

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук профессора Павелец К.В. на диссертацию Дворецкого Сергея Юрьевича на тему: «Комплексное лечение рака пищевода с использованием брахитерапии и минимальноинвазивных хирургических технологий», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология.

Актуальность темы диссертации

Работа диссертанта посвящена актуальной проблеме улучшения непосредственных и отдаленных результатов консервативного и комплексного лечения больных раком пищевода.

Лечение рака пищевода на сегодняшний день остается одной из сложных и пока еще нерешенных проблем современной клинической онкологии. Причинами фатального характера заболевания являются трудности диагностики ранних форм рака пищевода и неудовлетворительные результаты лечения.

Только хирургический метод лечения эффективен лишь при начальных стадиях рака пищевода. Хирургическое вмешательство можно условно разделить на 2 этапа. Если первый этап удаления опухоли и лимфодиссекции достаточно хорошо отработан, то второй-реконструктивный этап продолжает оставаться предметом дискуссии. Преобладание местнораспространенных форм рака пищевода требует разработки комплексного подхода в лечении данной категории пациентов.

До настоящего времени отсутствует единое мнение о необходимости индукционной химиолучевой терапии в предоперационном периоде при лечении местнораспространенного рака пищевода. Ряд исследователей отмечают увеличение общей выживаемости больных раком пищевода после комплексного лечения. Чаще всего в предоперационной химиолучевой терапии при раке пищевода используется дистанционное облучение. Однако многие авторы также схожи во мнении, что использование неoadъювантной

химиолучевой терапии увеличивает уровень послеоперационных осложнений и летальности. Внутрисветная брахитерапия играет существенную роль в паллиативном лечении рака пищевода. Однако применение внутрисветного метода облучения в предоперационном лечении рака пищевода мало изучено.

Современное развитие эндовидеохирургии позволяет внедрять минимальноинвазивные технологии в хирургический этап лечения рака пищевода. Это подтверждается накопленным положительным мировым опытом использования данных технологий, связанным с улучшением непосредственных результатов лечения. Однако отдаленные результаты использования эндовидеохирургических технологий в только хирургическом и комплексном лечении рака пищевода еще предстоит проанализировать.

Таким образом, не вызывает сомнений, что улучшение результатов лечения рака пищевода, может быть основано на развитии и разработке комбинированного и комплексного лечения. Именно этому, в первую очередь, посвящена диссертационная работа С.Ю. Дворецкого.

Научная новизна исследования

Диссертационная работа С.Ю.Дворецкого является законченным исследованием, достигшим поставленной цели – улучшение непосредственных и отдаленных результатов консервативного и комплексного лечения больных раком пищевода путем использования брахитерапии как в самостоятельном режиме, так и в составе предоперационной химиолучевой терапии и минимальноинвазивных хирургических технологий, хотя не совсем точно соответствует названию диссертации.

Три медицинских способа диагностики и лечения рака пищевода были впервые предложены и внедрены в медицинскую практику, а их российский приоритет подтверждён патентами. В диссертационном исследовании были всесторонне проанализированы эффективность и недостатки всех традиционных методов лечения карциномы пищевода. В исследовании

впервые изучена возможность применения высокодозной внутрисветной брахитерапии в сочетании с полихимиотерапией на предоперационном этапе при комплексном лечении рака грудного отдела пищевода. На основании проведенного исследования научно обоснована оптимальная тактика лечения больных раком пищевода с использованием неoadъювантной химиолучевой терапии и минимальноинвазивных хирургических технологий.

Достоверность результатов, обоснованность выводов и практических рекомендаций

Выводы и практические рекомендации полностью соответствуют поставленной цели и задачам исследования, имеют важное значение в клинической онкологии, и основаны на большом объеме клинического материала (n=566), обработанного с помощью современных методов статистического анализа, в то же время количество выводов превышает количество задач. Объем исследуемого материала, применение современных методов диагностики и лечения, а также статистического анализа определяет высокий научно-методический уровень диссертационной работы, а убедительность и достоверность полученных результатов диссертантом не вызывает сомнений. По материалам диссертационного исследования опубликовано 38 печатных работ, 14 из которых в ведущих рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК, для публикации основных положений исследования. Полученные в ходе выполненной диссертационной работы результаты, выводы и практические рекомендации докладывались на научных заседаниях, конгрессах и конференциях, в том числе с международным участием.

Практическая и научная значимость полученных результатов

Практическая и научная значимость работы не вызывает сомнения. Автором проанализированы результаты консервативного лечения рака пищевода. В исследовании убедительно показана эффективность

использования внутрипросветной брахитерапии в консервативном лучевом и химиолучевом лечении рака пищевода.

