

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора, заведующего отделением лучевого и хирургического лечения урологических заболеваний с группой брахитерапии рака предстательной железы медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба – филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации Карякина Олега Борисовича на диссертационную работу Рева Сергея Александровича «Комплексные диагностика и лечение больных раком предстательной железы высокого риска», представленную к защите на соискание степени доктора медицинских наук по специальностям: 3.1.6. Онкология, лучевая терапия, 3.1.13. Урология и андрология.

Актуальность диссертационного исследования

Диссертация Рева С.А. на тему «Комплексные диагностика и лечение больных раком предстательной железы высокого риска» посвящена поиску и оценке оптимальных вариантов диагностики и лечения РПЖ, и прежде всего - наиболее сложной когорты страдающих этим заболеванием, имеющих высокий риск прогрессирования.

За последние годы отмечается рост числа больных РПЖ, среди этих опухолей существенный процент может представлять группа высокого риска. У этой категории пациентов проведения радикального хирургического лечения может быть недостаточно. В настоящей работе решена проблема оптимизации диагностики и персонализации лечения рака простаты высокого риска. Рассмотрены подходы к выявлению пациентов, которым достаточно проведения РПЭ в виде монотерапии и тех, кому необходимо комплексное лечение.

Разработка и развитие, а также индивидуальный подбор методик лечения РПЖ высокого риска остается важной задачей. Решение этой задачи позволит обеспечить максимально эффективное лечение этих больных. При этом, приоритетами как в хирургическом, так и в комплексном лечении РПЖ высокого риска являются онкологические и функциональные результаты.

Рассматриваемые в диссертации новые подходы к выявлению пациентов высокого риска прогрессирования РПЖ в сочетании с классическим подходом стратификации обеспечивают максимально соответствующий агрессивности заболевания подход.

Таким путём уменьшается количество пациентов с избыточным или недостаточным лечением.

Целью работы является улучшение результатов лечения больных раком простаты высокого риска за счет комплексной оценки биомаркеров и данных лучевой диагностики, определения критериев отбора пациентов для комплексного лечения (неoadьювантная терапия с последующей радикальной простатэктомией), оценка эффективности радикальной простатэктомии в качестве монотерапии и в комплексном подходе.

Научная новизна и практическая значимость исследования

Научная новизна диссертационного исследования работы соискателя Рева С.А. не вызывает сомнений. Проведен анализ на популяционном статистическом материале результатов хирургического лечения РПЖ, доказана целесообразность использования ряда лабораторных и инструментальных методов для более точной стратификации.

Оценены результаты проведения неoadьювантной химиотерапии и химиогормональной терапии при РПЖ высокого риска, результаты которых сопоставлены с данными диагностики и сделаны выводы о целесообразности использования комбинированного подхода. Доказано, что комбинированный подход при РПЖ высокого риска является безопасным, не приводящим к ухудшению функциональных результатов по сравнению с только РПЭ.

Учитывая длительный период наблюдения за пациентами, перенесшими химиотерапию в неoadьювантом режиме с последующей РПЭ и чуть менее длительный - применение химиогормональной терапии в таком же варианте использования, впервые сделаны выводы о безопасности и эффективности различных подходов лечения РПЖ высокого риска.

Разработана и внедрена в клиническую практику методика выделения пациентов, имеющих высокий риск прогрессирования. Данный подход воплощен в диагностически-лечебный алгоритм, применимый у больных РПЖ, и прежде всего - высокого риска. Инновационными моментами алгоритма являются возможности выявления пациентов высокого риска прогрессирования за счёт анализа биопсийного материала, крови на предмет выявления экспрессии микроРНК, молекулярно-генетических изменений, патоморфоза (в случае проведения неoadьювантной терапии).

Кроме новизны самой модели оценки риска прогрессирования, проведена ее валидация на когортах пациентов с аналогичными основной когорте характеристиками,

в группе с неоадьювантной системной терапией, а также с наличием генетических мутаций и экспрессии микроРНК, в результате чего определены пути улучшения чувствительности и специфичности прогностической модели.

