

ОТЗЫВ

официального оппонента руководителя отдела онкологии репродуктивных органов «медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба» – филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кандидата медицинских наук, Нюшко Кирилла Михайловича 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 избранной темы

Диссертация М. В. Беркут «Предиктивная роль патоморфологического и молекулярного типирования при радикальном лечении больных раком предстательной железы высокого риска» посвящена поиску и оценке клинической значимости потенциальных предиктивных маркеров биохимического прогрессирования рака предстательной железы высокого риска после радикального хирургического лечения. Целью диссертационного исследования является улучшение непосредственных и отдаленных результатов хирургического лечения больных локализованным и местно-распространенным раком предстательной железы высокого риска за счет внедрения неоадьювантного лекарственного лечения перед радикальным вмешательством.

Рак предстательной железы (РПЖ) является социально значимым заболеванием для мужчин. По данным Популяционного ракового регистра ежегодно отмечается прирост зарегистрированных новых случаев РПЖ высокого риска: на долю локализованного и местно-распространенного процесса приходится от 20 до 29%. При этом у большинства из этих пациентов в течение 5 лет будет зафиксирована радиологическая прогрессия или отмечен рост уровня простатического специфического антигена (ПСА). Этим вызвана необходимость создания новых стратегий лечения этой группы больных, включающих использование различных методов противоопухолевой терапии в дополнение к радикальному этапу лечения.

Попытки проведения неоадьювантного лекарственного лечения начались с середины 40-х годов XX века, однако наиболее активно стали предприниматься в рамках клинических исследований в последние годы. Перспективы развития данного направления связывают со следующими механизмами: 1) раннее системное лечение микрометастазов; 2) уменьшение объема первичной опухоли, что позволяет выполнить максимально радикальное местное лечение; 3) улучшение общего статуса пациентов перед началом локального лечения; 4) возможность быстрой оценки эффективности неоадьювантной терапии по данным патоморфологического исследования операционного материала. Однако большинство из исследований, оценивающих результаты операций, лучевой терапии в сочетании с неоадьювантным лекарственным лечением РПЖ высокого риска, сталкиваются с двумя важными проблемами: это отсутствие стандартного определения стадии заболевания и большая гетерогенность исследуемой группы пациентов. Множество литературных обзоров указывают на существование подгруппы пациентов, которые при изначально одинаковых клинических показателях резко уступают по своим

онкологическим результатам. Следовательно, существует необходимость пересмотреть сложившуюся систему классификации рисков или попытаться лучше стратифицировать пациентов в этой гетерогенной группе РПЖ высокого риска, в том числе с целью выбора более агрессивного лечения в начале лечения.

Таким образом, исследования в области подбора более адекватного объема лечения для локализованным и местно-распространенным раком предстательной железы высокого риска основанные на первостепенной стратификации пациентов по морфологической картине или изменениях молекулярного статуса представляют большой интерес. Актуальными являются как теоретические исследования в данной области, направленные на разработку методологии стратификации и ликвидации внутригрупповой гетерогенности рака предстательной железы высокого риска, так и апробация систем по оценке проявления лечебного патоморфоза аденокарциномы предстательной железы в клинической практике.

Научная новизна и практическая значимость исследований

В данной диссертационной работе представлены следующие результаты, обладающие научной новизной и имеющие практическую значимость:

- 1) Предлагаемый вариант неoadъювантного комбинированного лечения препаратами доцетаксел и дегареликс может проводиться в условиях онкоурологического стационара, так как носит приемлемый уровень токсичности и не влияет на увеличение продолжительности оборота коечной мощности. За время проведения исследования не установлено ни одного факта токсичности V степени, гематологическая токсичность III-IV степени выявлена в 20,5% случаев, негематологические нежелательные явления III-IV степени в 5,1% случаев. Кроме того, не установлено значимых различий по частоте хирургических осложнений в (14,7% $p > 0,05$), длительности операции ($p = 0,397$), объему ($p = 0,449$), длительности госпитализации ($p = 0,231$).
- 2) Использованный вариант радикального хирургического вмешательства в объеме лапароскопической суперрасширенной тазовой лимфаденэктомии в сочетании с радикальной простатэктомией после неoadъювантной химиогормональной терапии является одним из методов радикального лечения больных местно-распространенным раком предстательной железы, в том числе при наличии регионарной тазовой лимфаденопатии. Оценка локальной распространенности опухоли после курса неoadъювантного выявило снижение местной распространенности у 40,0% больных и редукцию размеров увеличенных тазовых лимфоузлов до нормальных показателей в 70,0% случаев. Результаты диссертационного исследования нашли отражение в Акте о внедрении результатов работы на базе хирургическом онкоурологическом отделении ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» от 26.02.2020г.
- 3) С целью оценки проявлений лечебного патоморфоза на фоне неoadъювантной лекарственной терапии впервые в России применена методика Murphy С. и широко охарактеризован иммуногистохимический профиль опухоли до и после лечения.

