

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по научной работе ФГБОУ ВО «Пер-
вый Санкт-Петербургский государственный ме-
дицинский университет им. акад. И.П. Пав-
лова» Министерства здравоохранения Россий-

ской Федерации

Член-корр. РАН, профессор

Ю.С.Полушин

2016 года



ОТЗЫВ

ведущей организации на диссертационную работу Рыбаса Андрея Нико-
лаевича «Прогностическая значимость сосудистого эндотелиального
фактора роста и фактора роста фибробластов у больных немелкоклеточ-
ным раком легкого в комбинированном лечении с неоадьювантной хи-
миотерапией», представленную на соискание ученой степени кандидата
медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология

Актуальность темы исследования

Большое внимание к проблеме немелкоклеточного рака легкого связано с
его высокой распространенностью и смертностью в популяции, в связи с чем
своевременная диагностика и эффективное лечение рака легкого являются не
только медицинской, но и социальной проблемой.

При первичном обращении у подавляющего большинства пациентов ди-
агностируется III стадия процесса. В таких случаях хирургическое лечение,
как правило, носит условно-радикальный характер. Пятилетняя выживаемость
больных немелкоклеточным раком легкого III стадии после хирургического
вмешательства составляет всего лишь 16-20%, поэтому лечение этой катего-
рии больных до сих пор остается сложной и противоречивой проблемой. Ком-
бинированное лечение, включающее помимо операции лучевую терапию, спо-

способствует уменьшению риска возникновения местного рецидива, но не оказывает влияния на развитие отдаленного метастазирования и общую выживаемость. Проведение неоадьювантной химиотерапии на предоперационном этапе позволяет осуществлять раннее системное воздействие на первичную опухоль и ее субклинические метастазы, снижая условно стадию заболевания (downstage). Клинические исследования, представленные в последние годы, выявили достоверное повышение выживаемости после проведения неоадьювантной химиотерапии, но в настоящее время показания к ней четко не разработаны. При планировании системного лечения в онкологии последние годы широко используются маркеры, имеющие предиктивное и прогностическое значение. Такой подход позволяет индивидуализировать лечение и улучшить его результаты. При раке легкого изучается влияние различных ростовых факторов на эффективность лечения. В частности, есть сведения о целесообразности оценки мутаций и экспрессии таких факторов как эпидермальный фактор роста, фактор роста эндотелия сосудов и фактора роста фибробластов. Такой подход позволяет определить группу больных, которые будут чувствительны к системному лечению.

В результате становится актуальной работа Рыбаса А.Н., направленная на изучение возможности прогнозирования эффекта неоадьювантной химиотерапии у больных немелкоклеточным раком легкого на основании оценки уровней эндотелиального фактора роста сосудов и фактора роста фибробластов.

Научная новизна исследования

Автором впервые представлены данные по содержанию эндотелиального фактора роста сосудов и фактора роста фибробластов в сыворотки крови у больных с немелкоклеточным раком легкого, подвергшихся неоадьювантной химиотерапии. Впервые показана динамика изменения сывороточных уровней эндотелиального фактора роста сосудов и фактора роста фибробластов в процессе комбинированного лечения данной группы больных.

Автором впервые определены возможности индивидуального прогнозирования эффекта неoadьювантной химиотерапии у больных немелкоклеточным раком легкого III стадии на основании определенных пороговых значений эндотелиального фактора роста сосудов и фактора роста фибробластов.

Научно-практическая значимость

Разработан новый алгоритм прогнозирования эффекта системного лечения больных НМРЛ на основании оценки исходного значения, а также динамики изменения уровней VEGF и bFGF в сыворотке крови. Применение данного алгоритма позволяет определить тактику лечения данной группы больных, в т.ч. выделить группу больных, чувствительных к неoadьювантной химиотерапии.

Достоверность результатов исследования

Работа Рыбаса А.Н. основана на анализе клинически весомого материала, включающего проспективные данные о 198 больных с немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ). Дизайн исследования понятен и логичен. Автором проведена рандомизация больных в две группы: 1 гр. неoadьювантное лечение + операция (100) и 2 гр. только операция. Такой подход позволяет получить более достоверные результаты в отличии от простого сравнения.

Автором оценены уровни VEGF и bFGF в сыворотке крови до начала лечения и в различные сроки после инициации системной терапии. Полученные данные сопоставлены с отдаленными результатами лечения. Выявлены достоверное увеличение показателей 5-летней общей выживаемости в 1-й группе при исходно высоком уровне VEGF, а также отмечена тенденция к увеличению данного показателя при исходно низком уровне bFGF. Кроме того, автором определены пороговые значения указанных ростовых факторов в сыворотке крови, которые позволяют с высокой точностью прогнозировать эффект планируемой химиотерапии. В частности, автором доказано, что при ис-

ходном уровне VEGF > 245.0 пг/мл и bFGF > 10.2 пг/мл высока вероятность положительного ответа на химиотерапию, включающую комбинацию: цисплатин+этопозид. Этот вывод имеет практическое значение и говорит о необходимости поиска альтернативных схем химиотерапии при более низких уровнях данных маркеров.

В заключении данного раздела необходимо отметить, что достоверность полученных автором данных не вызывает сомнений, так как они базируются на анализе современной литературы, собственных результатах, полученных при правильно выбранных методиках исследования и корректной статистической обработке материала.

