



МИНИСТЕРСТВО ОБОРОНЫ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
(МИНОБОРОНЫ РОССИИ)

ВОЕННО-МЕДИЦИНСКАЯ
АКАДЕМИЯ

г. Санкт-Петербург,
ул. Академика Лебедева, 6, 194044

«18» 07 2017 г. № 4/10/607
На № _____

УТВЕРЖДАЮ

Заместитель начальника
Военно-медицинской академии
имени С.М. Кирова
по учебной и научной работе
доктор медицинских наук профессор

Б. Котив

«17» июля 2017 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о научно-практической ценности диссертационной работы Бабешкина Романа Николаевича на тему «Оптимизация лекарственного лечения больных трижды негативным раком молочной железы», представленной к официальной защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология.

Актуальность темы выполненной работы и ее связь с соответствующими отраслями науки и практической деятельности

Диссертация Бабешкина Романа Николаевича посвящена исследованию особенностей проведения химиотерапии при трижды негативном раке молочной железы (ТНРМЖ).

Интерес к диагностике и лечению рака молочной железы вызван ростом заболеваемости и смертности во всем мире. В России с 1985 г. рак молочной железы вышел на первое место в структуре злокачественных новообразований, а показатель прироста смертности в пять раз выше общего показателя прироста смертности от онкологических заболеваний. Трижды негативный рак молочной железы (ТНРМЖ), частота которого составляет 10–24%, выделяется отсутствием привычных для рака молочной железы терапевтических мишеней - рецепторов эстрогенов (ER), прогестерона (PgR) и HER-2/neu. Это крайне

агрессивная форма рака с высоким риском рецидивирования, быстрым метастазированием и низкой выживаемостью.

Результаты многочисленных исследований, в которых изучалась данная подгруппа заболеваний, свидетельствуют о низких шансах пациенток на выздоровление, а также о тенденции к негативному исходу заболевания у больных ТНРМЖ в большей степени, чем у лиц с другими подтипами опухоли, повышенным риском рецидивов заболевания и соответственно, более низкими показателями ОВ.

На сегодняшний день предложено большое количество прогностических факторов, помогающих специалистам в разработке алгоритмов лечения этого гетерогенного заболевания с учетом различной агрессивности опухоли, но говорить о конкретных успехах было бы очень преждевременно

Основным направлением научного поиска остается разработка оптимальных схем химиотерапии при лечении различных форм рака молочной железы.

В последние годы растет число публикаций, подтверждающих важность неоадьювантной химиотерапии с применением препаратов таксанового ряда и ее необходимость при ТНРМЖ.

Остаются дискуссионными вопросы назначения химиотерапевтической схемы CMF, а также возможность проведения только хирургического лечения для пациенток с ТНРМЖ.

В связи с этим диссертационное исследование Р. Н. Бабешкина, касающиеся изучения популяции больных ТНРМЖ, оценки непосредственной эффективности использования и отдаленных результатов стандартных режимов неоадьювантной терапии, выбора оптимальных схем химиотерапии и тактики комбинированного лечения у данной категории больных, является актуальными и практически значимыми.

Для решения основных задач исследования произведен, получавших стационарное и амбулаторное лечение с 2005 по 2012 годы в Санкт-Петербургском ГБУЗ ГКОД.

Научная новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

При анализе клинической симптоматики и изучении непосредственных и отдалённых результатов и результатов лечения 817 пациенток с диагнозом ТНРМЖ, автором разработаны и внедрены в клиническую практику новые оптимизированные подходы к лекарственному лечению этой группы больных с учётом клинических и морфологических особенностей опухоли. Предложенный комплексный подход позволил увеличить продолжительность жизни и время до прогрессирования у пациенток, получавших лекарственное лечение препаратами таксанового ряда. В результате проведенного исследования разработаны практические рекомендации по лекарственному лечению ТНРМЖ и обоснована необходимость неoadьювантной химиотерапии. Проведенное исследование доказало недопустимость применения химиотерапевтической схемы CMF, а также выполнение только одного хирургического лечения для пациенток, имеющих ТНРМЖ.

Таким образом, научная новизна исследования определяется, прежде всего, доказательным обоснованием обязательного назначения препаратов таксанового ряда в комбинации с оперативным лечением и неэффективность схемы CMF при ТНРМЖ.

Значимость для науки и практической деятельности полученных соискателем результатов

Основные положения и выводы диссертации доложены на региональных и всероссийских, в том числе с международным участием научно-практических конференциях. По материалам диссертации опубликовано 6 научных работ, из них 3 – в изданиях, рекомендованных ВАК РФ, где в полной мере отражены материалы диссертации, новые научные положения и практические рекомендации. Достаточное количество опубликованных работ по теме

диссертации, обсуждения на научных форумах доказывают обоснованность положений и полученных выводов.

