

## **ОТЗЫВ**

**официального оппонента**

**заведующего лабораторией абдоминальной онкопатологии  
государственного учреждения «Республиканский научно-практический  
центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н.Александрова»  
доктора медицинских наук, доцента Шмака Андрея Ивановича**  
на диссертационную работу Демидчика Евгения Юрьевича «Периоперационная  
химиотерапия в комплексном лечении немелкоклеточного рака легкого III(N2)  
стадии» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по  
специальности 14.01.12 – онкология

**Соответствие диссертации специальности и отрасли науки, по  
которым она представлена к защите**

Научно-исследовательская работа «Периоперационная химиотерапия в комплексном лечении немелкоклеточного рака легкого III (N2) стадии», выполненная Демидчиком Е.Ю., посвящена разработке нового метода комплексного лечения с использованием неoadъювантной и адъювантной полихимиотерапии и радикального хирургического пособия у пациентов страдающих раком легкого III (N2) стадии, а также поиску прогностических факторов, на основании которых определены показания к разработанному методу лечения.

Автором диссертации в представленной работе отражены эффективность предлагаемого им метода комплексного лечения в торакальной онкологии злокачественных новообразований. Огромным преимуществом исследования является возможность использования в настоящее время всех полученных диссертационных данных в клинической онкологии.

Диссертационная работа «Периоперационная химиотерапия в комплексном лечении немелкоклеточного рака легкого III (N2) стадии» по своей цели, четко поставленным задачам, научной новизне, положениям, выносимым на защиту, полученным результатам значимым для науки и клиники, представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, полностью соответствует отрасли медицинской науки и специальности 14.01.12 – онкология.

### **Актуальность темы диссертации**

Рак легкого занимает второе место по заболеваемости и первое в структуре смертности злокачественными новообразованиями. В 2020 г. выявлено свыше 2,2 млн. новых случаев заболевания (11,4% от всех злокачественных новообразований), и около 1,8 млн. пациентов умерло (18,0%

в структуре онкологической смертности). Стандартизованный World показатель на 100000 населения остается высоким как для заболеваемости – 22,4, так и для смертности – 18,0. Среди гистологических подтипов злокачественных новообразований легких на долю немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) приходится 84%.

По данным Белорусского канцер-регистра, рак легкого по частоте встречаемости среди онкологических заболеваний находится на втором месте у мужчин (16,4 %) и вносит наибольший вклад в структуру их смертности — 23,7% (16,2% для всего населения), при этом показатель одногодичной летальности составляет 48,7%.

Поражение медиастинальных лимфоузлов имеет важное прогностическое значение для выживаемости пациентов с НМРЛ. Частота выявления N2-поражения лимфоузлов достигает 18%, при этом характер поражения (наличие клиничко-рентгенологического подтверждения) статистически значимо ухудшает 5-летнюю выживаемость пациентов до 7%. Поиск оптимальной лечебной тактики у данной категории пациентов стал поводом к разработке новых методов комплексного лечения с использованием химиотерапии (ХТ) или химиолучевой терапии (ХЛТ) до операции.

К нерешенным вопросам следует отнести влияние величины объективного ответа опухоли при неoadьювантной полихимиотерапии (нПХТ) на выживаемость, определение предельного уровня токсичности, отсутствие единых подходов к выбору схемы нПХТ и планируемому объему хирургических вмешательств после полихимиотерапии. Большинство рекомендуемых схем для проведения нПХТ изучены только в адьювантном режиме.

Учитывая все вышеизложенное, становится ясно, что тема диссертационного исследования, выполненного Демидчиком Е.Ю. не только актуальна, но и крайне важна в научном и практическом отношении, так как позволяет, подойти к лечению пациентов с местнораспространенным раком легкого дифференцированно и тем самым повысить эффективность, что подтверждает цель научной работы – повысить эффективность лечения пациентов НМРЛ с поражением медиастинальных лимфоузлов (N2) путем комбинации нПХТ, радикального хирургического вмешательства и адьювантной полихимиотерапии (аПХТ).

