Сторонники однопортового доступа твердят о возможностях выполнения любого объема при раке легкого, энтузиасты двухпортового доступа считают неоправданным испытывать известные эргономические трудности и дискомфорт при однопортовой хирургии, тогда как сторонники многопортовой хирургии апеллируют к удобной двуручной работе на легком. Примечательно, что все они в один голос выступают против робот-ассистированной хирургии, аргументируя свою точку зрения дороговизной оборудования, необходимостью наложения 4-5 портов и т.д. При этом мало кто из авторов уделил достаточное внимание анализу последовательности технических приемов, разработке алгоритмов и структуризации хода операции, равно как и стандартизации методики торакоскопической медиастинальной лимфодиссекции. По этой причине попытка автора разработать не только оригинальный способ оперирования, но и внедрить в практику лучшие из доступных и апробированных методик

предоперационного планирования миниинвазивных операций, выполнения основных хирургических приемов с соблюдением онкологических принципов, периоперационного ведения больных с локализованными и местнораспространенными формами немелкоклеточного рака легкого заслуживает и внимания, и поощрения.

Все это и определяет актуальность диссертационного исследования Павла Вячеславовича Кононца.

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

Целью исследования явилось совершенствование хирургического лечения больных локализованным и местнораспространённым раком лёгкого путем разработки и внедрения оригинальных эндовидеохирургических органосохраняющих методик, основанных на онкологически адекватной и анатомически обоснованной методологии. Задачи исследования определены соответственно поставленной цели, направлены на ее реализацию и замечаний не вызывают.

По объему и детализированности исследования работа заслуживает высокой оценки. Учитывая большой материал исследования, выполненный самим автором диссертации, тщательное изучение отдаленных результатов выполненных операций, адекватный математический анализ полученных данных, можно утверждать, что основные положения диссертации являются обоснованными и доказанными. Выводы представляются несколько перегруженными, что обусловлено необходимостью аргументации представленных тезисов, но соответствуют поставленным задачам и подтверждаются полученными результатами. Практические рекомендации диссертационной работы обоснованы, безусловно имеют научное и большое практическое значение.

Достоверность и новизна исследования, полученных результатов

Достоверность исследования подтверждается авторитетом учреждений, в которых выполнялись операции, составившие группы сравнения представленного исследования, профессиональным авторитетом самого соискателя, который является признанным экспертом-торакальным хирургом – участником всех значимых конференций и конгрессов по торакальной хирургии не только в нашей стране, но и за рубежом, тщательной проработкой всех деталей, характеризующих изучаемые когорты больных и огромным клиническим материалом насчитывающим 955 операций, выполненных тремя различными хирургическими доступами.

Новизна проведенного автором исследования заключается в том, что впервые в России на большом клиническом материале применена общая адаптивная методика 3-D реконструкции диагностических изображений МСКТ-АГ в качестве информационной поддержки хирурга, методика формирования мультипортового доступа для выполнения полностью торакоскопических операций любого объема, методика моноблочной торакоскопической систематической ипсилатеральной медиастинальной лимфодиссекции. Отдельно следует отметить раздел, посвященный результатам сопоставления дооперационной 3D реконструкции элементов корня легкого с интраоперационными находками. 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, выполненных через пяти-портовый доступ, при локализованном и местнораспространённом НМРЛ. В результате показаны достоинства и недостатки каждого из методов, доказаны преимущества малоинвазивных методик перед «открытыми» вмешательствами, а также полностью торакоскопических операций перед видеоассистированными. Научная

новизна представленной работы подтверждена публикациями в рецензируемых журналах, включенных в перечень изданий, рекомендованных ВАК при Минобрнауки РФ, а также индексируемых в Scopus. Материалы диссертации доложены и обсуждены на многочисленных научных конференциях и симпозиумах различного уровня.

Значимость для науки и практики полученных результатов

Значимость для науки заключается в получении важных результатов анализа непосредственных и отдалённых результатов хирургического и комбинированного лечения больных локализованным и местнораспространенным НМРЛ на большом объеме репрезентативного клинического материала. Оригинальная методология сочетания дооперационного обследования и выполнения торакоскопических анатомических резекций лёгких в объёме лоб-, билоб- и сегментэктомий определяет практическое значение диссертации. Также большое практическое значение для врачей онкологов, торакальных хирургов имеют главы диссертации с подробным описанием анатомических вариантов строения элементов корня легкого на примере сопоставления реконструкций компьютерных томограмм и интраоперационных данных, а также иллюстративный материал, посвященный оперативной анатомии внутригрудных лимфатических узлов и выполнению лимфаденэктомии. Полученные результаты несомненно позволят повысить эффективность и безопасность хирургического этапа лечения больных НМРЛ с использованием многопортовой техники оперирования и не только. Практические рекомендации носят прикладной характер и могут быть рекомендованы для внедрения в работу различных онкологических учреждений нашей страны.

