

«Утверждаю»

Директор

Федерального государственного бюджетного

научного учреждения

«Томский национальный исследовательский

медицинский центр Российской академии наук»

академик РАН

д. м. н., профессор

Е.Л. Чойнзонов



2016

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертационную работу Рыбаса Андрея Николаевича «Прогностическая значимость сосудистого эндотелиального фактора роста и фактора роста фибробластов у больных немелкоклеточным раком легкого в комбинированном лечении с неoadъювантной химиотерапией», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология.

Актуальность темы исследования. Продолжающийся рост заболеваемости раком легкого приобретает характер эпидемического явления, в этой связи, профилактика, своевременная диагностика и лечение рака легкого являются не только медицинской, но и социальной проблемой. Немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ) встречается у 80-85% больных. При этом у подавляющего большинства пациентов при первичном обращении диагностируется III-IV стадии процесса. Лечение пациентов с немелкоклеточным раком легкого III стадии до сих пор остается сложной задачей, требующей использования всего возможного арсенала противоопухолевого воздействия. Радикальная операция является неотъемлемым компонентом комбинированного лечения в сочетании с химио- и/ или лучевой терапией. Применение неoadъювантной химиотерапии позволяет снизить биологическую активность опухоли и увеличить общую и безрецидивную выживаемость больных НМРЛ. Однако, до сих пор активно ведутся дискуссии по однозначному оп-

ределению показаний и схем неоадьювантной химиотерапии у больных раком легкого III стадии. Современные представления о максимальной эффективности использования химиотерапии требуют поиска новых прогностических и предсказательных критериев и биологических маркеров.

Использование сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) и основного фактора роста фибробластов (FGF) в качестве прогностических маркеров при немелкоклеточном раке легкого изучалось достаточно активно. В тоже время, вопрос взаимосвязи уровня ростовых факторов и эффективности неоадьювантной химиотерапии при комбинированном лечении НМРЛ остается малоизученным.

Таким образом, актуальность проводимого автором научного исследования достаточно очевидна, подкреплена тщательным изучением состояния проблемы.

Цель диссертационной работы: оценить прогностическую и предиктивную значимость эндотелиального фактора роста сосудов и фактора роста фибробластов сыворотки крови у больных немелкоклеточным раком легкого в комбинированном лечении с неоадьювантной химиотерапией. Цель сформулирована четко, отражает суть проводимого исследования.

В соответствии с целью сформулированы задачи исследования (6) и определены способы их решения.

Представленная работа открывает новые перспективы в комбинированном лечении пациентов с немелкоклеточным раком легкого III стадии.

Новизна исследований и полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации. Впервые представлены данные по сывороточному содержанию эндотелиального фактора роста сосудов и фактора роста фибробластов сыворотки крови у больных немелкоклеточным раком легкого при комбинированном лечении с неоадьювантной химиотерапией. Впервые представлена динамика сывороточных уровней эндотелиального фактора роста сосудов и фактора роста фибробластов в разные сроки после комбинированного лечения. Автор впервые анализируем выживаемость больных в зависимости от уровней эндотелиального фактора роста сосудов и фактора роста фибробластов у больных немелкоклеточным раком легкого.

Автором определены подходы к индивидуальному прогнозированию эффекта неоадьювантной химиотерапии с использованием пороговых значений эндотелиального фактора роста сосудов и фактора роста фибробластов.

Практическая значимость исследования. В процессе обстоятельного обсуждения полученных данных автор выдвинул ряд вполне обоснованных оригинальных положений, важных как в научном, так и в практическом отношении. Результаты диссертационного исследования имеют существенное значение для развития онкологической науки и практики.

Разработан новый оригинальный алгоритм прогнозирования эффекта с определением ростовых факторов в сыворотке. Использование данного алгоритма позволяет проводить неинвазивную оценку дисбаланса ростовых факторов и способствует выделению группы больных с прогнозируемым положительным эффектом, что позволяет индивидуализировать стратегию комбинированного лечения больных с немелкоклеточным раком легкого.

Степень обоснованности научных положений, выводов и практических рекомендаций, сформулированных в диссертации. Обоснованность и достоверность результатов исследования, научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертационной работе, подтверждаются достаточным объемом клинических наблюдений (198 пациентов с верифицированным немелкоклеточным раком легкого) современным уровнем обследования, соответствующим принятым стандартам и оригинальностью методики комбинированного лечения. Представленный материал проанализирован, обработан и обобщен с применением современных методов статистической обработки.

Результаты работы оформлены в виде рукописи объемом 122 страницы компьютерного текста, иллюстрированной 26 таблицами, 20 рисунками, 4 клиническими примерами. Диссертация написана по традиционному типу и состоит из введения, 3-х глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка используемой литературы. Библиографический указатель содержит 197 источников отечественных и иностранных авторов.

Во введении содержатся сведения, обосновывающие актуальность и новизну выполненного исследования, а также достаточно четкие формулировки цели, задач исследования и основных положений, выносимых на защиту. При этом актуальность научного исследования убедительно доказана.

В первой главе (обзор литературы) автор проводит всесторонний анализ современных представлений о комбинированном лечении и роли ростовых факторов в неоангиогенезе и прогрессировании рака легкого. Диссертантом отмечается неоднозначность подходов к выбору лечебного алгоритма больных немелкоклеточным раком легкого III стадии, что, в свою очередь, не дает целостного представления об эффективности неoadьювантной химиотерапии у данной категории больных. Предполагается, что сдвиги в уровнях

ференциях. Автором опубликовано 8 печатных работ, в том числе 3 в ведущих рецензируемых научных журналах рекомендованных ВАК.