В диссертации также достоверно продемонстрировано влияние протяженности опухоли пищевода на непосредственные и отдаленные результаты только хирургического лечения рака пищевода. В проведенной работе была доказана необходимость индукционного химиолучевого лечения у больных раком пищевода с клинической III стадией заболевания, с целью уменьшения местного распространения первичной опухоли.

Предложенный способ комплексного лечения рака пищевода, основанный на комбинации брахитерапии и химиотерапии в индукционном режиме позволил значительно снизить высокий уровень осложнений и летальности, который был при неoadъювантном лечении с использованием дистанционной лучевой терапии. Разработанный и внедренный в клиническую практику способ неoadъювантного химиолучевого лечения с внутрипросветной брахитерапией также значительно улучшил показатели отдаленной выживаемости.

Автором в проведенном диссертационном исследовании доказана возможность выполнения онкологически радикальных вмешательств с использованием минимальноинвазивных эндовидеохирургических технологий. Представлена сопоставимость непосредственных и отдаленных результатов при использовании минимальноинвазивных технологий и традиционных «открытых» операций при лечении рака пищевода.

Содержание и оформление диссертации

Четко сформулированы цель и задачи исследования. Материалом диссертационного исследования послужили полученные ретроспективно и проспективно результаты обследования и лечения 556 больных раком пищевода, находившихся на лечении в НИИ онкологии им. проф. Н.Н. Петрова с 1995 по 2015 гг. Средний возраст пациентов составил $62,4 \pm 1,5$ г.

Достоверность работы подтверждается тщательным статистическим анализом полученных непосредственных и отдаленных результатов лечения.

Диссертационная работа Дворецкого С.Ю. построена традиционно и состоит из введения, обзора литературы, общей характеристики клинических наблюдений и методов исследования, четырех глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы и приложения. Диссертация изложена на 358 страницах, иллюстрирована 104 таблицами и 109 рисунками. Список литературы включает 382 источника, в том числе 76 отечественных и 306 зарубежных.

Во введении автором обосновывается актуальность темы исследования, формулируются цель и задачи работы, определяются научная новизна, практическая значимость и положения, выносимые на защиту.

Обзор литературы читается с интересом. В нем подробно рассматривается состояние проблемы диагностики и лечения рака пищевода. Анализируются возможности хирургического, лучевого и лекарственного лечения заболевания. Подробно описаны различные методы комбинированного и комплексного лечения рака пищевода. Детально раскрывая достоинства и недостатки каждого метода, а также их комбинаций, автор убедительно мотивирует важность предпринятого диссертационного исследования.

Вторую главу автор традиционно посвятил общей характеристике клинических наблюдений и методов исследования. Всего в исследовании приняло участие 556 пациентов раком пищевода. Консервативное лечение получили 374 пациента. Только хирургическое лечение было выполнено у 86 пациентов. В разделе хирургического и комплексного лечения рака пищевода не совсем понятно проводится ли профилактика пилороспазма, осуществляется ли декомпрессия желудочного трансплантата. Методика укладки больного предусматривает перекалывание пациента для абдоминального и торакального этапов, что удлиняет оперативное вмешательство на 60-90 мин. Наложение подвешной еюностомы свидетельствует о отсутствии у авторов убежденности в надежности

сформированного пищеводно-желудочного анастомоза. Защищенный патентом способ транстрахеального формирования пищеводно-желудочного анастомоза на шее представляется чрезвычайно травматичным. Не совсем понятны показания к его осуществлению. Малое количество выполненных этим способом операций (2) и практические рекомендации к его осуществлению в практической онкологии могут быть преждевременными. При выполнении гибридных вмешательств мобилизованный торакоскопически пищевод с опухолью низводится в брюшную полость вместе с мобилизованным из минилапаротомии желудком, что по-видимому может привести к нарушению абластики. Комплексное лечение было предпринято у 96 пациентов раком пищевода. Все перечисленные группы включали большое число больных, соответствующее материалу наиболее значимых клинических исследований в торакальной онкологии.

В данной главе подробно описаны различные этапы лечения больных раком пищевода. Полностью отражены методы статистической обработки полученных данных при помощи программных продуктов «SPSS Statistics 19,0», программы Microsoft Excel 2007 с использованием методов описательной и непараметрической статистики, метода Каплан-Майер.