Соответствие диссертации паспорту специальностей

Научные положения диссертации соответствуют паспорту специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия в области дальнейшего развития оперативных приемов с использованием всех достижений

анестезиологии, реаниматологии и хирургии, направленных на лечение онкологических заболеваний; а также паспорту специальности 3.1.9. Хирургия в области экспериментальной и клинической разработки методов лечения хирургических болезней и их внедрения в клиническую практику, а также экспериментальной и клинической разработки современных высокотехнологичных методов хирургического лечения, в том числе эндоскопических и роботических.

Полнота освещения результатов диссертации в печати

Результаты диссертации освещены на разнообразных отечественных и международных конференциях: Российских онкологических конгрессах; Съезде общества эндоскопических хирургов России, Международных конгрессах “Актуальные направления современной кардиоторакальной хирургии”, Международной междисциплинарной конференции “Рак лёгкого”; Ассамблеях “Здоровье Москвы; Научно-практической конференции с международным участием “Реконструктивно-пластические и органосохраняющие операции в онкологии”; Международных Петербургских онкологических форумах “Белые ночи”; Международных междисциплинарных конференциях RUSSCO “Немелкоклеточный рак лёгкого”; Научно-практической юбилейной конференции “60 лет на онкологической службе – прошлое, настоящее и будущее”; I Национальном онко-пульмонологическом конгрессе с международным участием; Всероссийском онкологическом конгрессе “Крымский прибой” в рамках V специализированной выставки “Здравоохранение. Крым 2020”; IV ежегодной международной online-конференции “Современные аспекты диагностики и лечения опухолей основных локализаций”; Конференции с международным участием “Эра новых возможностей лечения больных локализованным и местнораспространённым раком лёгкого”; Конференции “Актуальные вопросы диагностики и лечения рака лёгкого”; Армянском онкологическом конгрессе; Всероссийской научно-практической конференции с

международным участием “Торакальная хирургия в постковидный период”; Международных форумах “Инновационная онкология”; 30-м собрании Всемирного общества сердечно-сосудистых и торакальных хирургов и других.

Материалы диссертации полностью отражены в автореферате и опубликованных научных работах. По теме диссертации опубликовано 22 печатных работы, в том числе научных статей, отражающих основные результаты диссертации – 13, из них: в изданиях из Перечня Университета / Перечня ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание учёной степени доктора медицинских наук – 8 статей, в журналах, включенных в международные базы: Scopus – 4 статьи, Web of Science – 1 статья, в иных изданиях – 8 статей, патент на изобретение – 1.

Оформление и содержание работы

Диссертация изложена на 618 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, 5 глав 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. Положения, выносимые на защиту раскрыты в главах исследования, практические рекомендации логически вытекают из материалов исследования, выводы соответствуют задачам исследования.

Монографический стиль изложения материала не является самым удобным для ознакомления с научным трудом и сильно удлинняет процесс работы над отзывом. Ссылаясь, на избранный стиль оформления, автор разместил различные части обзора литературы, да и традиционной главы «материалы и методы исследования» в других главах диссертации, что допустимо, но растворило собственный огромный материал. Однако, это замечание, полагаю, следует считать несущественным!

Во введении диссертационного исследования отражены актуальность темы избранного исследования, сформулированы его цели и задачи, показана научная новизна и практическая значимость работы, представлены основные положения, выносимые на защиту.

Первая глава содержит обзор данных литературы о современном состоянии и перспективах развития малоинвазивной хирургии рака лёгкого. Освещены вопросы эволюции торакоскопического доступа, в общем, и в лечении больных со злокачественными новообразованиями легких, в частности. Отдельное место уделено анализу опубликованных данных о роли МСКТ и 3D-реконструкции в качестве основы планирования торакальных операций, особенностям анестезиологического сопровождения, ошибкам и осложнениям в хирургии рака лёгкого.

