

## ОТЗЫВ

**официального оппонента на диссертационную работу соискателя кафедры госпитальной хирургии Ставропольского государственного медицинского университета Рыбаса Андрея Николаевича «Прогностическая значимость сосудистого эндотелиального фактора роста и фактора роста фибробластов у больных немелкоклеточным раком легкого в комбинированном лечении с неоадьювантной химиотерапией», представленную на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология**

### **Актуальность темы исследования**

Диссертационная работа Рыбас А.В. посвящена одной из наиболее актуальных проблем в онкологии – прогнозированию эффекта неоадьювантной химиотерапии в комбинированном лечении у пациентов с немелкоклеточным раком легкого. Постоянный интерес к изучению немелкоклеточного рака легкого обусловлен его высокой распространенностью и агрессивностью течения, неудовлетворительными результатами не только классической, но и современной таргетной терапии, трудностью прогноза исхода заболевания и высокой смертностью. Большинство больных на момент постановки диагноза имеют распространённую стадию болезни, что ставит перед клиницистами проблему выбора лечебного алгоритма и применения комбинированных схем лечения. В настоящее время мировой опыт комбинированного лечения рака легкого подтверждает принципиальную возможность повышения радикальности проводимого лечения путем сочетания хирургического вмешательства с неоадьювантной химиотерапией.

Однако выполненные к настоящему времени исследования не позволяют выбрать оптимальную стратегию комбинированного лечения у пациентов с немелкоклеточным раком легкого III стадии. Установлено, что большое значение для прогрессирования опухоли и развития

неоангиогенеза имеют ростовые факторы, в том числе эндотелиальный фактор роста сосудов и фактора роста фибробластов сыворотки крови.

С этих позиций изучение ростовых факторов при немелкоклеточном раке легкого представляет несомненный теоретический и практический интерес. Это позволит уточнить динамику ростовых факторов в разные сроки комбинированного лечения и открывает перспективу для разработки дополнительных прогностических и предиктивных критериев, позволяющих оптимизировать тактику ведения пациентов с немелкоклеточным раком легкого III стадии.

Целью исследования, проведенного автором, явилось изучение прогностической и предиктивной значимости эндотелиального фактора роста сосудов и фактора роста фибробластов сыворотки крови у больных немелкоклеточным раком легкого в комбинированном лечении с неoadъювантной химиотерапией. В соответствии с целью диссертантом сформулированы задачи исследования и способы их решения.

### **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 проведенным исследованием, достаточным объёмом клинических наблюдений (198 пациентов с морфологически верифицированным диагнозом немелкоклеточного рака легкого) и современным уровнем обследования. Анализируемый материал обобщён и обработан с применением статистических методов, что позволяет обосновать достоверность научных положений, выводов и практических рекомендаций.

Результаты работы оформлены в виде рукописи объемом 122 страницы компьютерного текста, иллюстрированы 26 таблицами, 20 рисунками и 4 клиническими примерами. Построение диссертации

традиционно. Она состоит из введения, 3-х глав, обсуждения, выводов, практических рекомендаций и списка используемой литературы. Автором приведено чёткое обоснование актуальности, научной новизны и практической значимости исследования, грамотно сформулированы цель, задачи исследования и положения, выносимые на защиту.

Подробный аналитический обзор отечественной и зарубежной литературы по изучаемой проблеме имеет подразделы, отражающие современные представления о роли ростовых факторов в ангиогенезе при раке легкого. Автором отмечено отсутствие информации, касающейся дисбаланса ростовых факторов при прогнозировании неoadьювантной химиотерапии у пациентов немелкоклеточным раком легкого III стадии.

Список используемой литературы включает 40 отечественных и 157 иностранных источников.

Автор приводит подробную характеристику обследуемого контингента, использованных в работе диагностических методов и методов статистической обработки полученных результатов.

Настоящее исследование носит, с одной стороны, фундаментальный характер, поскольку направлено на изучение патогенетического значения нарушений дисбаланса ростовых факторов при немелкоклеточном раке легкого. Автором показана зависимость выявленных нарушений от гистологического типа опухоли и степени дифференцировки рака легкого. С другой стороны, данная работа имеет прикладное значение, поскольку представлены возможности применения выявленных изменений в практической медицине. На основании полученных результатов диссертантом разработаны дополнительные критерии прогнозирования неoadьювантной химиотерапии и предложена риск-стратификация пациентов в отношении положительного эффекта на проведенную химиотерапию.

Полученные диссертантом данные систематизированы в выводах и практических рекомендациях, базируются на фактически полученном материале и полностью соответствуют поставленным цели и задачам.

### **Научная новизна полученных результатов**

Впервые проведено изучение особенностей содержания эндотелиального фактора роста сосудов и фактора роста фибробластов сыворотки крови у больных немелкоклеточным раком легкого в комбинированном лечении с неoadъювантной химиотерапией. Автором установлено, что при немелкоклеточном раке легкого отмечается повышение уровней ростовых факторов. Выявлена зависимость между продукцией изучаемых факторов и гистологическим типом опухоли.

Автором впервые представлены данные по сывороточному уровню эндотелиального фактора роста сосудов и фактора роста фибробластов у больных немелкоклеточным раком легкого после проведения неoadъювантной химиотерапии.

Автором проведена оценка выживаемости в зависимости от уровней ростовых факторов на фоне проведения неoadъювантной химиотерапии. Автором впервые представлена динамика сывороточных уровней эндотелиального фактора роста сосудов и фактора роста фибробластов у больных немелкоклеточным раком легкого после проведения неoadъювантной химиотерапии и в разные сроки после оперативного лечения.

