

УТВЕРЖДАЮ

Директор

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова»

Минздрава России

А.М. Беляев



20 21 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Диссертация «Неoadъювантная химиогормонотерапия рака предстательной железы» выполнена в научном отделе инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

В период подготовки диссертации соискатель Бувич Наталья Николаевна проходила обучение в аспирантуре федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации по направлению подготовки «клиническая медицина» - 31.06.01, направленность программы - онкология.

В 2014 г. с отличием окончила государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Благовещенск по специальности «лечебное дело». В том же году поступила в клиническую ординатуру федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Санкт-Петербург, по специальности «онкология».

С 2016 г. по 2021 г. прошла обучение в аспирантуре ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России по направлению подготовки «клиническая медицина» - 31.06.01, направленность программы - онкология.

С 2020 г. Буевич Н.Н. работает в должности врача-онколога амбулаторного отделения №1 ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России.

Справка об обучении №547 (сдача кандидатских экзаменов по онкологии, иностранному языку, истории и философии) выдана 17.06.2021 г. федеральным государственным бюджетным учреждением «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Справка об обучении №4741 (сдача кандидатского экзамена по урологии) выдана 13.02.2020 г. федеральным государственным бюджетным образовательным учреждением высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научные руководители:

- Проценко Светлана Анатольевна, д.м.н., заведующий отделением химиотерапии и инновационных технологий федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
- Носов Александр Константинович, к.м.н., заведующий хирургическим отделением онкоурологии федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

По итогам обсуждения диссертации «Неoadьювантная химиогормонотерапия рака предстательной железы», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям: 3.1.6. – Онкология, лучевая терапия, 3.1.13. – Урология и андрология, принято следующее заключение: диссертация является самостоятельно выполненной научно-квалификационной работой, имеющей элементы научной новизны, научно-практическое значение, посвященной лечению больных раком предстательной железы высокого и очень высокого риска.

Актуальность представленного исследования:

Рак предстательной железы (РПЖ) является актуальной, социально-значимой проблемой мужского населения. Однако противоопухолевое лекарственное лечение РПЖ, особенно на ранних этапах, остается дискуссионной темой.

Ведущая роль при выборе опций терапии для пациентов с гистологически подтвержденным РПЖ отводится группам риска. Около 20 % всех мужчин с диагнозом РПЖ имеют высокий и очень высокий риск. Пациенты группы высокого риска более склонны к прогрессированию, метастазированию, смерти от заболевания. Идентификация пациентов, имеющих высокий и очень высокий

риск, крайне важна, т.к. для их лечения возможно использование мультимодальной терапии, ориентируясь как на местные, так и на системные факторы заболевания. Стандартными методами терапии РПЖ высокого риска являются дистанционная лучевая терапия в сочетании с длительным курсом андрогенной депривации (1,5–3 года) или дистанционная лучевая терапия в сочетании с брахитерапией и андрогенной депривационной терапией или, в отдельных случаях, радикальная простатэктомия (РПЭ) + лимфаденэктомия. Возможны также или дистанционная лучевая терапия, или андрогенная депривация, как самостоятельные методы лечения. Вместе с тем, часть больных не отвечает на проводимое лечение, что требует поиска прогностических маркеров эффективности терапии, а также тщательной стратификации пациентов на группы риска.

Большинство мужчин, имеющих локализованную форму РПЖ, которым проведена РПЭ, имеют стойкую ремиссию, однако, у трети пациентов наблюдается рецидив. Около 15% пациентов не отвечают на проводимые локальные методы лечения. Тактика ведения больных РПЖ высокого и очень высокого риска прогрессирования остается спорной.

В настоящее время все чаще возникает интерес к неоадьювантному лечению в попытке искоренить микрометастазы и улучшить хирургические результаты лечения.

Неоадьювантная терапия не является стандартом лечения, однако результаты последних исследований отмечают широкое ее применение при РПЖ высокого и очень высокого риска. Неоадьювантное противоопухолевое лекарственное лечение перед РПЭ является многообещающей стратегией лечения, которая потенциально может улучшить выживаемость пациентов с локализованным РПЖ.

Учитывая вышесказанное, целесообразно проведение исследования эффективности применения доцетаксела и дегареликса в качестве неоадьювантной химиогормонотерапии и неоадьювантной гормональной терапии в монорежиме перед РПЭ при РПЖ высокого и очень высокого риска с целью улучшения результатов лечения пациентов с данной патологией.