Вторая глава традиционно посвящена материалам и методам исследования. В ней представлена характеристика клинического материала, лишь в его части, объединяющей клинические наблюдения разновекторных 3-й (Моноблочная систематическая ипсилатеральная лимфодиссекция), 4-й (Торакоскопические анатомические сегментэктомии при локализованном немелкоклеточном раке лёгкого) и 5-й (Торакоскопические лоб- и билобэктомии) главах работы.

При этом большая часть материала, которая обычно относится к материалам и методам исследования, помещена в соответствующие узконаправленные главы по разделам диссертации в связи с «монографическим» форматом изложения. Излишне подробно, на мой взгляд, описан известный инструментарий для выполнения торакоскопических резекций легких, применяемый на протяжении последних лет. При этом, несомненным достижением автора является разработка оригинальной методики формирования мультипортового доступа для выполнения торакоскопических анатомических резекций лёгких при раке и методики 3D-реконструкции диагностических МСКТ-АГ изображений. Методика формирования доступа описана и подробно иллюстрирована для операций на

левом и правом лёгком. В завершении главы автор описал применяемые методики анестезиологического обеспечения, что является логичным.

Третья глава в значительной мере является продолжением второй и посвящена всестороннему описанию и изучению моноблочной систематической ипсилатеральной медиастиальной лимфодиссекции (СИМЛ). Помимо подробного описания топографии средостения глава содержит хорошо иллюстрированный материал по топографии внутригрудных лимфатических узлов и закономерностям лимфооттока от различных анатомических зон легкого. Алгоритм выполнения СИМЛ и поэтапная методика выполнения описана достаточно подробно.

Четвертая глава содержит обширный обзор литературы по торакоскопическим анатомическим сегментэктомиям при локализованном немелкоклеточном раке лёгкого, а также разделы, посвященные технике выполнения, анализу непосредственных и отдаленных результатов операций. Однако, несмотря на убедительную технику операций, богато иллюстрированную в главе, необходимо обсудить в процессе дискуссии ряд вопросов.

При сравнении характеристик анализируемых групп больных, оперированных открытым, VATS и торакоскопическим доступами, показано, что средний размер опухоли по данным МСКТ значительно отличался между группами, а распределение торакоскопических анатомических сегментарных резекций лёгких по частоте, виду и объёму операции в группах сравнительного анализа сегментэктомий также было неодинаковым. Каково мнение автора по поводу роли этих параметров при анализе непосредственных и отдаленных результатов сегментэктомий у больных раком легкого? Длительность стояния дренажей в группе «FULL TS» была статистически значимо меньше, в сравнении с такими же показателями в группах «VATS» и «OPEN». При этом частота плевральных осложнений в соответствии с данными, представленными в таблице 30 между группами не отличалась. Чем объясняется меньшее время дренирования в группе «FULL TS»? Каковы критерии удаления плевральных

дренажей? Чем объясняется меньшая длительность применения наркотических анальгетиков в группе «FULL TS»?

Радикальность хирургического вмешательства и объем лимфаденэктомии был сопоставимым во всех группах сегментэктомий. На основании сравнения общей и безрецидивной выживаемости сделано заключение о сопоставимой онкологической адекватности операций сегмент- и лобэктомий при ЗНО легких. Насколько сопоставимы были группы пациентов, включенных в этот анализ по локализации опухоли, стадии, коморбидности и другим характеристикам?

Пятая глава посвящена торакоскопическим лоб- и билобэктомиям при локализованном и местнораспространённом немелкоклеточном раке лёгкого. В обзорной части главы автор подробно описывает достижения современных хирургических техник выполнения лоб- и билобэктомий от мультипортовой торакокопии до однопортовых, субкисфоидальных и робот-ассистированных операций. Акценты расставлены с учетом опубликованных результатов рандомизированных исследований и мета-анализов. Как и остальные разделы, техника операций подробно иллюстрирована. Особое внимание автором уделено описанию методик «Fissure First» и «Fissure Last». Главу завершает анализ непосредственных и отдаленных результатов «FULL TS», «VATS» и «OPEN» лоб- и билобэктомий.

При анализе сравниваемых групп отмечается неравноценное распределение пациентов в группы различных хирургических доступов. Сравнимые группы были несопоставимы по полу и сопутствующей патологии – на открытые операции отбирались более коморбидные пациенты. Средний размер опухолей у больных группы «OPEN» был больше по сравнению с опухолями у больных других групп. Распределение больных по стадиям, по N-статусу и гистологическому типу опухоли также значимо отличалось в анализируемых группах.

