

## ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора Полоцкого Бориса Евсеевича на диссертационную работу Дадыева Ислама Артуровича на тему «Пневмонэктомия с резекцией бифуркации трахеи у больных немелкоклеточным раком легкого. Показания, непосредственные и отдаленные результаты», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология.

### Актуальность темы исследования

Больные местно-распространенным немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) с поражением проксимальных отделов главных бронхов и бифуркации трахеи исторически составляют особую группу для онкоторакальных хирургов. Близость анатомических структур средостения, особенности и сложности анестезиологического и хирургических пособий ограничивают показания для проведения оперативных вмешательств в этой области, но радикально выполненные операции повышают общую 5-летнюю выживаемость до 30-50%, и это несомненно обосновывает подобные манипуляции.

В тоже время, взгляды на решение этой проблемы неоднозначны: ряд авторов считает, что, несмотря на высокий уровень осложнений и летальности, пульмонэктомия с резекцией бифуркации трахеи, оправдана и в ближайшем будущем останется ведущим методом увеличения продолжительности жизни пациентов. Другие предпочитают использовать, альтернативную самостоятельную химиолучевую терапию ввиду лучшего качества жизни пациентов, при схожих результатах общей выживаемости.

Особенно остро данный вопрос стоит для пациентов с метастазами в лимфатических узлах средостения, что значительно уменьшает продолжительность их жизни.

Ответ на вопрос при каком уровне поражения лимфоузлов необходимо проводить консервативную терапию, а кого необходимо оперировать неоднозначен. Опубликованные в литературе данные весьма разнятся.

С одной стороны, консервативные методы лечения не позволяют достичь таких результатов, как в комбинации с хирургией. С другой, отсутствуют четкие критерии отбора пациентов к хирургическому этапу лечения. Вместе с тем, проведение индукционной терапии перед резекцией и реконструкцией трахеи значительно увеличивает количество интра- и послеоперационных осложнений, повышает частоту несостоятельности анастомоза.

Следует еще раз отметить, что совокупные сложности оперирования (лечения) этих пациентов ограничивает незначительный поток операбельных и резектабельных больных в отдельных, даже специализированных, клиниках. Во многом это определяет медленно накапливающееся число клинических наблюдений в течении длительного периода. В тоже время,

это происходит на фоне роста обобщенного развития хирургии и индивидуальной квалификации хирургов, анестезиологии, послеоперационного лечения этих больных, а также совершенствование противоопухолевых консервативных методов лечения. Все это позволяет увидеть эволюцию наших взглядов и определяет перманентную необходимость оценки и систематизации методологических аспектов, совершенствования на её основе эффективного подхода в лечении немелкоклеточного рака легкого с поражением бифуркации трахеи.

Всё вышесказанное позволяет считать, что представленное диссертационное исследование Дадыева И.А. «Пневмонэктомия с резекцией бифуркации трахеи у больных немелкоклеточным раком легкого. Показания, непосредственные и отдаленные результаты», является актуальным и своевременным.

### **Оценка содержания работы**

Работа основана на результатах ретроспективного исследования, проведенного в ФБГУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России в период с 1987-2016 гг., включившего 65 больных НМРЛ с опухолевым поражением бифуркации трахеи, которым была выполнена пульмонэктомия с резекцией карины в составе комбинированного лечения либо в самостоятельном режиме (основная группа). А также 30 аналогичных пациентов, которым проводилась альтернативная самостоятельная химиолучевая терапия (контрольная группа).

Диссертационная работа построена по традиционной схеме, изложена на 124 листах машинописного текста, состоит из введения, 4 глав, заключения, выводов. Указатель литературы включает 228 источника: 39 отечественных и 189 зарубежных. Текст иллюстрирован 18 рисунками и 18 таблицами.