Научная новизна исследования:

Проведен сравнительный анализ использования неоадьювантной химиогормональной терапии доцетакселом в сочетании с дегареликсом, гормональной неоадьювантной терапии и РПЭ у пациентов РПЖ высокого и очень высокого риска.

Показано преимущество неоадьювантной химиотерапии доцетакселом и гормональной терапии дегареликсом по показателям безрецидивной выживаемости по сравнению с хирургическим лечением.

Проведение неоадьювантной химиогормональной и гормональной терапии показало наличие патоморфологического ответа, при этом не достигнуто полных лечебных патоморфозов.

На основе результатов исследования показано, что неоадьювантная противоопухолевая лекарственная терапия не повлияла на функциональные

результаты хирургического лечения у больных РПЖ высокого и крайне высокого риска.

Разработан и получен патент на изобретение «Способ лечения рака предстательной железы высокого и очень высокого риска» (Патент: № RU 2675695 Бюл. №36 от 24.12.2018г).

Обоснованность и достоверность результатов исследования:

Достоверность результатов исследования подтверждается достаточным клиническим материалом исследования.

В исследование включено 138 пациентов с диагнозом рак предстательной железы высокого и очень высокого риска развития прогрессирования, получавших лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России с марта 2014 г. по август 2019 г. Пациенты разделены на 3 группы – первая группа получала РПЭ (n=46). Второй группе пациентов проводилась неoadъювантная химиогормональная (ХГТ) терапия (химиотерапия доцетакселом в сочетании с гормонотерапией дегареликсом) с последующим хирургическим лечением (ХГТ+РПЭ, n=46). Третья группа больных получала неoadъювантную гормональную терапию с последующей РПЭ (ГТ+РПЭ) (n=46).

Обоснованность полученных результатов подтверждается статистической обработкой материала. Статистическая обработка результатов была проведена с помощью программ “Statistica 6.0” (StatSoftInc., USA) и R (v. 4.0.3), которые обеспечили выполнение общепринятых математико-статистических методов.

Практическая значимость исследования:

1. Оценена эффективность лечения по данным общей, безрецидивной и скорректированной выживаемости, а также динамическому изменению уровня ПСА и объема предстательной железы на фоне неoadъювантной противоопухолевой лекарственной терапии.
2. Полученные данные не продемонстрировали эффективность неoadъювантной химиогормонотерапии препаратами доцетаксел и дегареликс у пациентов РПЖ высокого и очень высокого риска.
3. Результаты исследования позволили сделать вывод о том, что проведение неoadъювантной химиотерапии доцетакселом в сочетании с гормональной терапией дегареликсом сопровождается более высоким уровнем токсичности терапии.
4. Неoadъювантная химиогормональная и гормональная терапия способствовала появлению лечебного патоморфологического ответа (без достижения полных ответов).

Внедрение результатов исследования:

Результаты исследования внедрены (акты внедрения от 07.07.2021 г.) в научно-практическую деятельность научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации, научного отделения общей

онкологии и урологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России.

Личное участие автора в получении результатов:

Автором самостоятельно проведен анализ современной отечественной и зарубежной литературы согласно тематики диссертационного исследования. Собственнолично оформлена база данных на основании первичной документации пациентов.

Автор участвовала не только в определении лечебной тактики, проведении необходимого объема обследования пациентов, но и в коррекции терапии по поводу нежелательных явлений и сопутствующего лекарственного лечения. Проводила дальнейшее наблюдение за больными РПЖ высокого и очень высокого риска, подвергавшимся только хирургическому лечению - РПЭ или в комбинации с неoadъювантной противоопухолевой терапией в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России.

Автором самостоятельно проведена статистическая обработка и анализ полученных результатов, на основании чего сформулированы заключение и выводы по материалам исследования. На разных этапах работы полученные результаты подготавливались для публикации и представления на научно-практических мероприятиях различного уровня.

Соответствие содержания исследования заявленным специальностям:

Научные положения диссертации соответствуют паспорту специальности 3.1.6. – Онкология, лучевая терапия («медицинские науки») и специальности 3.1.13. – Урология и андрология («медицинские науки»).

Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованным соискателем:

По теме диссертации опубликовано 8 печатных работ, отражающих основные научные положения диссертации, из них 4 статьи в рецензируемых научных изданиях.

Получен патент на изобретение «Способ лечения рака предстательной железы высокого и очень высокого риска» № RU 2675695 Бюл. №36 от 24.12.2018г.

В опубликованных работах в рецензируемых научных изданиях в полной мере изложены основные научные результаты диссертации.