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

В третьей главе проводится анализ эффективности консервативных методов лечения рака пищевода. Автором наглядно продемонстрировано, что как непосредственные, так и отдаленные результаты консервативного лечения рака пищевода остаются неудовлетворительными. Консервативная лучевая терапия у больных раком пищевода сопровождалась низкими показателями отдаленной выживаемости, а протяженность опухоли свыше 5 см являлась неблагоприятным прогностическим фактором.

Непосредственные и отдаленные результаты лучевого лечения с использованием дистанционной лучевой терапии или внутрисветной брахитерапии были сопоставимы, однако продолжительность лечения при использовании брахитерапии была значительно меньше, чем при использовании дистанционной лучевой терапии или сочетанной лучевой терапии. Сочетанная лучевая терапия рака пищевода сопровождалась высоким уровнем осложнений и связанным с этим, незавершенностью лечения. Добавление химиотерапии к лучевой терапии не улучшило результатов консервативного химиолучевого лечения рака пищевода. Высокий уровень осложнений, связанных с лечением был причиной незавершенности комбинированной химиолучевой терапии в 12-20% всех случаев. Применение химиолучевой терапии в режиме сочетанной лучевой терапией увеличило медиану общей выживаемости больных, однако данный метод лечения сопровождался самым высоким процентом случаев незавершенности лечения. Непосредственные и отдаленные результаты при использовании как брахитерапии так и дистанционной лучевой терапии в комбинированном химиолучевом лечении были сопоставимы, однако длительность пребывания больных в стационаре при проведении внутрисветного облучения была значительно меньше. Эндоскопическая аргоноплазменная реканализация опухолевого стеноза пищевода была высокоэффективным методом восстановления просвета пищевода. Данный метод симптоматического лечения мог использоваться как самостоятельно, так и перед стентированием пищевода. Добавление к симптоматическому эндоскопическому лечению паллиативной химиотерапии позволяло достоверно улучшить отдаленные результаты лечения. Однако данный метод лечения был сопряжен с большим количеством осложнений и, как следствие, незавершенностью лечения. Особенности течения рака пищевода, и наличие алиментарной недостаточности, связанной с дисфагией, требовали индивидуального подхода в назначении паллиативной химиотерапии.

В четвёртой главе подробно рассматриваются различные аспекты только хирургического и комплексного лечения рака пищевода с использованием неoadъювантной химиолучевой терапии и хирургического этапа лечения. Индукционная лучевая терапия проводилась как дистанционно так и внутриспросветно в комбинации с двумя циклами платиносодержащей химиотерапии.

Только хирургический метод лечения при раке пищевода сопровождался высоким уровнем послеоперационных осложнений - 51,4% и летальности - 12,8%. Высокий процент спленэктомий при открытых операциях Льюиса, 20 из 56 (35,7%) и Мак-Кена, 3 из 5 (60%), по-видимому связан с техническими трудностями выполнения оперативного вмешательства. Несостоятельность пищеводно-желудочного анастомоза возникла в 6,9% случаев. Уровень послеоперационных осложнений и летальности был связан с протяженностью опухоли пищевода. Так при протяженности опухоли пищевода меньше 5 см, уровень послеоперационных осложнений был 41%, летальности – 5,1% случаев. При протяженности опухоли свыше 5 см, количество послеоперационных осложнений возрастало до 59,5% случаев, летальности – до 19,1%, что вероятно связано с техническими погрешностями операции. Общая медиана выживаемости после только хирургического лечения составила $26 \pm 5,6$ месяцев.

С целью улучшения результатов лечения рака пищевода, был применен метод неoadъювантной химиолучевой терапии с использованием дистанционной лучевой терапии и внутриспросветной брахитерапии. Индукционная химиолучевая терапия с дистанционной лучевой терапией сопровождалась высоким уровнем осложнений (56,7%) и как следствие этого, в 18,9% случаев лечение было прекращено и больные не получили завершающего хирургического этапа комплексного лечения рака пищевода. В послеоперационном периоде осложнения возникли в 53,3% случаев и 16,6% случаев закончились летальным исходом. Ведущим

послеоперационным осложнением в группе больных комплексного лечения с использованием дистанционной лучевой терапии была несостоятельность пищеводно-желудочного анастомоза (37% случаев из всех осложнений). Следует отметить, что несостоятельность пищеводно-желудочного анастомоза имела место во всех группах, но превалировала в группе больных с комплексным лечением с использованием дистанционной лучевой терапии. Отчасти это грозное осложнение возможно, как указывает автор, вследствие отрицательного влияния предшествующей лучевой терапии на заживление анастомоза. С другой стороны, частоту несостоятельности эзофаго-гастроанастомоза можно объяснить традицией клиники использовать в реконструктивном этапе широкий или узкий желудочный стебель без учета интраорганный межсосудистый анастомозирование основным экстраорганными сосудистыми коллекторами при отсутствии дуги Галера или ее недостаточной выраженности. Общая медиана выживаемости после комплексного лечения рака пищевода с использованием дистанционной лучевой терапии составила $24 \pm 3,8$ месяцев.

