

## ОТЗЫВ

официального оппонента, профессора кафедры патологической анатомии Федерального Государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктора медицинских наук Андреевой Юлии Юрьевны на диссертационную работу Беркут Марии Владимировны на тему: «Предиктивная роль патоморфологического и молекулярного типирования при радикальном лечении больных раком предстательной железы высокого риска», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям: 14.01.12 – онкология, 14.03.02 – патологическая анатомия.

### *Актуальность темы диссертации*

Диссертация Беркут М.В. посвящена сложной проблеме современной онкоурологии – улучшению онкологических результатов хирургического лечения больных раком предстательной железы высокого риска. В настоящее время заболеваемость раком предстательной железы продолжает расти, при этом стабильно более трети впервые выявленных случаев заболевания приходится на локализованные и местно-распространенные формы высокого риска прогрессирования, которые демонстрируют неудовлетворительные онкологические результаты на фоне изолированного применения хирургического метода лечения. Следовательно, проблема выбора оптимального метода лечения данной группы пациентов остается важной и дискуссионной, так как потенциальный вариант лечения должен воздействовать не только на местные, но и на системные факторы риска прогрессирования. Именно поэтому в настоящее время в клинических исследованиях большой интерес вызывают различные аспекты неoadьювантной терапии, которая является одним из важнейших составляющих компонентов комплексного лечения рака разных локализаций.

Основными задачами неoadьювантного лечения являются: уменьшение объема первичного очага с целью улучшения условий для выполнения органосохраняющих оперативных вмешательств, определение чувствительности опухоли *in vivo* и планирование адьювантной терапии на основании выраженности опухолевого регресса. Основным источником информации при этом служит выраженность лечебного патоморфоза. Однако, патологоанатомы при проведении гистологического исследования послеоперационного материала на фоне лекарственного лечения (наиболее часто после гормональной терапии) сталкиваются с затруднениями по оценке



морфологических изменений в самой опухоли и стромальном компоненте железы. Это обусловлено отсутствием универсальной, четкой и достоверно обоснованной морфологической шкалы оценки проявлений лечебного патоморфоза в тканях простаты. Кроме того, морфологические изменения значительно варьируются в зависимости от вида предшествующей терапии (гормональная, лучевая).

Таким образом, выбранная тема комплексного морфологического исследования рака предстательной железы с применением иммуногистохимического анализа является весьма актуальной как в научном, так и в практическом отношении.

### ***Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации***

Обоснованность положений, выносимых на защиту, и выводов, сформулированных в диссертационном исследовании Беркут Марии Владимировны, определяется достаточным объемом клинического материала, адекватным набором современных методов исследования, включая морфометрию, иммуногистохимическое исследование и молекулярный анализ экспрессии микроРНК. В своей работе соискатель опирается также на соответствующие нормативные документы, материалы научно-практических конференций, публикации в периодической печати, соблюдая принципы научной преемственности с предшествующими работами по данной проблематике, согласованности полученных в диссертации результатов с основными теоретическими положениями, а также комплексности и системности. Дизайн исследования и выбор методов опирается на тщательный и надежный теоретический базис в виде обобщения трудов отечественных и зарубежных ученых соответствующего профиля (151 источник), что подтверждается ссылками на них в тексте диссертационной работы. Проведено сопоставление полученных результатов с данными зарубежного опыта в решении важной проблемы приоритета неoadьювантного лечения для группы больных раком предстательной железы высокого риска прогрессирования.

Информационно-эмпирическую базу исследования составили результаты лечения достаточной по объему группы пациентов с локализованным и местно-распространенным раком предстательной железы высокого риска (82 пациента). Для комплексного морфологического исследования использован, как биопсийный, так и операционный материал предстательной железы. Проведен молекулярный анализ изменений

экспрессии микроРНК с использованием методов микродиссекции и ПЦР. Качественная и количественная оценка полученной морфологической картины проведена методом визуального анализа на светооптическом уровне, дополнена компьютерной морфометрией с целью апробации и объективизации методики Murphy С., результаты которой нашли свое отражение в научных положениях по формуле специальностей, по которым будет защищаться диссертация.

По теме диссертации опубликовано 6 научных печатных работ, в том числе 4 статьи в рецензируемых научных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации. Автором представлено широкое обсуждение результатов диссертационной работы на международных и всероссийских научных конференциях.

Получен патент на научное изобретение «Способ лечения рака предстательной железы высокого и очень высокого риска» RU 2675695.

#### *Достоверность и новизна исследования, полученных результатов*

Достоверность результатов и обоснованность выводов диссертационного исследования не вызывает сомнений и базируется на адекватности дизайна исследования, достаточном объеме представленного материала, использовании современного сертифицированного высокотехнологичного оборудования, современных методах исследования, корректной статистической обработке полученных экспериментальных данных.

