

## **ОТЗЫВ**

официального оппонента доктора медицинских наук, доцента, профессора кафедры урологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации Топузова Марлена Эскендеровича на диссертацию Бувич Натальи Николаевны на тему «Неoadьювантная химиогормонотерапия рака предстательной железы», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.6 – Онкология, лучевая терапия и 3.1.13 – Урология и андрология.

### **Актуальность темы**

Диссертационная работа посвящена актуальной на сегодняшний день проблеме – повышению эффективности лечения больных раком предстательной железы (РПЖ) высокого и очень высокого риска путем проведения неoadьювантной противоопухолевой лекарственной терапии.

Как известно, РПЖ является наиболее распространенным злокачественным новообразованием у мужчин, имеющим второе место в структуре смертности. Большинство пациентов с диагнозом РПЖ имеют благоприятные прогноз и к ним могут быть применены стандартные методы лечения: радикальная простатэктомия (РПЭ), гормональная или лучевая терапия. Однако, около 30% пациентов имеют высокий риск развития биохимических рецидивов, прогрессирования и смерти, в отношении основного заболевания, после локальных методов лечения. Оптимальная лечебная тактика ведения этой группы пациентов постоянно совершенствуется. По данным литературы, проведение локальных методов лечения с дальнейшей адьювантной терапией не дает преимуществ в отношении прогрессирования заболевания. Таким образом, большой интерес

представляют исследования, посвященные проведению неоадьювантной терапии РПЖ у пациентов группы высокого и очень высокого риска.

### **Научная новизна**

В диссертационной работе проведен сравнительный анализ использования различных режимов неоадьювантной терапии РПЖ высокого и очень высокого риска (химиотерапии доцетакселом и гормональной терапии дегареликсом, а также неоадьювантной гормональной терапии) и РПЭ. Оценена эффективность и безопасность предложенных неоадьювантных методов лечения. Анализ БРВ показал незначительное преимущество проведения комбинированной неоадьювантной химиогормональной терапии. Проанализированы патоморфологические ответы после противоопухолевого лекарственного лечения перед операцией. Показано наличие патоморфологического ответа, без достижения полных лечебных патоморфозов. В работе продемонстрировано отсутствие влияния неоадьювантной противоопухолевой терапии на функциональные результаты РПЭ больных РПЖ высокого и очень высокого риска рецидива. Получен патент на изобретение «Способ лечения рака предстательной железы высокого и очень высокого риска» (Патент № RU 2675695 Бюл. № 36 от 24.12.2018 г.).

### **Оценка структуры и содержания работы**

Диссертационная работа Бувевич Н.Н. написана по традиционному плану, изложена на 153 страницах машинописного текста. Включает введение, 3 главы (литературный обзор, материал и методы исследования, собственные результаты исследования), обсуждение полученных результатов, выводы, практические рекомендации, список используемых сокращений, список литературы. Библиографический указатель содержит 133 источника отечественных и зарубежных авторов. Работа иллюстрирована 20 таблицами и 35 рисунками.

По теме диссертации опубликовано 8 печатных работ, отражающих основные положения диссертации, из них 4 статьи, в журналах, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России. Основные результаты диссертационного исследования нашли свое отражение в имеющихся публикациях.

В введении показана актуальность темы исследования, степень ее разработанности. Отражен личный вклад автора. Корректно сформулированы цель и 7 задач диссертационного исследования. Определены научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, выносимые на защиту положения, степень достоверности и апробация результатов.

В первой главе проведен анализ современной литературы, отражающий актуальные представления в отношении тактики лечения РПЖ высокого и очень высокого риска, проанализированы данные о неoadьювантной терапии заболевания в рамках клинических исследований. Освещена проблема функциональных нарушений, таких как недержание мочи и наличие эректильной дисфункции у больных РПЖ после проведения локальных методов лечения. Содержатся данные литературного анализа о фармакоэкономических особенностях лечения РПЖ. Обзор написан хорошим литературным языком, после прочтения которого возникает четкое понимание важности и перспективности проведения данного исследования.

Во второй главе представлены материал и методы исследования. Всего в исследование включено 138 больных РПЖ высокого и очень высокого риска, получавших лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России в период с марта 2014 г. по август 2019 г. В главе представлена детальная характеристика больных, дизайн проведенного исследования (пациенты разделены на 3 группы: первой группе пациентов выполнялось оперативное лечение в объеме РПЭ, второй группе пациентов проводилась неoadьювантная химиотерапия доцетакселом в сочетании с гормонотерапией антагонистом гонадотропин релизинг-гормона дегареликсом с последующим хирургическим лечением. Третья группа

больных получала различную неоадьювантную гормональную терапию с последующей РПЭ), методы оценки представленных данных. Достоверность полученных результатов подтверждена с помощью статистической обработки с использованием современных прикладных программ.