В четвертой главе автор также доказывает, что проведение неоадьювантного лечения с использованием брахитерапии позволяет существенно повысить эффективность хирургических вмешательств, за счет значительного улучшения непосредственных и отдаленных результатов. Осложнения, связанные с индукционной химиолучевой терапией возникли в 67,8% случаев, но только в 6,7% случаев были причиной прекращения лечения. Послеоперационные осложнения возникли в 34,5% случаев и только в 3,6% случаев закончились летальным исходом. Несостоятельность пищеводно-желудочного анастомоза возникла в 1,8% случаев. При анализе отдаленных результатов было установлено, что медиана общей выживаемости после неоадьювантной химиолучевой терапии с использованием брахитерапии составила $38 \pm 9,2$ месяцев. Это заключение представляется особенно ценным, так как основано на большем и тщательно обработанном клиническом материале.

В пятой главе проводится сравнительный анализ непосредственных и отдаленных результатов лечения рака пищевода с использованием только хирургического и комплексного метода лечения.

В исследовании автором показано, что при использовании индукционной химиолучевой терапии с брахитерапией, осложнений, являющихся причиной досрочного прекращения комплексного лечения статистически достоверно меньше, чем при использовании дистанционной лучевой терапии.

Также автором было показано, что проведенная индукционная химиолучевая терапия позволила более чем в 3 раза увеличить количество больных с протяженностью опухоли меньше 5 см, при этом достоверных различий, связанных с методом облучения получено не было. Однако длительность восстановительного периода перед операцией у больных, получавших брахитерапию в предоперационном периоде был короче, чем в группе с использованием дистанционной лучевой терапией.

В диссертационном исследовании было показано, что в результате проведенной неoadъювантной химиолучевой терапии в 20-26% случаев получен полный лечебный патоморфоз опухоли. При этом метод облучения (дистанционная лучевая терапия или брахитерапия) достоверно не влиял на частоту возникновения полного лечебного патоморфоза опухоли.

При анализе результатов отдаленной выживаемости больных раком пищевода в зависимости от клинической стадии заболевания, установленной перед началом лечения, были получены следующие результаты. Так, у больных ранними стадиями заболевания рака пищевода, комплексный метод лечения не улучшал отдаленные результаты, а медианы общей выживаемости у больных с клиническими ранними стадиями РП не имели статистически значимых различий, связанных с методом лечения.

У больных с клинической III стадией заболевания, метод лечения имел существенное значение, а полученные результаты имели статистически значимые различия. Только хирургический метод лечения у больных с

клинической III стадией рака пищевода сопровождался низким показателем медианы общей выживаемости (13 месяцев). Применение неоадьювантного химиолучевого лечения с дистанционной лучевой терапией позволило увеличить медиану общей выживаемости у больных с клинической III стадией рака пищевода до 24 месяцев, а при использовании химиолучевой терапии с брахитерапией в неоадьювантном режиме – до 28 месяцев.

При оценке влияния метода облучения (дистанционная лучевая терапия или брахитерапия) в составе комплексного лечения больных с клинической III стадией заболевания, достоверных различий получено не было. Данный факт подтвердил отсутствие преимуществ различных видов облучения, влияющих на отдаленные результаты лечения.

При сравнении отдаленных результатов применения комплексного метода лечения рака пищевода (дистанционная лучевая терапия и брахитерапия) и только хирургического метода была выявлена отчетливая тенденция улучшения результатов, связанная с использованием тримодального подхода (медиана общая выживаемости: 32 мес. vs 26 мес.).

Анализ отдаленных результатов после проведенного комплексного лечения показал, что медиана общей выживаемости у больных с полным лечебным патоморфозом опухоли была 55 месяцев. У остальных больных медиана общей выживаемости после комплексного лечения составила только 20 месяцев. Различия были статистически достоверны.