Значимость научно-исследовательского труда Р.Н. Бабешкина имеет как теоретическую, так и практическую направленность и ценность. Впервые изучены клинико-морфологические особенности больных с ТНРМЖ. Проведенное автором сравнение эффективности стандартных режимов неоадьювантной и адьювантной терапии, убедительно показало высокую эффективность таксан-содержащих схем. В результате проведенного анализа отдаленных результатов лечения, доказана необходимость проведения неоадьювантной химиотерапии.

Выводы, практические рекомендации и положения, выносимые на защиту, полностью обоснованы материалами проведенного исследования и адекватно отражают содержание работы, подчеркивая новизну и значимость полученных результатов. Диссертация написана хорошим литературным языком, наглядно иллюстрирована 23 таблицами и 16 рисунками.

Исследование выполнено на современном уровне и несомненно представляет ценность с клинической точки зрения. Диссертационная работа Р.Н. Бабешкина ориентирована на использование и широкое внедрение в практическое здравоохранение. Установленный факт необходимости обязательного проведения химиотерапии таксановыми препаратами у больных с ТНРМЖ, подчеркивает практическую ценность работы.

Таким образом, полученные автором результаты перспективны и являются основой для проведения дальнейших научных исследований. Выявленные особенности проведения химиотерапии и комбинированного лечения ТНРМЖ, могут позволить улучшить исходы лечения больных с такой агрессивной формой рака молочной железы.

Структура и содержание работы

Работа выполнена в традиционном стиле, материал изложен на 109 страницах машинописного текста, иллюстрирован 23 таблицами и 16

рисунками. Диссертация состоит из введения, обзора литературы (глава 1), описания методов исследования и характеристики клинического материала (глава 2), результатов собственных исследований (главы 3,4), заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. В списке литературы представлено 115 источников: 22 отечественных и 93 иностранных.

Во введении диссертант обосновывает актуальность проблемы лечения больных с ТНРМЖ, обозначает основные изучаемые вопросы. Цель работы сформулирована ясно, задачи всесторонне раскрывают цель и обозначают все основные направления исследования. Положения, выносимые на защиту, отражают суть исследований. Введение написано ясно, четко и конкретно.

Обзор литературы основан на анализе источников, посвященных современному взгляду на эпидемиологию, классификацию, биологию и новые перспективы лечения ТНРМЖ. Этот раздел исследования наглядно показывает, что автором достаточно и в полном объеме рассмотрена изучаемая проблема. Глава написана традиционно и существенных возражений к ней не имеется.

Во второй главе подробно изучена клиническая характеристика больных, получавших различные виды лечения, методы обследования и статистический анализ групп больных. Диссертация основана на изучении результатов лечения 817 больных, разделенных на три группы. В первую вошла 201 пациентка, получавшие неoadъювантную химиотерапию по стандартным схемам FAC и CMF, во вторую группу – 528 пациенток, которым назначалась адъювантная химиотерапия по схемам FAC и AT и в третью группу вошли пациентки, которые не получали никакого лечения кроме хирургического. Разделы данной главы проработаны тщательно, что способствует восприятию материала, преемственности в изложении результатов исследований в последующих главах. Объем проведенных исследований представляется достаточным, статистически достоверным, репрезентативным.

В третьей главе проведена оценка эффективности лечения ТНРМЖ. Анализ результатов лечения в рассматриваемых группах больных проводился на основе учета опухолевого патоморфоза и безрецидивной выживаемости, что определяет их показательность и достоверность.

В четвертой главе обсуждены полученные результаты исследования. Автор убедительно показал преимущество таксановых схем химиотерапии в лечении ТНРМЖ перед другими как в неоадьювантном, так и в адьювантном режиме. Частота полных патоморфологических регрессов опухоли была значительно выше в группе пациенток, получавших в неоадьювантном лечении таксаны (43,4%) против схем CMF (6,5%) и FAC (4,5%).

Наилучшие показатели трехлетней безрецидивной выживаемости и степень патоморфологического регресса была достигнута в группе, которая получала адьювантное химиотерапевтическое лечение с включение препаратов таксанового ряда – 38,8% против 35,9% у пациентов, получавших схему FAC, 31,5% - для схемы CarbC и всего 15,9% - для схемы CMF.