Исходя из цели исследования, автор сформировал задачи:

1. Разработать метод комплексного лечения с использованием периоперационной химиотерапии у пациентов НМРЛ с поражением медиастинальных лимфоузлов (N2).

2. Изучить эффективность и переносимость разработанного метода у пациентов НМРЛ с поражением медиастинальных лимфоузлов (N2).

3. Изучить отдаленные результаты комплексного лечения пациентов НМРЛ с поражением медиастинальных лимфоузлов (N2) по разработанному методу и после радикального хирургического вмешательства с аПХТ.

4. Выявить факторы прогноза и разработать прогностическую модель выживаемости пациентов с НМРЛ после хирургического вмешательства и неоадьювантной терапии с использованием многофакторного регрессионного анализа Кокса. Выделить на основе модели прогностические группы пациентов и сформулировать показания для комплексного лечения пациентов, страдающих НМРЛ с поражением медиастинальных лимфоузлов (N2).

### **Степень новизны результатов, полученных в диссертации, и научных положений, выносимых на защиту**

Для результатов, полученных автором в исследовании характерна новизна и возможность их использования в любой онкологической клинике, что позволяет улучшить результаты лечения распространенного рака легкого III (N2) стадии.

В своей диссертационной работе Демидчик Е.Ю. впервые:

- разработал новый метод комплексного лечения с использованием периоперационной химиотерапии в до- и послеоперационном режиме, обладающий большей эффективностью по сравнению с выполнением хирургического лечения на первом этапе и аПХТ, общая 5-летняя выживаемость  $56,0 \pm 10,6\%$  и  $25,6 \pm 4,6\%$ , ( $p = 0,017$ ), соответственно;

- доказал, что 2 курса нПХТ лекарственными средствами цисплатин  $100 \text{ мг/м}^2$  в 1-й день и винорелбин  $30 \text{ мг/м}^2$  в 1-й и 8-й дни при лечении НМРЛ III(N2) стадии хорошо переносятся пациентами и позволяют получить непосредственный эффект в  $92,9\%$ ;

- установил, что проведение только 2-х курсов в неоадьювантном режиме и отказ от проведения дополнительных курсов ПХТ в адьювантном режиме статистически значимо ухудшал показатели общей 5-летней выживаемости по сравнению с пациентами у которых, лечение дополнено курсами аПХТ ( $21,8 \pm 13,4\%$  и  $56,0 \pm 10,6\%$  ( $p = 0,006$ ), соответственно);

- определил новые, ранее не указанные в литературе факторы прогноза исхода лечения НМРЛ III(N2);

- разработал прогностическую модель выживаемости пациентов с НМРЛ с поражением медиастинальных лимфоузлов (N2), выделил группы благоприятного и неблагоприятного прогноза;

- разработал и внедрил в клиническую практику алгоритм лечения

НМРЛ III (N2), использование которого в онкологической клинике позволит дифференцировать выбор лечения после проведенной предоперационной химиотерапии.

Тщательно проанализировав результаты выполненной работы диссертант вынес на защиту 4 положения, имеющих высокую степень научной и практической новизны:

1. Разработан новый метод комплексного лечения пациентов НМРЛ III стадии с поражением медиастинальных лимфоузлов (N2), включающий 2 курса нПХТ лекарственными средствами цисплатин  $100 \text{ мг/м}^2$  в 1-й день и винорелбин  $30 \text{ мг/м}^2$  в 1-й и 8-й дни, радикальное хирургическое вмешательство и аПХТ цисплатином и винорелбином в прежнем режиме. Проведение нПХТ сопровождается удовлетворительной переносимостью: гематологическая и желудочно-кишечная токсичность 3 степени отмечалась в 3 (7,1%) и 3 (7,1%) случаев, соответственно, фактов прерывания курса нПХТ из-за проявлений токсичности не было.