Внедрение результатов исследования в практику. Теоретические положения и практические рекомендации диссертации Рыбаса А.Н. «Прогностическая значимость сосудистого эндотелиального фактора роста и фактора роста фибробластов у больных немелкоклеточным раком легкого в комбинированном лечении с неоадьювантной химиотерапией» внедрены в практику работы специалистов онкологов ГБУЗ СК «Ставропольский краевой клинический онкологический диспансер» г. Ставрополя и специалистов кафедр хирургического и онкологического профилей Ставропольского государственного медицинского университета.

Соответствие содержания автореферата основным идеям и выводам диссертации. Автореферат полностью отражает основные положения диссертационной работы. Текст диссертации и автореферата написан грамотным научным языком. Выводы обоснованы. Положения, выносимые на защиту, аргументированы и доказаны.

Объективность использованных методов исследования, характер постановки вопросов, обоснование положений и выводов диссертации характеризуют автора как эрудированного и квалифицированного в научном и клиническом плане специалиста.

Замечания. Принципиальных замечаний по диссертационной работе нет. Имеющиеся замечания не умаляют достоинств работы. В рамках обсуждения хотелось бы получить ответы на следующие вопросы.

1. Почему у пациентов с плоскоклеточным раком легкого лучше эффект от проведения неоадьювантной химиотерапии?

2. Какие осложнения при проведении неоадьювантной химиотерапии у больных немелкоклеточным раком легкого III стадии наблюдались чаще всего, и какие использовались методы коррекции?

Заключение

Актуальность выбранной темы, значительный объем анализируемого материала, современный и адекватный организационно-методический уровень выполненного исследования, новизна полученных результатов, практическое значение выводов и рекомендаций позволяют считать, что диссертационная работа Рыбаса Андрея Николаевича «Прогностическая значимость сосудистого эндотелиального фактора роста и фактора роста фибробластов у

ростовых факторов могут быть использованы и как прогностические маркёры для выбора тактики лечения больных НМРЛ.

Вторая глава диссертации посвящена характеристике клинического материала и методам исследования. Обследование больных проводилось поэтапно, включая общеклиническое обследование, специальное диагностическое исследование (определение сывороточных уровней сосудистого эндотелиального фактора роста и фактора роста фибробластов), выявление клинического и прогностического значения определяемых факторов. Личное участие автора в проведении исследований не вызывает сомнений.

В третьей главе (собственные данные) автором всеобъемлюще представлена информация об объемах оперативных вмешательств, зафиксированных послеоперационных осложнениях, эффективности неoadьювантной химиотерапии. Показано, что при плоскоклеточном раке легкого достоверно чаще отмечалась стабилизация после проведения НХТ ($\chi^2=39,6$, $p=0,000$). В то же время у больных с аденокарциномой не получено достоверных различий, хотя отмечалась тенденция к увеличению эффекта стабилизации после двух циклов НХТ ($p>0,05$). У больных с низкодифференцированным раком достоверных различий по эффекту НХТ не выявлено, однако у больных с умеренной ($\chi^2=32,18$, $p=0,000$) и высокой степенями ($\chi^2=34,6$, $p=0,000$) дифференцировки достоверно чаще отмечена стабилизация.

Изложены результаты исследования уровня ростовых факторов при немелкоклеточном раке легкого. Автором установлена многоплановость изменений концентраций ростовых факторов на этапах комбинированного лечения и динамического наблюдения. Показана взаимосвязь выявленных изменений с гистологическим типом опухоли и степенью дифференцировки.

Завершает главу собственных данных алгоритм стратификации пациентов с немелкоклеточным раком легкого, который позволил выделить группу больных с прогнозируемым положительным эффектом от химиотерапии на основе анализа изменений баланса ростовых факторов,

В заключении, диссертант подробно анализирует выявленные закономерности, сопоставляет с результатами других исследований. Автором выдвигается ряд вполне обоснованных оригинальных положений, важных как в научном, так и в практическом отношении. Выводы и практические рекомендации, полученные автором, логично вытекают из материалов исследования и полностью соответствуют поставленной цели и задачам.

Основные положения и результаты работы достаточно широко представлены в научной печати и обсуждены на региональных и российских кон-

больных немелкоклеточным раком легкого в комбинированном лечении с неоадьювантной химиотерапией» является самостоятельным и завершенным научно-квалификационным исследованием, выполненным лично автором. Диссертация содержит новое решение научной задачи по оптимизации лечения немелкоклеточного рака легкого и прогнозирования эффекта неоадьювантной химиотерапии, имеющее существенное значение для онкологии и медицины в целом.

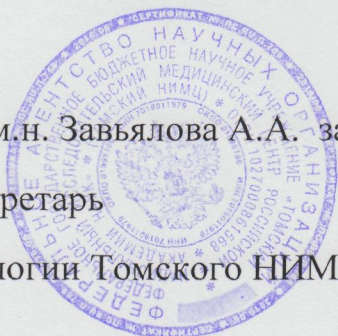
Диссертация отвечает всем требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 г., предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор – Рыбас А.Н. достоин присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология.

Ведущий научный сотрудник
торако-абдоминального отделения
НИИ онкологии Томского НИМЦ, д.м.н.

Завьялов А.А.

Подпись д.м.н. Завьялова А.А. заверяю.

Ученый секретарь
НИИ онкологии Томского НИМЦ, к.м.н.



Киселева Н.Д.

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

Адрес: Россия, 634050, г. Томск, пер. Кооперативный, 5

Тел.: +7(3822)418089 E-mail: zavyalovaa@oncology.tomsk.ru,