Авторы также оценили безрецидивную выживаемость в зависимости от степени гистопатологической дифференцировки опухоли. Установлено, что чем выше была степень дифференцировки, тем интенсивнее снижались показатели трехлетней безрецидивной выживаемости. В группе пациенток, получавших адьювантную химиотерапию эти показатели составили соответственно при G1-41%, G2 – 36,8%, G3 – 34,3%. Все это, несомненно, обогащает научную составляющую труда.

В итоге при анализе показателей общей выживаемости в зависимости от схемы адьювантной химиотерапии наиболее эффективными являются таксан-содержащие режимы. Также доказано преимущество неоадьювантной терапии перед адьювантной.

Основные положения диссертации хорошо аргументированы. Выводы соответствуют цели и задачам исследования, логически вытекают из анализа полученных данных. Практические рекомендации не вызывают сомнений и подтверждают высокую практическую ценность настоящей научной работы.

Указатель литературы составлен в соответствии с существующими правилами. В целом работа написана грамотно, достаточно иллюстрирована рисунками и таблицами. Автором выполнен большой объем работы, которую, безусловно, можно считать завершенной. Автореферат и 6 научных работ, 3 из которых опубликованы в журналах, реферируемых ВАК, в достаточной мере отражают основное содержание диссертации. Оценка подхода диссертанта к решению поставленной задачи, уровень и глубина ее решения дает основание квалифицировать исполнителя как зрелого научного работника, умеющего ставить проблемные вопросы и грамотно оценивать результаты исследования. Всё перечисленное позволяет сделать вывод о доказательности и обоснованности научных положений и выводов, сформулированных в диссертации.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы.

Автором в ходе проведенного клинического исследования были получены новые данные о лекарственной терапии ТНРМЖ.

На основании результатов проведенного клинического исследования разработан и внедрен в клиническую практику новый подход к химиотерапевтическому лечению больных ТНРМЖ. Предлагаемый комплексный подход позволил увеличить продолжительность жизни и время до прогрессирования у пациенток, получавших лекарственное лечение препаратами таксанового ряда.

Автором разработаны практические рекомендации по лекарственному лечению ТНРМЖ и обоснована необходимость в неoadьювантной химиотерапии всем больным, имеющим данный фенотип РМЖ. Проведенное автором исследование доказало недопустимость применения химиотерапевтической схемы CMF, а также выполнение только одного хирургического лечения для пациенток, имеющих ТНРМЖ.

Практическое использование результатов и выводов диссертационного исследования несомненно способствует улучшению результатов лечения

больных с раком молочной железы. Уточненные данные по выбору схем химиотерапии при ТНРМЖ способствуют выработке оптимального алгоритма лечения. Результаты диссертационного исследования целесообразно внедрить в практику онкологических стационаров с целью улучшения результатов лечения больных ТНРМЖ, а также использовать в учебном процессе при подготовке аспирантов и врачей, обучающихся на последипломном этапе.

Замечания к работе.

Принципиальных замечаний по содержанию и оформлению диссертации нет.

Заключение.

Диссертация Бабешкина, Романа Николаевича «Оптимизация лекарственного лечения больных трижды негативным раком молочной железы», представляемой к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология, является самостоятельным законченным квалификационным научным исследованием, выполненным под руководством доктора медицинских наук А.Г. Манихаса на высоком методическом уровне, в котором осуществлено решение актуальной научной задачи – улучшение результатов лечения больных ТНРМЖ.

По своей актуальности, научной новизне, объему выполненных исследований и практической значимости полученных результатов представленная работа соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 года № 842(в ред. от 21.04.16 №335), предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени кандидата наук, а ее автор достоин присуждения искомой степени по специальности 14.01.12 – онкология.

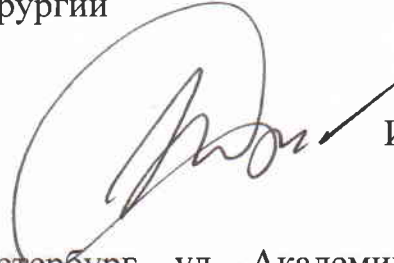
Диссертация и отзыв обсуждены и одобрены на кафедральном заседании кафедры госпитальной хирургии Федерального государственного бюджетного военного образовательного учреждения высшего образования «Военно-

медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, протокол № 19 от «19» июня 2017 года.

Начальник кафедры госпитальной хирургии

доктор медицинских наук

полковник медицинской службы



И. Дзидзава

Почтовый адрес: 194044 Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д.6
ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М.Кирова» МО РФ

Тел. +7 812 292-32-06

E-mail: kotivbn@mail.ru

Подпись полковника медицинской службы Дзидзавы И.И. заверяю.

Начальник отдела кадров

ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М.Кирова» МО РФ

полковник медицинской службы



Д. Гусев