Гистологические препараты 82 больных (операционный материал исследован тотально) изучен после рутинного окрашивания с подробным анализом морфологических изменений опухоли и окружающих тканей, а также применен иммуногистохимический метод с широкой панелью из 8 моноклональных антител. Объектами молекулярного анализа микроРНК стали 66 срезов аденокарциномы предстательной железы.

Анализ полученных данных проведен с использованием современных методик сбора и обработки материала и исходной информации, применением современной репрезентативной статистической обработки полученных результатов в двух программах: «STATISTICA» версия 10 и «JASP» версия 0.11.1. Результаты представлены в диссертации в 18 таблицах. Работа детально иллюстрирована 30 рисунками – графиками и гистосканами. Представленные микрофотографии хорошего качества детально иллюстрируют суть



описываемых морфологических изменений на фоне неоадьювантной химиогормональной терапии.

Научные положения, выводы и рекомендации согласуются с целью диссертации, соответствуют поставленным задачам, которые в результате диссертационного исследования выполнены в полном объеме и внедрены в практику.

В ходе исследования влияния сочетанного применения доцетаксела и дегареликса в неоадьювантном режиме автором сделаны обоснованные выводы о клинических и морфологических изменениях статуса заболевания, позволяющих достигать резектабельности у пациентов с выраженным местным распространением. Продемонстрировано статистически значимое снижение частоты позитивного хирургического края на 15% в исследуемой группе. Данные результаты противоречат более ранней работе Носов А.К. и соавт. (2014) с применением режима доцетаксела 36мг/м<sup>2</sup> без гормональной терапии, где частота позитивного хирургического края была выше на 28,8% в группе комбинированного лечения. Именно это отличие в совокупности с уменьшением объема предстательной железы подчеркивает необходимость использования комбинированной схемы лечения с добавлением дегареликса. Поэтому автором выдвинута важная практическая рекомендация о расширении возможностей радикальной простатэктомии у пациентов с местно-распространенным процессом и вовлечением регионарных лимфатических узлов.

Ключевая научная новизна работы, заключается в том, что впервые в Российской Федерации апробирована экспериментальная методика оценки лечебного патоморфоза аденокарциномы предстательной железы. Принято считать, что наиболее полное действие цитостатиков или гамма-терапии отражают такие признаки, как дистрофические и некротические изменения, полиморфизм опухолевых клеток, митотическая активность, выраженность фиброза и гиалиноза опухолевой ткани. Однако используемые при других локализациях системы по оценке лечебного патоморфоза основаны на количественной и полуколичественной оценке доли жизнеспособных опухолевых клеток. Эти методики не могут быть рекомендованы к использованию для оценки изменений аденокарциномы предстательной железы в виду их универсальности и неспецифичности (Башлык В.О. 2018; Лисаева А.А. 2011). Представленная методика С. Murphy продемонстрировала высокую воспроизводимость. Полученные данные демонстрируют перспективность дальнейшего использования этой системы в практической деятельности патологоанатомов.



Измененный подход к оценке степени морфологических изменений аденокарциномы предстательной железы после неoadьювантной химиогормональной терапии доцетакселом и дегареликсом на основании апробации методики Murphy С. и полученных морфологических данных внедрен в практику хирургического онкоурологического отделения (акт о внедрении от 26.02.2020г) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» МЗ РФ.

В результате диссертационного исследования установлена зависимость между продолжительностью безрецидивного периода на фоне комбинированного лечения и экспрессией протеина с-МУС в послеоперационном материале. С учетом представленных данных в литературном обзоре о возможном влиянии активированного гена с-МУС в клеточных линиях рака предстательной железы, нарушение регуляции которого обеспечивает формирование кастрационно-резистентного штамма клеток аденокарциномы, уменьшение времени до наступления биохимической прогрессии может быть обусловлено формированием резистентностью к доцетакселу (Rebello R.J. 2017; Hawksworth D. 2010). В рамках данной работы уровень экспрессии андрогеновых рецепторов и протоонкогена с-МУС дополнительно был подвергнут анализу на выявление взаимосвязи между этими показателями. Полученные данные могут быть использованы при проведении клинических исследований по оценке чувствительности клеточных линий к проводимому варианту химиотерапии и оценке вероятности формирования кастрационно-резистентного штамма опухоли.

### ***Краткая характеристика основного содержания диссертации***

Материалы диссертации включают введение, обзор литературы, материалы и методы, глава непосредственных результатов, обсуждение, выводы, практические рекомендации, список литературы. Диссертация изложена на 144 страницах стандартного компьютерного текста, иллюстрирована 18 таблицами, 30 рисунками. Библиографический список включает 151 источник, из них 29 отечественных и 122 зарубежных авторов.

Введение достаточно аргументировано, содержит обоснование актуальности диссертационного исследования, указана степень научной разработанности проблемы, вытекающие из этого цель и задачи. Обзор литературы изложен достаточно логично, последовательно и иллюстрирует актуальность темы диссертации.