Впервые автором определены возможности индивидуального прогнозирования эффекта неoadъювантной химиотерапии у больных немелкоклеточным раком легкого III стадии с использованием пороговых значений эндотелиального фактора роста сосудов и фактора роста фибробластов.

Диссертантом проведён углубленный анализ полученных данных, анализируемый материал обобщён и обработан статистическими

методами, что позволило ему обосновать достоверность научных положений, выводов, новизны данных и практические рекомендации. Полученные автором данные могут служить базой для дальнейших исследований – изучения новых антиангиогенных и мультитаргетных препаратов в НХТ больных НМРЛ.

Представленные в работе результаты тщательно документированы, наглядно иллюстрированы таблицами и рисунками.

### **Практическая значимость исследования**

В процессе обстоятельного обсуждения полученных данных соискатель выдвинул ряд вполне обоснованных оригинальных положений, важных как в научном, так и в практическом отношении. Выводы и практические рекомендации научно обоснованы и логично вытекают из материалов исследования.

Результаты диссертационного исследования имеют существенное значение для онкологии и практического здравоохранения.

Изучение содержания ростовых факторов, в частности крови даёт возможность расширить имеющиеся научные представления о динамике уровней ростовых факторов в разные сроки комбинированного лечения (до операции, после операции, через 6 и 12 месяцев). Установленные уровни ростовых факторов в периферической крови и выявленные взаимосвязи показателей с гистологическим типом опухоли могут использоваться в качестве дополнительных клинико-диагностических критериев рассматриваемой патологии.

Показано, что применение неоадьювантной химиотерапии в комбинированном лечении не увеличивает количество осложнений у больных с немелкоклеточным раком легкого III стадии.

Автором доказано, что использование неоадьювантной химиотерапии у больных с немелкоклеточным раком легкого III стадии сопровождается увеличением 3-х-летней выживаемости, медианы общей

выживаемости и безрецидивной выживаемости в сравнении с хирургическим лечением без неоадьювантной химиотерапии.

В результате исследования получено пороговое значение основного фактора роста фибробластов  $\geq 10,2$  пг/мл, которое позволяет прогнозировать хороший эффект от проводимой химиотерапии с чувствительностью 71,4 % и специфичностью 80,6 %, в то же время чувствительность и специфичность сосудистого эндотелиального фактора роста в плане прогнозирования неоадьювантной химиотерапии.

Полученные автором данные могут иметь перспективное значение, а именно применение антиангиогенного препарата бевацизумаба в комбинации с комбинированной химиотерапией по схеме паклитаксел и карбоплатин – 2 цикла НХТ, 3-й цикл – без бевацизумаба, - с целью повышения эффективности НХТ в группе больных с повышенной экспрессией VEGF.

### **Внедрение проведенных исследований в практику**

Материалы диссертации изложены в 7 научных работах, в том числе 2 из них в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ.

Теоретические положения и практические рекомендации диссертационного исследования внедрены в клиническую работу государственного бюджетного учреждения здравоохранения Ставропольского края «Ставропольский краевой клинический онкологический диспансер» г. Ставрополя, в учебный процесс кафедр госпитальной хирургии и онкологии с курсом ДПО ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России.

### **Соответствие содержания автореферата основным идеям и выводам диссертации**

Основные положения, выводы и практические рекомендации в полной мере изложены в автореферате и отражают содержание диссертации.

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

### **Замечания**

Принципиальных замечаний нет. Вместе с тем, при изучении диссертации возникло несколько вопросов, на которые хотелось бы получить разъяснения диссертанта.

1. Почему были выбраны именно эти ростовые факторы для исследования?

2. Какова экономическая затратность и доступность применения предложенного Вами алгоритма в условиях онкологической практики?

### **Заключение**

Диссертация Рыбаса Андрея Николаевича «Прогностическая значимость сосудистого эндотелиального фактора роста и фактора роста фибробластов у больных немелкоклеточным раком легкого в комбинированном лечении с неoadьювантной химиотерапией» является завершённой научной квалификационной работой, в которой содержится решение задачи по повышению эффективности комбинированного лечения пациентов с немелкоклеточным раком легкого на основе количественного определения ростовых факторов в крови, имеющей значение для онкологии и практического здравоохранения.

По своей форме, научной цели, задачам и содержанию диссертация Рыбаса Андрея Николаевича «Прогностическая значимость сосудистого эндотелиального фактора роста и фактора роста фибробластов у больных немелкоклеточным раком легкого в комбинированном лечении с неoadьювантной химиотерапией», представленная на соискание учёной степени кандидата медицинских наук, соответствует специальности 14.01.12 – онкология, и отвечает п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением правительства РФ от

24.09.2013 года № 842, в части требований, предъявляемых к кандидатским диссертациям, а ее автор достоин присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология.

Отзыв составила: Горбунова Вера Андреевна, 115478, г. Москва, Каширское шоссе д.23, тел. +7(499)324-19-19, e-mail: veragorbounova@mail.ru, ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, заведующая отделением химиотерапии

Доктор медицинских наук

по специальности 14.01.12-онкология,

профессор

Горбунова Вера Андреевна

Подлинность подписи профессора Горбуновой Веры Андреевны  
«удостоверяю»

Ученый секретарь

ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина»

Минздрава России



Кубасова Ирина Юрьевна

«03» октября 2016 г.