В диссертации соискателя отсутствуют заимствования материалов или отдельных результатов без ссылок на автора или источник заимствования.

Список научных работ соискателя ученой степени, в которых опубликованы результаты диссертационной работы:

Патент: № RU 2675695 Бюл. №36 от 24.12.2018г «Способ лечения рака предстательной железы высокого и очень высокого риска» Носов А.К., Рева С.А., Петров С.Б., Проценко С.А., Беркут М.В., Буевич Н.Н.

1. **Буевич Н.Н.** Оценка эффективности неoadъювантной химиогормональной и гормональной терапии рака предстательной железы высокого и очень высокого риска / **Н.Н. Буевич, С.А. Проценко, А.К. Носов, С.А. Рева, С.С. Толмачев, А.С. Артемьева** // **Международный научно-исследовательский журнал International research journal.** – 2021 – 7(109), ч.2. – С. 52-56.
2. **Буевич Н.Н.** Оценка эффективности и токсичности неoadъювантной гормональной терапии дегареликсом у пациентов с высоким и очень высоким риском рака предстательной железы / **Н.Н. Буевич, С.А. Проценко, А.К. Носов** // Сборник статей XLVI Международной научно-практической конференции в 2 частях. – Пенза, 2021. Изд-во: Наука и Просвещение (Пенза). – 2021. – Ч.1 – С. 180-184.
3. **Буевич Н.Н.** Проблема выбора тактики ведения пациентов с высоким и очень высоким риском рака предстательной железы: обзор литературы / **Н.Н. Буевич, С.А. Проценко, А.К. Носов, С.А. Рева, А.С. Артемьева, М.В. Беркут** // **Онкоурология.** – 2019. – 15(1). – С. 117-124.
4. **Буевич Н.Н.** Промежуточная оценка результатов клинического исследования неoadъювантного комбинированного лечения пациентов при раке предстательной железы высокого и очень высокого риска / **Н.Н. Буевич, С.А. Проценко, А.К. Носов, С.А. Рева, А.С. Артемьева, М.В. Беркут** // **Фарматека.** – 2019. – 7. – С. 33-37
5. **Беркут М.В.** Неoadъювантная терапия перед радикальной простатэктомией у пациентов из группы высокого риска рака предстательной железы / **М.В. Беркут, Н.Н. Буевич, С.А. Рева, С.Б. Петров, А.К. Носов** // **Вопросы урологии и андрологии.** – 2018. – Т.6, №4. – С. 17-25.
6. **Буевич Н.Н.** Метод неoadъювантной терапии при раке предстательной железы высокого и очень высокого риска / **Н.Н. Буевич, С.А. Проценко, А.К. Носов, С.А. Рева** // Сб. науч. работ III Петербургского международного онкологического форума «Белые ночи». Тезисы. – Санкт-Петербург: Изд-во АНМО «Вопросы онкологии», 2017. – С.157
7. **Nosov A.** Safety and efficacy of neoajuvant chemohormonal and hormonal treatment followed by radical prostatectomy for patients with high- and very high prostate cancer: Initial results of prospective, randomized, phase III clinical trial / **A. Nosov, S. Reva, S. Protsenko, N. Buevich, E. Veliev, S. Petrov.** // **European Urology Supplement.** – 2016. – Vol. 15. – С. e.1193
8. **Буевич Н.Н.** Роль неoadъювантной терапии рака предстательной железы / **Буевич Н.Н.** // Сб. науч. тр. молодых ученых. – СПб., 2016. – С. 13-17

Представленные соискателем сведения об опубликованных им работах достоверны, отражают в полном объеме результаты диссертационного исследования, соответствуют требованиям к публикации основных научных результатов диссертации, соответствуют требованиям Положения ВАК о порядке присуждения ученых степеней.

Заключение

Диссертация «Неoadъювантная химиогормонотерапия рака предстательной железы» Бувич Натальи Николаевны рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям: 3.1.6. – Онкология, лучевая терапия, 3.1.13. – Урология и андрология.

Заключение принято на заседании научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Присутствовало на заседании 24 человека.

Результаты голосования: «за» - 24, «против» - нет, «воздержалось» - нет.

Протокол № 44 от «16» июля 2021 г.

Руководитель научного
отделения общей онкологии
и урологии ФГБУ «НМИЦ
онкологии им. Н.Н. Петрова»
Минздрава России, д.м.н.

Подпись

Г.И. Гафтон

Г.И. Гафтон

заверяю

Ученый секретарь