2. Проведение нПХТ сопровождалось объективным ответом в  $92,9 \pm 7,8\%$  случаев, при этом стабилизация отмечалась у  $38,1 \pm 14,6\%$  и частичная регрессия опухоли – у  $54,8 \pm 15,0\%$  пациентов. Только у 3 ( $7,14 \pm 7,8\%$ ) пациентов отмечалось прогрессирование болезни в виде дальнейшего роста опухоли  $4,76\%$  или появления отдаленных метастазов  $2,38\%$ . У всех пациентов с объективным эффектом нПХТ удалось выполнить радикальное хирургическое вмешательство (R0). При применении нПХТ выявляются пациенты с неблагоприятным течением опухоли, что является аргументом в пользу такой тактики у пациентов с метастазами в лимфоузлах средостения.

3. Применение разработанного комплексного метода лечения позволило статистически значимо повысить общую 5-летнюю выживаемость пациентов НМРЛ III стадии с поражением медиастинальных лимфоузлов (N2) до  $56,0 \pm 10,6\%$  по сравнению с  $25,6 \pm 4,6\%$  ( $p = 0,017$ ) у пациентов, которым на первом этапе выполнялась радикальная операция с последующей аПХТ.

4. Разработана прогностическая модель, позволяющая выделить группы с благоприятным и неблагоприятным прогнозом среди пациентов с НМРЛ III (N2) стадии после проведения нПХТ. Модель включает такие прогностические факторы, как наличие/отсутствие полной регрессии первичной опухоли или метастазов в лимфоузлах средостения и значение лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ) до  $1,5 / \geq 1,5$  через 3 недели после завершения нПХТ. При благоприятном прогнозе общая 5-летняя выживаемость составила  $62,6 \pm 10,1\%$ , в то время как при неблагоприятном прогнозе все пациенты умерли в течение 26 месяцев ( $p = 0,0001$ ).

## **Обоснованность и достоверность выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Результаты, полученные Демидчиком Е.Ю. в диссертации, не вызывают сомнений, так как их достоверность подтверждена достаточным материалом и математическим обеспечением работы с помощью современных статистических методов. Используемые автором методы исследования, четко соответствуют цели и поставленным задачам в диссертационной работе.

Научные положения, выносимые диссертантом на защиту, обоснованы на большом клиническом материале. Объектом для исследования послужили данные о 133 пациентах с местнораспространенным НМРЛ III(N2) стадии.

Статистический анализ полученных данных выполнен в соответствии с требованиями к проведению медико-биологических исследований. Диссертант в работе использовал большое количество современных тестов. Проверка на соответствие нормальному распределению Гаусса проводилось с использованием теста Шапиро-Уилка. Для проверки нулевой гипотезы в случае нормального распределения был использован t-критерий Стьюдента, для параметров не соответствующих нормальному распределению – U тест Манна-Уитни. Расчет выживаемости проводился методом Kaplan-Meier, а сравнение выживаемости в различных группах – по методу с использованием log-rank теста. Факторы прогноза исследовались с помощью регрессионной модели пропорциональных рисков Кокса. Для определения прогностических факторов был использован алгоритм пошагового отбора stepwise.

Статистическая обработка осуществлялась с использованием программного обеспечения SPSS for Windows, v.17 и R v.3.4.4. с использованием пакетов rms и survival. Математическое обеспечение диссертационной работы соответствует всем самым современным требованиям доказательной медицины.

Выводы, представленные в заключении диссертации, а также рекомендации для практического здравоохранения отвечают поставленным задачам и четко отражают все наиболее значимые результаты, полученные автором в исследовании.

Личный вклад автора в научную работу состоял в проведении патентного поиска, анализа отечественной и иностранной литературы, в обосновании темы, цели и задач исследования совместно с руководителем планируемой диссертации.

Автор обрабатывал всю медицинскую документацию, и создал электронную базу данных. Статистическая обработка, полученных результатов проведена самостоятельно. Диссертант сформулировал выводы, практические

рекомендации, написал статьи, тезисы, а также выступал с докладами по теме работы на симпозиумах, конференциях и конгрессах.