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

В **главе 1** представлен подробный обзор литературы, в котором не только приводятся, но и критически оцениваются современные сведения, касающиеся диагностики и лечения больных НМРЛ с опухолевым поражением бифуркации трахеи. Из обзора следует, что на сегодняшний день отсутствует единое мнение по ряду важных тактических вопросов лечения данной категории пациентов. Наиболее важны из них вопросы клинических, зачастую нетипичных, проявлений; современных возможностей диагностики поражения внутригрудных лимфатических коллекторов средостения, определение факторов риска развития осложнений в послеоперационном периоде, взгляды на роль индукционной терапии, у пациентов с поражением лимфатических узлов порядка N2. Способы формирования трахеобронхиального анастомоза,

наиболее частые осложнения и пути их профилактики. Справедливо подчеркивается, что основными условиями, определяющими возможность проведения хирургического лечения, помимо функциональной переносимости операции и квалификации хирургов, является опыт и оснащение анестезиологов и реаниматологов. Поэтому подобные операции необходимо проводить в специализированных центрах, имеющих большой опыт. Автор использует в обзоре литературы сведения не только последних лет, но и более ранние источники, что позволяет проследить эволюцию взглядов, сформировать и обосновать современные позиции в этом вопросе. Естественно, что автор приводит данные литературы по модификациям трахеобронхиальных анастомозов, так как они давно описаны и хорошо известны, справедливо отмечая, что существуют лишь единичные работы по сравнению надежности различных методик формирования соустья и отсутствуют достоверные различия в частоте несостоятельности шва. Это, на мой взгляд, еще раз подчеркивает тезис о решающей роли индивидуальных возможностей хирурга в успехе этих операций.

Глава написана хорошим языком, читается с интересом. Свидетельствует о глубоком понимании автором этой проблемы.

В **главе 2** материалы и методы автор отмечает, что за анализируемый период в ФГБУ «НМИЦ онкологии им Н.Н. Блохина» Минздрава России (с 1987 по 2016 годы) больные, включенные в исследование (95 чел.) были разделены на две группы: основная – получившие хирургический компонент, в составе комбинированного либо самостоятельного вариантов лечения (n-65); контрольная группа (n-30) – пациенты после консервативного лечения.

Для сравнения непосредственных и отдаленных результатов хирургического лечения, автор разделил основную группу на две подгруппы в зависимости от варианта резекции бифуркации трахеи и формирования анастомоза (циркулярная резекция и клиновидная+краевая резекции). Группы не имели значимых отличий по полу, возрасту, распространенности опухоли (TNM) и стадии, сопутствующим заболеваниям, локализации, гистологическому строению и степени дифференцировки опухоли, объему медиастинальной лимфодиссекции, степени радикальности операции. Представлены соответствующие таблицы, из которых явствует насколько автор скрупулезно подошел к формированию контрольной группы, что подтверждено статистически (ни по одному сравнению нет статистически значимых различий) и это справедливо позволило автору корректно их сравнивать. Автор использовал общепринятые методы уточняющей диагностики, что особенно важно для принятия ответственного решения о возможности хирургического лечения. Для определения функциональных резервов и рисков возникновения возможных осложнений использовались шкалы ASA и ECOG, и при необходимости предоперационная подготовка.

В разделе 2.1 автор подробно описывает особенности анестезиологического пособия: методологию обезболивания, вентиляции и оксигенации, запатентованной в ФГБУ «НМИЦ онкологии им Н.Н. Блохина» Минздрава России, при данных манипуляциях. Справедливо отмечает, что стратегией проведения анестезии при торакальных операциях в целом и резекции бифуркации трахеи в особенности, является нацеленность на раннюю активизацию, перевод на самостоятельное дыхание, активную профилактику повреждения здорового легкого. Описание хода и техники операции (раздел 2.2) сосредоточено прежде всего на выполнении правосторонней пульмонэктомии с мобилизацией, медиастинальной лимфодиссекцией, резекцией бифуркации трахеи и формированием трахео-бронхиального анастомоза по принятой в клинике методике (по М.И. Давыдову), как наиболее частого хирургического вмешательства в основной группе больных. Надо сказать, что этот анастомоз универсален и позволяет формировать соустье и при несовпадении размеров сшиваемых концов бронхиального дерева. Описан метод хирургической профилактики несостоятельности анастомоза, применяемый в клинике.