Как и в группе сегментэктомий, при анализе результатов лоб- билобэктомий статистически значимые различия между группами «FULL TS» и «OPEN» по длительности сброса воздуха не выявлены ($p=0,41$). При этом

длительность дренирования плевральной полости у пациентов группы «FULL TS» была статистически значимо меньше (в среднем 2,6 дня), чем у пациентов групп «VATS» и «OPEN» ($p=0,0002$ и $p<0,0001$, соответственно). Чем можно объяснить выявленные различия?

При анализе отдалённых результатов лечения всех пациентов со II стадией НМРЛ получены статистически значимые различия в общей 3-х и 5-ти летней выживаемости между основной группой («FULL TS») и группами сравнения («VATS» и «OPEN»), $p=0,0306$. С чем связаны выявленные различия: с технологией или различиями в группах?

При анализе отдаленных результатов операций у больных со IIВ стадией НМКРЛ отмечено существенное расхождение кривых выживаемости пациентов основной («FULL TS») группы и групп сравнения («VATS» и «OPEN»): различия носят статистически значимый характер при анализе как общей ($p=0,0015$), так и безрецидивной ($p=0,0324$) выживаемости. Выявленную закономерность автор объясняет большей тщательностью выполнения корневой, междолевой и долевой лимфодиссекции (группы лимфатических узлов 10, 11s, 11i и 12) у пациентов основной группы сравнительного анализа «FULL TS». С чем связана большая тщательность выполнения корневой, междолевой и долевой лимфодиссекции и какими объективными данными подтверждается вывод о ее необходимости?

Заключение содержит критическую оценку основных выводов диссертации. Выводы исследования и практические рекомендации, соответствуют поставленным целям и задачам, логически вытекают из результатов исследований.

Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

В автореферате кратко изложено содержание основных положений диссертации, выводы и практические рекомендации. Объем, содержание и структура автореферата соответствует диссертации и требованиям ВАК.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Достоинством работы является детальная разработка, описание и практическое применение оригинального многопортового торакоскопического доступа для полностью торакоскопических анатомических резекций легких различного объема, способствующего достоверному уменьшению интенсивности послеоперационной боли и длительности пребывания больного в стационаре. При этом, в чем заключается принципиальное отличие авторского многопортового доступа от доступа, предложенного Dominique Gossot и подробно описанного в 2018 году в монографии Gossot, D. Atlas of Endoscopic Major Pulmonary Resections / D. Gossot, 2nd ed., Springer Cham, 2018. – 202 p. уяснить не удалось.

Кононцом П.В. подробно иллюстрированы и изложены, зачастую избыточно, анатомо-топографические аспекты выполнения операций, технические и технологические условия, необходимые для качественного воспроизведения авторской методики как на этапе планирования операции, так и интраоперационно. Методика выполнения и приведенные примеры дооперационного 3D моделирование анатомии элементов корня легкого выглядят очень убедительно. В первом выводе диссертационного исследования утверждается, что 3D-реконструкция индивидуальных диагностических МСКТ-АГ изображений позволяет с абсолютной (100%) точностью идентифицировать особенности анатомического строения артерий и вен корня легкого. Однако вопрос, требующий пояснения - как объективно изменились результаты малоинвазивных резекций легких после внедрения в практику отработанной методики трехмерных моделей легкого?

Были ли в Вашей практике случаи, когда интраоперационная ревизия позволяла выявить мелкие ветви легочной артерии, не визуализируемые по данным МСКТ-АГ? В чем основные отличия методики 3D реконструкции, которую внедрил автор в отличие от существующих?

Несмотря на подробное описание отбора пациентов и предоперационной подготовки – практически полностью опущена тема дооперационного стадирования злокачественных новообразований легких по дескриптору N. При этом по результатам проведенного исследования значимые преимущества предложенных оригинальных методик проявились при оценке выживаемости больных в случаях pN+ (поражения лимфатических узлов корня лёгкого или средостения). В ходе дискуссии хотелось бы прояснить позицию автора по вопросу N-стадирования больных с ЗНО легких, а также алгоритмы инвазивного и/или неинвазивного N-стадирования, которые применялись (либо не применялись) у пациентов, включенных в исследование? Влияет ли на выживаемость больных НМРЛ с поражением лимфатических узлов корня легкого или средостения проведение неoadъвантной терапии?