Структура и содержание работы

Диссертация изложена на 122 страницы компьютерного текста, включая список литературы, иллюстрирована 26 таблицами, 20 рисунками, 4 клиническими примерами. Диссертация написана по общепринятому принципу и состоит из введения, 3-х глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка используемой литературы. Библиографический указатель содержит 197 источник отечественных и иностранных авторов.

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

В первой главе (обзор литературы) автор проводит всесторонний анализ современной литературы о роли ростовых факторов в ангиогенезе и прогрессировании рака легкого. Диссертантом отмечается недостаточность информации, касающейся выбора лечебного алгоритма больных немелкоклеточным раком легкого III стадии, что, в свою очередь, не дает целостного представления о чувствительности к химиотерапии у данной категории больных. Предполагается, что сдвиги в уровнях ростовых факторов могут быть использованы и как прогностические маркёры для выбора тактики лечения больных НМРЛ.

Вторая глава диссертации посвящена клинической характеристике больных и методам исследования. В организационном аспекте обследование больных проводилось в три этапа, включающих общеклиническое обследование, специальное диагностическое исследование (определение сывороточных уровней сосудистого эндотелиального фактора роста и фактора роста фибробластов), выявление клинического и прогностического значения определяемых факторов. Достаточный клинический материал и тщательный его отбор, высокоинформативные методики определения показателей ростовых факторов, статистический анализ полученных результатов исследования позволяет не сомневаться в их научной достоверности. Личное участие автора в проведении исследований не вызывает сомнений.

В третьей главе (собственные данные) изложены результаты собственного анализа уровней ростовых факторов у пациентов немелкоклеточным раком легкого. Автором установлена многоплановость изменений концентраций ростовых факторов у больных немелкоклеточным раком легкого в разные сроки комбинированного лечения, показана зависимость выявленных нарушений от особенностей гистологического типа опухоли и типа дифференцировки рака легкого.

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 нарушений дисбаланса ростовых факторов, что является неоценимым подспорьем в прогнозировании результатов комбинированного лечения пациентов с немелкоклеточным раком легкого.

В заключении диссертант подробно анализирует выявленные изменения, 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 поставленным целям и задачам.

Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации. Результаты диссертации Рыбаса А.Н. имеют существенное значение для практического здравоохранения. Считаем вполне обоснованным предложенный врачам практического здравоохранения алгоритм стратификации пациентов, заключающийся в оценке индивидуального ответа на применение неoadъювантной химиотерапии с учетом уровней эндотелиального фактора роста сосудов и фактора роста фибробластов. Результаты диссертационного исследования рекомендуется внедрить в работу онкологических стационаров, что позволит повысить возможность прогнозирования эффекта от применяемой неoadъювантной химиотерапии. Считаем целесообразным внедрение итогов проведенных исследований в процесс обучения на кафедрах онкологии.

При планировании комбинированного лечения у больных немелкоклеточным раком легкого необходимо определять концентрации сосудистого эндотелиального фактора роста и основного фактора роста фибробластов.

Внедрение результатов исследования.

Результаты исследования внедрены в практику работы онкологов ГБУЗ СК «Ставропольский краевой клинический онкологический диспансер» г. Ставрополя и на кафедре хирургического и онкологического профилей Ставропольского государственного медицинского университета.

Принципиальных замечаний по диссертации нет. Однако к автору имеется несколько вопросов. Чем можно объяснить снижение уровней исследуемых маркеров с последующим их повышением в различные сроки после хирургического лечения? Насколько правомочно в алгоритме лечения НМРЛ указывать, что неoadъювантная химиотерапия не показана при уровне фактора роста фибробластов менее 10,2 пг/мл если в исследовании была использована

только одна схема лечения? Можно ли экстраполировать полученные результаты для оценки прогноза эффективности адъювантного лечения? Данные вопросы не влияют на качество работы и не умоляют положительного мнения о диссертационном исследовании, а являются лишь поводом для дискуссии и дальнейшего научного совершенствования соискателя.

Имеющиеся незначительные стилистические погрешности несущественны, не изменяют общего благоприятного впечатления о диссертации и не уменьшают научно-практическую значимость исследования.

Содержания автореферата полностью соответствует основным положениям диссертации.

Заключение.

Диссертационная работа Рыбаса Андрея Николаевича «Прогностическая значимость сосудистого эндотелиального фактора роста и фактора роста фибробластов у больных немелкоклеточным раком легкого в комбинированном лечении с неoadъювантной химиотерапией» является самостоятельным и завершенным научно-квалификационным исследованием, выполненным лично автором, которое содержит новое решение научной задачи, имеющее существенное значение для онкологии в плане оптимизации лечения рака легкого и прогнозирования эффекта неoadъювантной химиотерапии.

По своей актуальности, объему проведенного исследования, научной новизне, практической значимости и представленным результатам диссертация полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 (с изменениями от 21.04.2016г., №335), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени по специальности 14.01.12 – онкология.

Отзыв обсужден и одобрен на заседании кафедры онкологии ФГБОУ ВО
Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета
имени академика И.П. Павлова Минздрава России 28 сентября 2016 года (про-
токол №1).

Заведующий кафедрой онкологии
ФГБОУ ВО Первого Санкт-Петербургского
Государственного Медицинского
Университета им. акад. И.П. Павлова
Минздрава России
доктор медицинских наук

В.В. Семиглазов



ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский
университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения
Российской Федерации.

Россия, 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8

Телефон: 8 (812)338-78-95, E-mail: info@1spbgmu.ru,
oncology.spbgmu@mail.ru