Этот раздел иллюстрирован интраоперационными фотографиями, они органично вписываются в повествование, соответствуют логике автора и его стремлению шире применять онкологически адекватные операции у пациентов.

Раздел 2.3 этой главы посвящен общей характеристике клинических наблюдений. В тексте и таблицах (их 6) автор подробно описывает и корректно сравнивает группы наблюдений по множеству различных клинических характеристик и отмечает, что статистической разницы, в том числе по характеристике опухолевого процесса, в сравниваемых группах не выявлено. Статистическую обработку всего массива данных проводили с помощью современной программы.

Принципиальных замечаний по этой главе нет, на стилистические погрешности указано автору.

В **Главе 3** автор описывает и анализирует результаты лечения 65 пациентов после хирургических вмешательств по поводу местно-распространенного НМРЛ, оценивая результаты по продолжительности операции, времени проведения ВЧ ИВЛ, объему кровопотери, времени до экстубации, длительности реанимационного и всего послеоперационного периода, частоте терапевтических и хирургических осложнений, показателю послеоперационной летальности. (Таблицы 12,13,14). А также пациентов (30) после консервативного лечения.

Автором показано, что выполнение пульмонэктомии с циркулярной резекцией бифуркации трахеи не увеличивает время операции в сравнении с выполнением операции меньшего объема – краевой и клиновидной резекции, но при выполнении циркулярной резекцией увеличивается средний объем кровопотери, длительность пребывания в отделении реанимации

и повышает среднее количество койко-дней проведенных после операции. Однако прогресс в хирургической технике и обеспечении анестезиологического пособия позволяют нивелировать данную разницу, что видно при анализе более поздних оперативных вмешательств, после 1998 года в анализируемых группах не было статистической разницы в среднем объеме кровопотери и среднем пребывании в стационаре.

Все послеоперационные осложнения разделены на терапевтические и хирургические. Такое деление справедливо позволяет с большей требовательностью отнестись к «хирургической составляющей» лечения. Изучение структуры этих осложнений не выявило статистических различий в подгруппах основной группы.

То же самое касается и «терапевтических осложнений» в целом они развились у 18-ти (27,7%) больных - в цифровом выражении количество их отличалось при различном объеме операции, но статистического различия не отмечено - с акцентом на более частое возникновение послеоперационных пневмоний, гнойного трахеобронхита и ОРДС в обеих группах. Это безусловно связано с фоновыми сопутствующими заболеваниями дыхательных путей у этих больных и с особенностями интраоперационной травмы и вентиляции.

Снижение частоты ОРДС свидетельствует, на мой взгляд, о совершенствовании анестезиологического пособия (после 1992 года случаев ОРДС не отмечается).

Очевидно, что в контрольной группе осложнения, развиваясь достаточно часто (в 43%) имели другую, характерную для консервативных методов лечения структуру.

В качестве пожелания: учитывая, заведомо, тяжесть общего состояния больных четвертой стадией процесса следовало бы анализировать их отдельно. Это замечание не является принципиальным, но думаю, что работала от этого выиграла бы.

Хирургические осложнения диагностированы у 12-ти (18,5%) больных, перечислены в таблице и не нуждаются в комментариях, так как по спектру своему характерны для торакальных операций. Анализируя частоту этих осложнений, автор показал, что количество их было значительно больше в период внедрения хирургических вмешательств, затрагивающих бифуркацию трахеи.

Такое грозное осложнение, как несостоятельность швов анастомоза диагностировано у 6 пациентов (в целом 9,2%): в группе циркулярных резекций 5 пациентов – 8,5% и 1 пациент в группе краевых и клиновидных резекций – 5,5%.