Таким образом, автор продемонстрировал, что предложенный метод неоадьювантной химиолучевой терапии с использованием внутрисветной брахитерапии в комплексном лечении рака пищевода позволил существенно улучшить непосредственные и отдаленные результаты. Данный метод лечения ассоциировался с относительно низким уровнем осложнений. Только в 7% случаев лечение было прервано и больные не получили предполагаемого в дальнейшем хирургического этапа. Проведенное лечение позволило в 50% случаев уменьшить протяженность опухоли до 5 см, а в 20% случаев удалось достигнуть полного лечебного

патоморфоза опухоли. Послеоперационный период сопровождался умеренным количеством осложнений и низким уровнем послеоперационной летальности, при длительном койко-дне ($23,4 \pm 1,9 - 25,3 \pm 2,1$) как при хирургическом, так и при комплексном лечении рака пищевода.

Шестая глава диссертационной работы представляет особый интерес, так как в ней анализируются результаты предложенных и внедрённых автором современных минимальноинвазивных методов хирургического лечения рака пищевода. Автором было показано, что непосредственные и отдаленные результаты лечения рака пищевода с использованием минимальноинвазивных технологий сопоставимы с результатами традиционных «открытых» операций. Данные технологии могли применяться как самостоятельно, так и в составе комплексного лечения, не нарушая принципов онкологического радикализма. Минимальноинвазивная эзофагэктомия способствовала более ранней активизации больных, что послужило причиной снижения уровня «тяжелых» осложнений с 41,1% до 16%, а частоты повторных оперативных вмешательств с 19,6% до 4%, по сравнению с традиционными «открытыми» операциями. В то же время при размерах опухоли более 5 см количество осложнений и летальность при гибридных и минимальноинвазивных вмешательствах остаются достаточно высокими. Непосредственные и отдаленные результаты лечения больных раком пищевода с использованием гибридных или только минимальноинвазивных эзофагэктомий также были сопоставимы.

Диссертация заканчивается 12 выводами, что превышает , но соответствует задачам исследования и практическими рекомендациями. Сформулированные выводы точно отражают результаты выполненного исследования. Практические рекомендации логичны и вытекают из полученных результатов работы, сформулированы точно и понятно.

Диссертация написана хорошим литературным языком, читается с интересом. Полученные данные достоверные, емкие и четкие, иллюстрированы большим количеством рисунков и таблиц.

Принципиальных замечаний по работе нет, имеющиеся стилистические и орфографические опiski не имеют важного значения и не влияют на результаты и выводы.

Материалы диссертации полностью отражены в 38 печатных работах, из них 14 в рекомендованных ВАК изданиях. Автором получено три патента на изобретения. Основные результаты работы неоднократно докладывались на научных конференциях, в том числе, международных.

Таким образом, рецензируемая работа – актуальное, цельное и хорошо спланированное исследование, обеспеченное современными исследовательскими методами, имеющее важное научно-практическое значение для дальнейшего развития современной клинической онкологии в России.

В ходе рецензирования диссертационной работы Дворецкого С.Ю. возникли следующие вопросы для дискуссии:

1. В работе убедительно показан алгоритм лечения рака пищевода у больных в возрасте до 65 лет. Каковы Ваши рекомендации в лечении больных старшей возрастной группы?

2. Чем можно объяснить существенную разницу в частоте несостоятельности эзофагогастроанастомоза в различных группах сравнения?

3. Показания для резекции пищевода с транстрахеальным формированием эзофагогастроанастомоза?

Заключение

Диссертационное исследование Дворецкого Сергея Юрьевича на соискание учёной степени доктора медицинских наук на тему «Комплексное лечение рака пищевода с использованием брахитерапии и минимальноинвазивных хирургических технологий», базирующееся на большом и репрезентативном клиническом материале, представляет собой

са обстоятельное научно-квалификационное исследование, развивающее на основе ранее накопленного опыта и современных высоких технологий направление комбинированного и комплексного лечения рака пищевода. В результате обсуждения полученных результатов автором сформулированы теоретические и практические положения, внедрение которых вносит значительный вклад в улучшение результатов лечения рака пищевода. Исследование является законченным научным трудом и производит очень хорошее впечатление.

Данная работа полностью соответствует всем требованиям ВАК МО РФ п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденным Постановлением Правительства РФ №842 от 24.09.2013, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук, сам автор заслуживает присуждения искомой степени доктора медицинских наук по специальности: 14.01.12 – онкология.

ПАВЕЛЕЦ КОНСТАНТИН ВАДИМОВИЧ

Доктор медицинских наук, профессор
кафедры факультетской хирургии
им. проф. А.А. Русанова

ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский Государственный
Педиатрический Медицинский Университет
Минздрава России»

194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская д.2

Телефон: 7(812)295-06-46

электронный адрес: spb@gpma.ru



22 июля 2016 г.

Подпись К. В. Павлец
удостоверяется
Помощник
ректора
2016 г.