Третья глава посвящена собственным результатам эффективности и безопасности неоадьювантной химиогорнотерапии доцетакселом и дегареликсом, неоадьювантной гормональной терапии, в сравнении с данными группы пациентов после выполнения РПЭ. Анализ выживаемости пациентов РПЖ высокого и очень высокого риска показал наличие незначительного статистически значимого выигрыша 5-летней БРВ пациентов при применении комбинированной неоадьювантной химиогормонотерапии доцетакселом и дегареликсом, в сравнении данными БРВ пациентов после РПЭ и гормональной терапии. Однако, показано отсутствие влияния проводимой неоадьювантной лекарственной терапии на общую и скорректированную выживаемость пациентов. При оценке эффективности неоадьювантной противоопухолевой лекарственной терапии показано статистически значимое снижение уровня ПСА и объема предстательной железы. Проведен детальный анализ токсичности неоадьювантной лекарственной терапии. В работе показано, что комбинация доцетаксела и дегареликса обладает более серьезным спектром токсичности, в сравнении с гормональной терапией, однако, зарегистрированные нежелательные явления, возникшие на фоне комбинированного метода лечения, не повлияли на время до начала хирургического лечения в объеме РПЭ. Проведен анализ логистической регрессии, использованный для поиска зависимости наличия или отсутствия нежелательных явлений от таких показателей как возраст, уровень ПСА и размер предстательной железы до лечения. Важной составляющей диссертационного исследования стала оценка лечебного патоморфологического ответа, однако, полных лечебных патоморфозов в следствии проведения неоадьювантной лекарственной терапии достигнуто не было. Проведение неоадьювантной лекарственной

терапии не оказало влияния и на функциональные нарушения после РПЭ (эректильную дисфункцию, недержание мочи). Проявления функциональных нарушений относятся к послеоперационным осложнениям РПЭ. Продемонстрированные данные фармакоэкономического анализа позволили сделать вывод о существенном превышении стоимости терапии при применении неoadъювантной химиогормональной терапии с дальнейшей РПЭ.

В заключении и обсуждении полученных данных содержится критическое осмысление полученных результатов, а также сравнение их с данными других авторов.

На основе полученных результатов в диссертационной работе сформулировано 7 выводов, полностью соответствующих задачам исследования. Выводы по работе достоверны и подтверждаются тщательной статистической обработкой с использованием современных компьютерных программ.

Автореферат адекватно отражает основное содержание диссертации.

В целом работа заслуживает положительной оценки. Принципиальных замечаний по содержанию и оформлению диссертации нет.

### **Заключение**

Диссертационное исследование Бувич Н.Н. «Неoadъювантная химиогормонотерапия рака предстательной железы», является законченной научно-квалификационной работой. В ходе ознакомления с диссертационной работы возникли следующие вопросы:

Вопрос N 1: Учитывая тот факт, что в работе статистически доказана неэффективность применения неoadъювантной химиогормонотерапии, имеет ли смысл дальнейший поиск групп препаратов для лечения в неoadъювантном режиме?

Вопрос N 2: Была ли разница в результатах лечения групп больных с высоким и очень высоким риском РПЖ, которым проводилась неoadьювантная химиогормонотерапия?

Работа изложена ясным языком, хорошо оформлена, содержит большое количество иллюстраций, которые наглядно демонстрируют ее результаты. В работе встречаются отдельные опечатки и стилистические погрешности. По существу представленного материала, дизайна проведенного исследования, а также по результатам самого исследования и сделанным на их основе выводам диссертационная работа Бувич Н.Н. полностью соответствует требованиям «Положения ВАК о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013 года (в редакции постановления Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 №335 и от 2 августа 2016 года №748), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.6 – Онкология, лучевая терапия и 3.1.13 – Урология и андрология.

Официальный оппонент,  
доктор медицинских наук, доцент, профессор  
кафедры урологии федерального  
государственного бюджетного  
образовательного учреждения высшего  
образования «Северо-Западный  
государственный медицинский университет  
имени И.И. Мечникова» Министерства  
здравоохранения Российской Федерации

Подпись *Топузова*  
Ученый секретарь Университета  
«11» мая 2022 г.



*М.Э. Топузов* М.Э. Топузов

Адрес: 191015, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д.41, Тел: (812) 303-50-00, Email: rectorat@szgmu.ru,  
www.szgmu.ru