### **Научная, практическая, экономическая и социальная значимость результатов диссертации**

Исследование проведено в рамках инициативной научно-исследовательской работы «Разработать и внедрить алгоритм дифференциальной диагностики диссеминированных поражений легких, оценить эффективность комплексного лечения пациентов с немелкоклеточным раком легкого IIIA (N2) стадии с неoadъювантной и адъювантной химиотерапией, определить факторы прогноза выживаемости при немелкоклеточном раке легкого I–IIIA стадии после хирургического и комплексного лечения» (03.01.2020 – 31.12.2020 гг.), №. государственной регистрации 20200381, дата регистрации 25.03.2020, в государственном учреждении «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова».

Научная и практическая значимость проведенных исследований подтверждены инструкцией по применению «Метод прогнозирования исхода заболевания при НМРЛ III (N2) стадии», которая утверждена МЗ РБ и рекомендована к использованию в онкологических учреждениях страны и уже внедрены в 2-х из них.

Социальная значимость работы заключается в том, что предложенный автором дифференцированный подход к периоперационной химиотерапии в комплексном лечении НМРЛ позволяет, как показали проведенные исследования, повысить общую выживаемость изучаемой группы пациентов при наличии благоприятных факторов прогноза, а также снизить число тяжелых хирургических вмешательств для пациентов с неблагоприятными факторами прогноза.

Экономическая значимость выполненной работы заключается в том, что при использовании дифференцированного подхода к выбору лечебной тактики у пациентов с местнораспространенным НМРЛ III(N2) стадии снижаются затраты здравоохранения на лечение и реабилитацию пациентов с неблагоприятным прогнозом.

### **Опубликованность результатов диссертации в научной печати**

Автором по теме диссертации опубликовано 9 научных работ: 3 статьи в журналах, соответствующих пункту 18 «Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий», входящих в перечень изданий, утвержденных ВАК в Республике Беларусь, 5 тезисов докладов научных

конференций и 1 инструкция по применению. Общий объем статей в журналах – 2,15 авторских листа.

### **Соответствие оформления диссертации требованиям ВАК**

Диссертационная работа оформлена согласно требованиям ВАК Республики Беларусь и состоит из введения, общей характеристики работы, аналитического обзора литературы, главы, представленной материалами и методами, двух глав собственных исследований, заключения, состоящего из основных научных результатов диссертации и рекомендаций по практическому использованию полученных автором данных, библиографического списка литературы, содержащего 118 источников (из них 4 русскоязычных и 114 на иностранном языке) и 9 публикаций автора. В работе имеется 34 таблицы и 51 рисунок.

Во введении автор дает краткую характеристику эпидемиологическим показателям рака легкого, указывая, что показатель одногодичной летальности составляет 48,7%. Это обусловлено тем, что только у 20–30% пациентов возможно радикальное хирургическое лечение, а 35,2% впервые выявленных диагностируются сразу в IV стадии заболевания. Пятилетняя популяционная выживаемость при раке легкого составляет 20,3%. Автор подчеркивает, что крупные исследования, выполненные в онкологических центрах мира, имеют противоречивые данные, поэтому нет единого мнения по методикам комплексного лечения. Общая характеристика работы написана согласно требованиям ВАК, учтены все необходимые пункты. Разделы имеют краткое и четкое содержание.

Аналитический обзор литературы содержит полную, современную информацию за последние 10 лет и изложены на 25 страницах. Основная часть обзора посвящена описанию различных вариантов комплексного лечения НМРЛ с использованием различных схем ПХТ и ХЛТ.

В результате аналитического обзора автор делает вывод, что сложность решения оптимизации неоадьювантного лекарственного лечения распространенного рака легкого обусловлена существованием большого количества вариаций химиопрепаратов, их сочетаний и доз, которые в процессе изучения в адьювантном режиме или в случае системного характера заболевания признавались равнозначными. Применение ПХТ в неоадьювантном режиме ставит перед авторами новые вопросы, которые касаются не только непосредственных результатов лечения, но и баланса переносимости и объективного ответа у пациентов на проведенное лечение, найти который зачастую проблематично из-за возможного количества вариаций химиопрепаратов, в т.ч. и в отношении количества необходимых курсов нПХТ.