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

Достоверность полученных результатов обусловлена достаточно большим количеством наблюдений. В основу диссертационной работы положены результаты данных 832 пациентов, получивших различные варианты лечения почти за 20-летний период наблюдения (с 2001 по 2019 годы). Для получения объективных научных данных автор использовал данные современных диагностических и лечебных методик, теоретический анализ и обобщение данных специальной литературы. Методы статистической обработки материала адекватны поставленным целям и задачам. Сформулированные в диссертации выводы, положения и рекомендации аргументированы.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 368 страницах машинописного текста, иллюстрирована 42 таблицами и 61 рисунком. Работа состоит из введения, четырех глав, в числе которых обзор литературы, материалы и методы, результаты собственных исследований, заключения и обсуждения результатов, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 18 отечественных и 349 зарубежных источников.

В разделе «Введение» обозначены цель и задачи исследования, подчеркивается важность данного исследования для выбора оптимального варианта хирургического лечения рака предстательной железы высокого риска.

В обзоре литературы, представлен большой спектр современных источников информации, который формирует критическое представление обсуждаемой темы. Это свидетельствует о хорошей ориентированности диссертанта во всех вопросах, связанных с изучаемой проблемой, о тщательном анализе собранной отечественной и зарубежной литературы.

Материалы и методы исследования описаны во второй главе, посвященной результатам исследования. Автор описывает группы больных вошедших в исследование, использованные методы набора и статистического анализа клинического материала. Все пациенты прошли тщательное обследование, которое позволило четко сформировать показание к выбору тактики лечения и принадлежность к группе риска, что имеет

важное практическое значение. Детально описаны диагностические и лечебные методики. Для получения достоверных результатов исследования и аналитической части работы автор применял методы статистической обработки данных с использованием программ «STATISTICA» (версия 10; StatSoft Inc., USA), GraphPad Prism 8.2 («GraphPad Software Inc.»), USA).

Результаты исследования отражены в третьей главе и логически разделены на несколько подглав. Так, в главе 3.1 автор описывает роль различных диагностических процедур в отношении выявления РПЖ-ВР. Автором показано, что помимо используемых в повседневной практике клинических и радиологических данных, высокой диагностической ценностью обладают ряд лабораторных показателей и методов лучевой диагностики. С целью подтверждения этого положения, после оценки по стандартным критериям как среди общего количества пациентов (832 человека), так и в группе высокого риска (282 пациента) проведено определение некоторых дополнительных показателей: уровень экспрессии микроРНК из простат-специфической фракции мембранных нановезикул плазмы, а также экспрессию микроРНК до и после неoadъювантного лечения больных РПЖ высокого риска; проведена оценка патоморфоза, иммуногистохимических показателей до и после НХГТ; оценка генотипирования опухолевого материала (PCA3, T2E (TMPRSS2-ERG), SPOP, MSI, PTEN, RB1, HSD3B1) у 52 пациентов. Кроме того, в данном разделе оценены результаты обследования первичного очага путем выполнения мультипараметрической МРТ и ультразвукового исследования с компрессионной эластографией у 32 пациентов и распространности процесса с ПЭТ/КТ с ¹¹C-холином и ⁶⁸Ga-ПСМА (n=32).

В следующей главе проведена оценка результатов лечения больных как в общей группе, так и в группе высокого риска. Приведены различия онкологических результатов в зависимости от выбора критериев высокого риска и от временного интервала до начала лечения больных. Выявлено, что от момента выполнения биопсии до радикального хирургического лечения РПЖ период менее 3 месяцев можно считать безопасным; превышение этого срока негативно влияет на безрецидивную выживаемость во всех группах больных РПЖ, а в группе высокого риска прогрессирования, кроме того, отмечается ухудшение безметастатической, раковоспецифической и общей выживаемости. Также, в разделе обсужден вопрос о выполнении лимфодиссекции при РПЖ высокого риска. Показано, что выполнения ТЛАЭ в расширенном объеме достаточно для достижения оптимальных онкологических результатов, а расширение объема дис-

секции необходимо для увеличения выживаемости без прогрессирования у пациентов с низкодифференцированным (сумма Глисона 8-10) процессом.

В группе комплексного лечения (неоадьювантная терапия с последующей простатэктомией), при отсутствии выраженной токсичности и влиянии на функциональные результаты по сравнению с только РПЭ, общая и безрецидивная выживаемости не превышала РПЭ, тогда как при оценке раковоспецифической выживаемости отмечена статистически достоверная разница между группами ($p=0,042$).