В главе «Материалы и методы» дана оптимальная характеристика включенных в исследование пациентов с указанием критериев включения и



исключения, методологии их обследования, а также методов лечения и статистической обработки клинических данных. Объем исследованного материала является достаточным, выделение основной и контрольной групп больных обосновано.

Примечательным является подробное описание автором применяемых протоколов подготовки и анализа гистологического материала получены с использованием современных методов на сертифицированном оборудовании, в ходе которого получены световые, иммуногистохимические и морфометрические данные с последующей грамотной статистической обработкой.

В четырех разделах главы собственных результатов достаточно подробно, иллюстративно отражены данные на всех этапах лечения, результаты активного наблюдения за пациентами. Представлены данные по токсичности неоадьювантного лечения. Особым достоинством работы являются продемонстрированные исследователем потенциальные возможности изучения профиля экспрессии микроРНК на фоне лекарственного лечения за счет установленной связи с показателями общей выживаемости и изменения уровня относительной концентрации при терапии доцетакселом. Полученные результаты четко изложены, хорошо проиллюстрированы.

В главе «Заключение» соискатель обобщает основные данные своих исследований и соотносит их с результатами работ отечественных и зарубежных авторов. В работе убедительно продемонстрирована важность и приоритетность полученных выводов и доказана необходимость их внедрения в ежедневную онокологическую практику. Выводы сформулированы четко и соответствуют цели и задачам исследования. Итоги работы нашли отражение и в практических рекомендациях. Информация, изложенная в разделе «Перспективы разработки темы» характеризует автора, как полноценного исследователя, способного не только сопоставить собственные научные результаты с известными литературными данными, но и выделить перспективные научные направления, которые могут быть реализованы в онкологической практике в ближайшем времени.

Автореферат содержит исчерпывающую, хорошо иллюстрированную информацию по основным позициям диссертационной работы.

### *Замечания по работе*

По содержанию работы возникли следующие замечания:

1. В практической рекомендации №3 автор предлагает определение экспрессии протеина с-МУС на послеоперационном материале для

предсказания продолжительности безрецидивного периода на фоне НХГТ. На мой взгляд, целесообразно отметить пороговые значения экспрессии маркера в опухолевых клетках для различных периодов безрецидивной выживаемости, а также конкретные рекомендации по лечебной тактике при высоком риске рецидива.

2. В тексте диссертации неоднократно упоминается лечебный патоморфоз опухоли в результате различных методов лечения, в том числе и лучевой терапии. Непонятно, считает ли автор правомерным экстраполировать результаты исследования опухоли после неoadьювантной химиогормонотерапии с использованием методики Murphy С. на опухоли после радиотерапии.

Указанные замечания не снижают значимости полученных результатов и не влияют на общую положительную оценку диссертационного исследования М.В. Беркут.

### *Заключение*

Диссертация Беркут Марии Владимировны «Предиктивная роль патоморфологического и молекулярного типирования при радикальном лечении больных раком предстательной железы высокого риска», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям: 14.01.12 – онкология, 14.03.02 – патологическая анатомия является законченной научно-квалификационной работой, содержащей новое решение актуальной научной задачи - улучшение результатов хирургического лечения больных локализованным и местно-распространенным раком предстательной железы высокого риска, имеющей существенное значение для онкоурологии.

Основные теоретические и методические положения, практические результаты и выводы диссертационной работы апробированы в научной печати, обсуждены в процессе работы международных и Российских научно-практических конференций. По результатам диссертационного исследования опубликовано 6 научных печатных работ, в том числе 4 статьи в рецензируемых научных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации.

Автореферат и опубликованные работы достаточно полно отражают основное содержание диссертации, характеризуют результаты проведенных исследований.

Уровень решаемых задач представляется соответствующим требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени



кандидата медицинских наук. Содержание диссертации соответствует специальностям: 14.01.12 – онкология, 14.03.02 – патологическая анатомия.

Диссертация по актуальности темы, новизне полученных материалов, научному и практическому значению, обоснованности и достоверности результатов исследований, содержанию и объёму соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении учёных степеней», ВАК Министерства образования и науки от 24 сентября 2013 № 842 (с изменениями от 01.10.2018г, №1168), предъявляемым к кандидатским диссертациям. Автор диссертационной работы Беркут Мария Владимировна заслуживает присуждения учёной степени кандидата медицинских наук по двум специальностям 14.01.12 – онкология, 14.03.02 – патологическая анатомия.

Профессор кафедры патологической анатомии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, д.м.н., профессор, специальность 14.03.02 – патологическая анатомия

125993, Москва, Баррикадная улица д. 2/1 стр. 1, +7 (495) 680-05-99

julandr@list.ru



Ю. Ю. Андреева

Подпись профессора Андреевой Ю. Ю. заверяю

Ученый секретарь ФГБОУ ДПО РМАНПО

Минздрава России, профессор



Л. М. Савченко

125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

Телефон: +7 (495) 680-05-99 доб.900

E-mail: mparo@rmpo.ru

07.09.2020 г.