В главе материал и методы указано количество пациентов, включенных в исследование, которые лечились в онкологическом (торакальном) отделении РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова и критерии их отбора. Перечислены методы обследования. В исследование были включены пациенты III (N2) стадии НМРЛ, которые были представлены 2-мя группами. В первой группе были пациенты, пролеченные с комплексным методом с применением на первом этапе хирургического лечения и проведением аПХТ, во 2-й – пациенты с применением химиотерапии как в до-, так и в послеоперационном периоде. Проведено сравнение пациентов по представленным гистотипам, степени вовлечения в процесс регионарного лимфоаппарата, объемам выполненных операций. Описаны особенности выполнения радикального хирургического вмешательства после проведения нПХТ. Автор использовал большое количество современных математических тестов, которые позволили обосновать полученные результаты и подтвердить их значимость.

В 3-й главе представлен анализ результатов двух вариантов комплексного лечения 133 пациентов с III (N2) стадией НМРЛ, 91 из которых выполнена первичная операция, у 42 лечение начато с нПХТ. Оценка непосредственных результатов нПХТ произведена в отношении переносимости, частота нежелательных токсических реакций 3 степени составила только 14,3%. Непосредственный эффект на проведение дооперационной химиотерапии оценен по критериям RECIST 1.1, частичная регрессия достигнута у 92,9% пациентов. Отмечен полный ответ в опухоли или пораженных медиастинальных лимфоузлах в 23,8%. Отдаленные результаты лечения оценены по показателям 5-летней выживаемости. Общая 5-летняя выживаемость пациентов в зависимости от метода комплексного лечения статистически значимо отличалась в группах проспективного исследования (нПХТ + операция + аПХТ) и группе исторического контроля (операция + аПХТ) и составила  $56,0 \pm 10,6\%$  и  $25,6 \pm 4,6\%$ , соответственно, ( $p = 0,017$ ).

Четвертая глава диссертации посвящена выявлению факторов прогноза и формированию прогностической модели, для чего изучена 5-летняя выживаемость пациентов в зависимости от основных переменных базы данных по Каплан-Мейеру, в результате для дальнейшего регрессионного анализа по Коксу были отобраны переменные, влияние которых на выживаемость соответствовало критерию  $p \leq 0,2$ . Выявлено, что у пациентов, у которых в результате нПХТ не наступала полная регрессия опухоли или метастазов в медиастинальных лимфоузлах и уровень ЛИИ составлял  $\geq 1,5$ , вероятность смерти в единицу времени на протяжении всего периода наблюдения в 72 раза выше, чем у пациентов, имеющих минимальный риск, в результате пациенты разделены на группы благоприятного и неблагоприятного прогноза.

Представлен алгоритм лечения пациентов с НМРЛ с поражением медиастинальных лимфоузлов (N2), определяющий тактику лечения после проведения нПХТ у пациентов с III (N2) стадией НМРЛ. При благоприятном прогнозе показано продолжение комплексного лечения с радикальной операцией и 2 курсами аПХТ с ожидаемой 5-летней выживаемостью 62,3%. При неблагоприятном прогнозе пациенты не переживают 3-летний срок наблюдения, поэтому проведение радикальной операции не целесообразно.

В заключении, на основании полученных в работе данных автор представил 4 вывода в виде основных научных результатов диссертации, которые полностью соответствует целям и задачам проведенного исследования. Рекомендации по практическому использованию полученных данных тесно связаны с диссертационной работой и весьма значимы для практической онкологии, поскольку будут способствовать повышению эффективности комплексной терапии местнораспространенного НМРЛ III (N2) стадии.

Диссертация содержит 34 информативных таблицы и иллюстрирована 51 рисунком, которые хорошо дополняют текст и облегчают восприятие проведенной работы.

Автореферат диссертации по своему содержанию полностью соответствует содержанию выполненной работы. Он отражает основные положения, проведенного исследования.