Изучение послеоперационной боли принципиально возможно с помощью различных систем регистрации ее интенсивности и косвенно с помощью анализа потребляемых анальгетиков. Последний – зависит от индивидуальных и конституциональных особенностей пациента и от внутренних протоколов обезболивания, которые подвержены изменениям. Чем обоснован выбор косвенного метода оценки болевого синдрома? Чем по Вашему мнению обусловлено достоверное уменьшение интенсивности послеоперационной боли при использовании мультипортовой технологии, подразумевающей 5 разрезов различной длины в межреберьях, в сравнении в видеоассистированной двухпортовой торакоскопической методикой?

Особенного внимания заслуживает разработка автором оригинальной методики торакоскопической систематической ипсилатеральной медиастиальной лимфодиссекции, основанной на базовых требованиях онкологической адекватности операции. Большой объем проведенных хирургических вмешательств свидетельствует о возможности и воспроизводимости методики.

При сравнении групп полностью торакоскопических сегментарных резекций «FULL TS», открытых торакотомных «OPEN» и видеоассистированных «VATS» автор сам указывает на тот факт, что в группе «VATS» выявлены значимо худшие показатели 3-х летней безрецидивной выживаемости в связи с недостаточной полной лимфодиссекции на исторических этапах становления технологии. Исключается ли влияние других факторов на достоверные различия 3 и 5 летней общей и безрецидивной выживаемости у больных после лобэктомий по поводу IIВ стадии НМРЛ?

К недостаткам проведенного исследования следует отнести ретроспективный характер исследования, который не исключает влияния на результаты лечения различных факторов, помимо хирургического доступа; в диссертации недостаточно полно обсуждены такие актуальные вопросы современной торакальной онкологии, как объем дооперационного стадирования.

Есть и ряд принципиальных вопросов. В положении, выносимом на защиту №4 автор указал, что создание по отработанной методике трёхмерных моделей лёгкого, ... должно, «по мере развития технологической базы специализированных онкологических учреждений, стать обязательным инструментом информационной поддержки хирурга на этапе планирования вида, объёма и содержания операции, как один из факторов, способствующих достижению онкологической адекватности вмешательства и обеспечению, наряду с мастерством хирурга, хирургической безопасности для пациента.» Какие результаты проведенного исследования доказывают лучшую онкологическую адекватность хирургического вмешательства в группе больных, которым выполнялось построение трёхмерных моделей лёгкого?

В положении, выносимом на защиту №5 автор указал, что, систематическая ипсилатеральная медиастинальная лимфодиссекция (СИМЛ), независимо от вида использованной техники оперирования, должна

рассматриваться в качестве обязательного компонента операции на лёгком у пациентов с локализованными и местнораспространёнными формами НМРЛ и выполняться на первом этапе, предваряя резекционный этап операции. Какие результаты проведенного исследования доказывают необходимость выполнения лимфодиссекции на первом этапе хирургического вмешательства?

Чем отличается разработанная автором техника СИМЛ от общеизвестной техники лимфаденэктомии?

Указанные выше недочеты и многочисленные вопросы ни в коей мере не умаляют общего положительного впечатления от диссертационного исследования и, вероятно, будут прояснены диссертантом в ответном слове.

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 является научно-квалификационной работой, в которой, на основании выполненных автором исследований, изложены новые научно обоснованные технологические решения, внедрение которых вносит значительный вклад в развитие страны, 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 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
директор ФГБУ «Санкт-Петербургский
научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
191036, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург,
Лиговский пр., д.2-4
<https://spbniif.ru>; тел.+7(812)775-75-50 доб. 5556

Яблонский Петр Казимирович



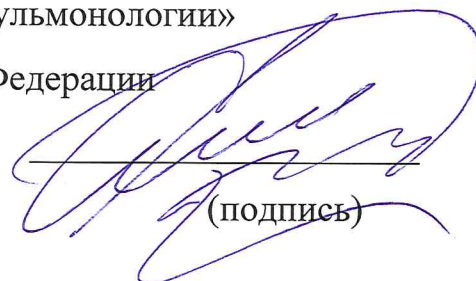
(подпись)

Подпись доктора медицинских наук, профессора П.К. Яблонского
«УДОСТОВЕРЯЮ»,

Ученый секретарь ФГБУ «Санкт-Петербургский
научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Муравьев Александр Николаевич

29.11.2022.



(подпись)