- 4) Ключевой особенностью данной работы является материал по профилированию молекулярного статуса аденокарциномы предстательной железы после химиогормональной терапии доцетакселом и дегареликсом на платформе miRCURY LNA™ Universal RT, соотношение результатов относительной концентрации выделенных типов микроРНК с общей и безрецидивной выживаемостью, что подчеркивает научную новизну исследования.

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

Достоверность полученных результатов, выводов и рекомендаций подтверждается достаточно большим количеством пациентов, широким спектром современных методологических подходов. Статистическая обработка полученных в ходе исследования данных проведена с помощью программ «STATISTICA» и «JASP версия 0.11.1».

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

По материал диссертации опубликовано 8 научных печатных работ, в том числе 4 статьи в рецензируемых научных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации. Результаты и основные положения диссертации были доложены на международных научно-практических конференциях в 2017-2020 гг.

Получен патент на научное изобретение «Способ лечения рака предстательной железы высокого и очень высокого риска» RU 2675695. Автором выдвинута важная практическая рекомендация о возможности использования аналитически валидизированный Murphy С. подход в оценке лечебного патоморфоза на фоне лекарственной терапии и определения экспрессии протеина с-МYC на послеоперационном материале для предсказания продолжительности безрецидивного периода.

Объем и структура диссертации

Диссертационная работа написана по традиционному плану, изложена на 144 страницах стандартного компьютерного текста, содержит 18 таблиц и 30 рисунков. Список используемой литературы включает 151 литературных источников, в том числе 122 зарубежных. Диссертационная работа оформлена согласно требованиям ВАК РФ.

Введение традиционно включает краткое обоснование актуальности исследования, научную новизну и практическую значимость работы. Цель исследования сформулирована четко и согласуется с поставленными задачами. Автор выносит на защиту три положения: Возможность использовать неoadьювантную химиогормональную терапию перед радикальным хирургическим лечением рака предстательной железы высокого риска прогрессирования, морфологические проявления лечебного патоморфоза на фоне неoadьювантной химиогормональной терапии коррелируют с показателями выживаемости, уровень относительной экспрессии микроРНК-106b обладает

предиктивным потенциалом. Во введении присутствуют ряд стилистических неточностей, которые не носят принципиального значения.

В *обзоре литературы* прослеживается общий план, логично разделение на подглавы, оправдано использование сравнительной таблицы стратификации риска рака предстательной железы. Автор представила данные статистики последних лет по заболеваемости раком предстательной железы в сравнительном аспекте для Российской Федерации и других стран, что позволило охарактеризовать особенности данной патологии для нашей страны и актуальность поиска путей улучшения результатов лечения. В целом раздел посвящен проблемам стратификации пациентов высокого риска прогрессирования, сравнительной характеристике ряда исследований, в которых доцетаксел уже применялся в неoadъювантном режиме самостоятельно, так и в комбинации с различными другими противоопухолевыми агентами. В заключении обосновывается необходимость осуществить задачи, представленные во введении.

Глава II «*Материалы и методы*» включает дизайн исследования, критерии включения пациентов в когортное исследование, клиническую характеристику групп и описание методов исследования. Важное практическое значение имеет представленная в этой главе подробное описание лечения: режимы введения доцетаксела и дегареликса, объем лапароскопической радикальной простатэктомии с супперрасширенной лимфаденэктомией. Крайне оправдано использование диаграмм, иллюстраций к тексту и таблицам.

Второй особенностью данной главы является описание лабораторного этапа выделение супернатанта РНК из парафиновых срезов послеоперационного материала до анализа этапа полимеразно-цепной реакции при выполнении профилирования материала на miRCURY LNA™ Universal RT. Представленная подробная характеристика протокола исследования позволяет повторить результаты данной работы и демонстрирует высокий уровень методологичности и открытости исследования.

Глава III «*Результаты исследования*» включает четыре подраздела: клиническая характеристика пациентов, которым проведено только хирургическое лечение; клиническая, патоморфологическая и молекулярная характеристика результатов применения неoadъювантной терапии перед радикальным хирургическим лечением в основной группе; сравнительный анализ ранних и отдаленных онкологических результатов в группах хирургического и комбинированного лечения; и подраздел, в котором отражены результаты активного наблюдения за пациентами в виде потребности непосредственного или отсроченного адъювантного лечения.