Послеоперационная летальность составила 9,2% (6 больных); 4 (8,5%) после циркулярной резекции, и 2 (11,1%), из после краевой и клиновидной резекции ( $p > 0,05$ ).

Автор отмечает снижение частоты несостоятельности трахеобронхиальных анастомозов в группе больных с пневмонэктомией + циркулярной резекцией трахеи после 1993 года, когда методика была отработана (11,8% до и 6,6% соответственно); и справедливо отмечает, что всегда

необходима интраоперационная оценка линии резекции и при выявлении опухолевых клеток в крае резекции необходимо выполнение ререзекции. Если она не возможна из-за большого диастаза показано проведение адьювантной лучевой терапии.

Оценены показатели общей выживаемости и медиана в целом и в зависимости от стадии опухолевого процесса и степени радикальности операции.

Для корректной оценки отдаленных результатов, были исключены пациенты (n=4) с отдаленными метастазами. после получения результатов гистологического исследования было выполнено рестадирирование процесса, что максимально объективизировало последующий анализ.

Таким образом, пациенты с N<sub>0</sub> статусом составили в группе хирургического лечения 49,2%, N<sub>1</sub> – 27,7%, N<sub>2</sub> – 12,3% и N<sub>3</sub> – 4,6% (у пациентов с отдаленными метастазами статус N не учитывался). В группе ХЛТ пациенты с N<sub>0</sub> статусом составили 30%, N<sub>1</sub> – 33,3%, N<sub>2</sub> – 23,3% и N<sub>3</sub> – 13,3%

Полнота резекции составила R0- 60 случаев (92,3%), R1-резекция у 2 больных (3,07%) и R2 - 3 пациента (4,6%). Комбинированную резекцию соседних органов и анатомических структур выполнили в 21 случае (32,3%).

В группе хирургического лечения 1-летняя и 3-летняя выживаемость составила 60,6% и 34,4%, а 5-летняя 27,8%. соответственно (рисунок 13). Медиана - 16,5 месяцев.

Поражение лимфатических узлов средостения, наряду с радикальностью выполненной операцией, явились главным фактором прогноза – при отсутствии поражения лимфатических узлов пациенты, перенесшие хирургическое вмешательство, имели более благоприятный прогноз, показатели 5-летней выживаемости достигли 37,5% у пациентов с N<sub>0</sub> и 27,7% у пациентов с N<sub>1</sub> на всю группу (и соотносятся с данными ведущих мировых клиник). В то же время автор показал, что в зависимости от объема операции, в группе пациентов N<sub>0</sub>, после пульмонэктомии с циркулярной резекцией бифуркации трахеи показатель 5-летней выживаемости составил 44% и всего 28,5% у пациентов, которым выполнялась краевая или клиновидная резекция. 5-летняя выживаемость в группе пациентов N<sub>1</sub> составил 37,5% и 20 % соответственно. В группе нерадикальных операций R2 и у пациентов с N3 или с множественным поражением лимфоузлов N2 не было зарегистрировано случаев 5-летней выживаемости.

Таким образом, следует согласиться с мнением автора о том, что операцией выбора для пациентов, при распространении опухолевой инфильтрации на бифуркацию трахеи, должна быть пульмонэктомия с ее циркулярной резекцией, так как этот объем операции обеспечивает лучшие отдаленные результаты лечения при отсутствии поражения лимфатических узлов средостения, либо при поражении лимфатических узлов порядка N<sub>1</sub> (p<0,05); выполнение краевой и клиновидной резекции бифуркации трахеи должно быть ограничено. При поражении

лимфатических узлов порядка N<sub>2</sub> проведение самостоятельной химиолучевой терапии демонстрирует близкие результаты и может рассматриваться как альтернативная терапия.