В целом диссертация Демидчика Е.Ю. является научным исследованием, отличающимся большой практической значимостью. В ней представлены новый вариант комплексного лечения пациентов, имеющих НМРЛ III (N2) стадии и разработана методика прогноза для отбора пациентов, которым данный метод показан с прогностически хорошими результатами. Работа будет полезна врачам-онкологам и преподавателям ВУЗов.

Существенных недостатков при прочтении работы не найдено. Диссертация содержит высокоинформативный, прекрасно иллюстрированный материал, написана хорошим литературным языком, что облегчает восприятие сложного, но крайне необходимого для онкологов исследования, выполненного лично автором.

Принципиальных замечаний по диссертации нет, но имеются 2 вопроса к диссертанту:

1. Как вы видите тактику лечения пациентов НМРЛ III (N2) стадии, которые попадают в неблагоприятную прогностическую группу?
2. Чем объяснить прогностическую значимость фактора ЛИИ и почему он был использован?

## **Соответствие научной квалификации соискателя ученой степени, на которую он претендует**

Знакомство с диссертационной работы Демидчика Е.Ю. и детальный ее анализ подтверждают, что на защиту представлено квалифицированное, самостоятельно выполненное на современном уровне научное исследование. Автор, как врач-онколог-хирург, владеет в полном объеме высокотехнологичными операциями. В своей области знаний диссертант является высококлассным специалистом, умеющим широкомасштабно мыслить и творчески подходить к решению изучаемых им сложных проблем.

Учитывая все перечисленное ранее, правомочен вывод о том, что Евгений Юрьевич Демидчик заслуживает присуждения ему ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология.

## **Заключение**

Диссертационная работа Демидчика Е.Ю. «Периоперационная химиотерапия в комплексном лечении немелкоклеточного рака легкого III (N2) стадии», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология является законченным квалифицированным научным исследованием, выполненным самостоятельно, которое посвящено одному из наиболее сложных направлений в онкологии: комплексному лечению пациентов НМРЛ III (N2) стадии. Впервые использована новая схема нПХТ с доказано высокой эффективностью и редкими тяжелыми токсическими реакциями. В работе показано статистически значимо лучшие результаты 5-летней выживаемости при использовании разработанного метода лечения. Выделены факторы прогноза и сформированы прогностические группы пациентов для дифференцированного подхода к лечению. Работа содержит результаты, подтверждающие высокую значимость выполненного диссертантом исследования, и существенно повышающие эффективность лечения местнораспространенного НМРЛ.

Диссертация соответствует пункту 20 «Положение о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий в Республике Беларусь», а ее автор Демидчик Е.Ю. заслуживает присуждения степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология за:

- разработку схемы периоперационной ПХТ, использование которой не привело к возникновению тяжелых токсических реакций IV степени и позволило получить объективный ответ в 92,9% случаев;
- доказательство статистически значимого преимущества периоперационной химиотерапии с проведением неoadьювантных и

адьювантных курсов ПХТ в комплексном лечении НМРЛ III (N2) стадии перед использованием курсов ПХТ только в адьювантном режиме, что подтверждают показатели общей 5-летней выживаемости;

- определение факторов прогноза (ЛИИ и ответ опухоли или метастазов в медиастинальных лимфоузлах на предоперационную химиотерапию), которые статистически значимо влияют на выживаемость у пациентов III (N2) стадии НМРЛ при проведении нового комплексного лечения с периоперационной химиотерапией и радикальным хирургическим лечением;

- разработку метода прогнозирования исхода заболевания при НМРЛ III (N2) стадии, согласно которой можно разделить пациентов на группы благоприятного и неблагоприятного прогноза;

- предложенный алгоритм лечения, использование которого в онкологической практике позволяет дифференцировать подход к специальному лечению местнораспространенного НМРЛ III (N2) стадии.

Официальный оппонент  
заведующий лабораторией  
абдоминальной онкопатологии  
РНЦ ОМР им. Н.Н.Александрова  
доктор медицинских наук, доцент

 А.И.Шмак

09.11.2022 г.