С учетом направленности работы, автор подробно уделил внимание характеристике по-отдельности токсичности применения доцетаксела и дегареликса, представила подробную информацию об особенностях хирургического лечения после курса неoadъювантного лекарственного лечения. Полный объем лечения в основной группе проведен в 85,0% из всех включенных в группу, что свидетельствует о крайне высоком уровне переносимости лечения. Автором отмечено, что проведение неoadъювантной терапии не привело к повышению частоты интраоперационных осложнений и несмотря на наличие перипростатического фиброза в зоне вмешательства, операция была выполнима практически во всех случаях.

В подразделе «*Общая морфологическая характеристика операционного и биопсийного материала на фоне неoadъювантного лечения*» диссертантом продемонстрированы знания и навыки по второй специальности подготовки

(патологическая анатомия). Крайне важно, что автор указал на возможность оценки патоморфологических изменений по шкале ISUP только в рамках данного клинического исследования в соответствии с действующими рекомендациями Колледжа американских патологов. Так как оценка градации опухоли по ISUP или баллам по Глиссону не рекомендована рядом научных сообществ патоморфологов по причине высокой вероятности ошибки за счет наличия явлений патоморфоза после проведенного лечения.

Особенностью данной работы является представленный материал по молекулярному профилированию аденокарциномы предстательной железы высокого риска. В ходе профилирования послеоперационного материала 66 пациентов при помощи платформы miRCURY LNA™ Universal RT (Exiqon, Дания) проанализирована экспрессия 179-ти микроРНК, при этом состав панели основан на проанализированных ранее литературных данных об известных тканевых микроРНК человека. В ходе первичного анализа данной платформы выявлены изменения для 6 типов праймеров: hsa-mir-181a-5p, hsa-mir-126-3p, hsa-mir-200c-3p, hsa-mir-106b-5p, hsa-mir221-3p, hsa-mir34. При статистической обработке данных, значимую корреляцию с клиническими данными продемонстрировали микроРНК-126 с частотой позитивного хирургического края ($p=0,015$) и микроРНК-106b с показателями общей выживаемости ($p=0,032$). В последующем автор указывает на перспективы разработки данного направления, а именно изучение на предмет влияния экзосомальных микроРНК на процесс опухолевой трансформации нормальных клеток.

В главе IV «Заключение» М. В. Беркут проводит сопоставление собственных результатов с данными других авторов, что имеет важное значение для объективной оценки полученных результатов, определения их значимости для клинической практики и выделения перспективных направлений для дальнейших исследований. Выводы диссертации и практические рекомендации соответствуют поставленным задачам, отражают основные результаты исследования и могут быть использованы учреждениями практического здравоохранения.

В автореферате отражены все разделы и положения диссертации. По теме диссертации опубликовано 8 работ в научных журналах, среди них 4 статьи в изданиях, рецензируемых ВАК.

Замечания по работе

Принципиальных замечаний к структуре диссертации, а также к представленному в ней материалу нет. Тем не менее, в работе присутствует ряд стилистических и орфографических неточностей, которые не уменьшают научную и практическую значимость исследования. Указанные замечания не снижают значимости полученных результатов и не влияют на общую положительную оценку диссертационной работы М. В. Беркут.

Общее 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. По результатам диссертационного исследования опубликовано 8 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.

Таким образом, диссертация М.В. Беркут на тему «Предиктивная роль патоморфологического и молекулярного типирования при радикальном лечении больных раком предстательной железы высокого риска», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – «онкология», 14.03.02 – «патологическая анатомия» является научной квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований содержится решение актуальной задачи – улучшение результатов хирургического лечения больных локализованным и местнораспространенным раком предстательной железы высокого риска. По объему проведенных исследований, научной новизне и практической значимости полученных автором результатов работа полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней» №842 от 24 сентября 2013года (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.

Официальный оппонент

Руководитель отдела онкологии
репродуктивных органов
МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ
«Национальный медицинский исследовательский
центр радиологии» Министерства здравоохранения
Российской Федерации, кандидат медицинских наук



Нюшко Кирилл Михайлович

Дата: 03.09.2020

Подпись руководителя отдела онкологии
репродуктивных органов МРНЦ им. А.Ф. Цыба,
филиал ФГБУ «Национальный медицинский
исследовательский центр радиологии»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
кандидата медицинских наук Нюшко К. М.
«заверяю»

И. О. ученого секретаря МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии»
Минздрава России



Гольшчева Марина Сергеевна