Принципиальных замечаний по главе нет, анализ полученных результатов в рамках описанных клинических наблюдений логичен и корректен.

В заключении автор кратко излагает основные положения и резюмирует результаты своего исследования как в целом, так и по отдельным позициям. Проводит сравнения с результатами отечественных и зарубежных авторов и формулирует основополагающее заключение – хирургическое лечение больных НМРЛ с опухолевым поражением бифуркации трахеи, следует выполнять по принципам онкологической адекватности, в условиях квалифицированной диагностики, пред- и после операционного лечения и анестезиологического обеспечения. Это позволяет добиться удовлетворительных отдаленных результатов, сопоставимых с таковыми при обычной пневмонэктомии.

Сформулированные выводы отражают содержание работы, цель и задачи исследования. Автореферат достаточно полно отражает содержание диссертации.

Принципиальных замечаний по содержанию и оформлению работы нет.

#### **Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, их достоверность и новизна**

Диссертационная работа обладает высокой научно-практической значимостью, может быть использована в клинической онкологии. Обоснована целесообразность выполнения радикальных операций у больных НМРЛ с переходом опухолевой инфильтрации на бифуркацию трахеи в объеме пневмонэктомии с циркулярной резекцией бифуркации трахеи как операции выбора при отсутствии метастазов во внутригрудных лимфатических узлах (N0) или при метастазировании в лимфатические узлы корня легкого (N1). Метастазирование, особенно множественное, в лимфатические узла средостения является противопоказанием к выполнению операции такого объема, так как химиолучевая терапия в самостоятельном варианте позволяет добиться сравнимых результатов лечения. Применение операций с краевой или клиновидной резекцией карины должно быть ограничено. Установлено, что комбинированные хирургические операции при врастании опухоли в соседние органы и отсутствии метастазов в лимфатические узлы средостения (N2) оправданы.

Диссертационная работа является важным научным исследованием. Автор внес большой вклад в оптимизацию лечебной тактики у больных центральным НМРЛ с распространением опухолевой инфильтрации на бифуркацию трахеи.

## Заключение

Таким образом, диссертационная работа Дадыева Ислама Артуровича на тему «Пневмонэктомия с резекцией бифуркации трахеи у больных немелкоклеточным раком легкого. Показания, непосредственные и отдаленные результаты» является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненного автором анализа осуществлено решение актуальной научной и практической задачи онкологии – оптимизирована тактика и улучшены результаты лечения больных раком легкого с переходом на бифуркацию трахеи. По актуальности проблемы, достаточному объему исследования, современному методологическому и техническому уровню, принципиальной новизне результатов и их высокой научно-практической значимости работа соответствует требованиям «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013 г. (в редакции постановлений Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 г. № 335, от 02 августа 2016 г. № 748, от 29 мая 2017 г. № 650, от 28 августа 2017 г. № 1024 и от 01 октября 2018 г. № 1168), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология.

Заместитель главного врача по онкологии

Клинической больницы №1

Акционерного общества «Группа компаний «МЕДСИ»

доктор медицинских наук, профессор



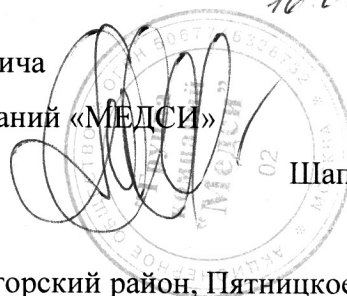
Полоцкий Б.Е.

16.09.19

Подпись д.м.н., профессора Полоцкого Бориса Евсеевича

«ЗАВЕРЯЮ», Главный врач КБ №1 АО «Группа компаний «МЕДСИ»

доктор медицинских наук,



Шаповаленко Т.В

Почтовый адрес: 125464, Московская область, Красногорский район, Пятницкое шоссе, 6 км.

+7 (495) 730-57-36. [info@medsigroup.ru](mailto:info@medsigroup.ru)