В главе 3.3 показан анализ факторов высокого риска прогрессирования в качестве прогнозирования биохимического рецидива. В построении модели значимое влияние на прогнозирование рецидива оказали группа градации ISUP, клиническая оценка местной распространённости (сT), клинически определяемое поражение лимфатических узлов (сN), позитивный хирургический край, уровень ПСА через 1 месяц после операции, наличие региональных метастазов (pN+) и время между биопсией и началом лечения. Анализ одного количественного и шести качественных признаков показал достоверность в прогнозировании БХР ($p<0,001$). Чувствительность данной модели составила 86,6%, специфичность - 81,5%, диагностическая ценность - 82,7%. Более того, данная модель проверена на экзаменационной выборке из 123 пациентов, данные которых не использовались при анализе.

В главе 3.4. проверены результаты выполнения спасительной ТЛАЭ 25 пациентам с клиническим рецидивом после радикального лечения. Сделан вывод о том, что данная операция может быть эффективна у ряда пациентов, однако критериев эффективности до сих пор не разработано. В данной работе такими критериями оказались выполненные при первичной операции диссекция до бифуркации общих подвздошных сосудов и удаление ≤ 15 лимфоузлов ($p=0,04$ для количественного показателя и $p=0,062$ – для качественного). Более того, на основе этих данных автором создан алгоритм принятия решения относительно возможности выполнения СТЛАЭ, позволяющий отобрать пациентов с возможной максимальной эффективностью от спасительной операции.

Основываясь на вышеуказанном анализе работы можно утверждать, что предложенные варианты радикальной простатэктомии продемонстрировали приемлемые онкологические результаты у определенной когорты пациентов.

Автором выполнено всестороннее обобщение полученных результатов, которое написано логично, обоснованно, соответствует содержанию диссертации и резюмирует основные ее положения. Важно отметить, что все главы диссертации логически свя-

заны между собой и завершаются развернутым заключением, где отражена суть основной части настоящего научного исследования.

Вопросы и замечания по работе

В тексте диссертации встречаются незначительные повторы текста при изложении результатов исследования, имеются некоторые стилистические неточности и опечатки. При выполнении и оформлении большой исследовательской работы подобные неточности неизбежны, и они существенно не влияют на характер и значение полученных результатов и сделанных выводов.

Критических замечаний, упущений, ошибок при анализе научной работы не выявлено.

Автореферат соответствует содержанию диссертации и полностью отражает работу Рева С.А.

Вместе с тем, хотелось задать несколько вопросов:

1. Вы анализировали такие генетические показатели как экспрессия PTEN и RB1, включив их в алгоритм диагностики рака предстательной железы высокого риска, однако другие мутации, также показавшие в работе свое значение, не включены. Почему?
2. В некоторых разделах диссертации упоминается о больных, получивших только гормональную терапию в неoadьювантном режиме. Почему при анализе онкологических результатов эта группа отдельно не анализируется?

Заключение

Основные теоретические и методические положения, практические результаты и выводы диссертационной работы апробированы в научной печати, обсуждены в процессе работы международных и всероссийских научно-практических конференций. Диссертационная работа Рева Сергея Александровича на тему: «Комплексные диагностика и лечение больных раком предстательной железы высокого риска», на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.6. Онкология, лучевая терапия, 3.1.13. Урология и андрология, является законченной научно-квалификационной работой и полностью соответствует требованиям положения о присуждении ученых степеней, в которой на основании выполненных автором исследований содержится решение актуальной задачи – улучшение результатов диагностики и хирургического лечения больных раком предстательной железы высокого риска. По объему проведенных исследований, научной новизне и практической значимости

полученных автором результатов работа полностью соответствует требованиям п.п 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней» №842 от 24 сентября 2013 года (в редакции Постановлений Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016г, №335 и от 20 марта 2021 №426), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук по специальностям 3.1.6. Онкология, лучевая терапия, 3.1.13. Урология и андрология.

Официальный оппонент:

доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением лучевого и хирургического лечения урологических заболеваний с группой брахитерапии рака предстательной железы МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России

Олег Борисович Карякин

Согласен на сбор, обработку, хранение и передачу моих персональных данных.

Олег Борисович Карякин

Подпись доктора медицинских наук, профессора Карякина Олега Борисовича заверяю:
Ученый секретарь МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России

15.09.23

Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации
249036, Калужская область, г. Обнинск, ул. Королева д.4
Тел.: +7 (484) 399-31-30
E-mail: <https://mrrc.nmicr.ru/contacts/>