

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора НИИ урологии и репродуктивного здоровья человека Сеченовского Университета, руководителя роботического центра клиники урологии, заведующего онкологическим урологическим отделением университетской клинической больницы №2 федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) Шпотя Евгения Валерьевича 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

Рассмотренная диссертационная научно-исследовательская работа посвящена одной из важнейших проблем современной онкоурологии - выявлению рака предстательной железы (РПЖ) высокого риска и подходам к его лечению. Рак предстательной железы является серьезной медико-социальной проблемой, характеризуется ростом заболеваемости, сохраняющейся высокой смертностью в России. Это создает предпосылки для поиска новых методов диагностики агрессивного и местнораспространенного опухолевого процесса.

Возросший за последнее время интерес к радикальному лечению агрессивных и местнораспространенных форм заболевания обусловлен произошедшими изменениями. Увеличилось число простатэктомий, выполненных при неблагоприятной морфологии (сумма Глисона 8 и выше, местнораспространенный процесс). При этом, несмотря на современный прогресс в понимании патогенеза РПЖ и внедрение новых маркеров, наиболее признанными критериями высокого риска до сих пор остаются клиническая стадия, сумма Глисона и уровень простатспецифического антигена (ПСА). Однако, эти критерии не позволяют определить оптимальную тактику, отобрать пациентов с максимальной пользой от неoadьювантной терапии, адьювантного лечения

Несмотря на достаточно длительное изучение вопроса о неoadьювантной терапии, на сегодняшний день не ясно, какие пациенты могут получить выгоду от проведения

системного лечения перед радикальной простатэктомией. Кроме того, отсутствуют надежные критерии (патоморфологические, лабораторные, клинические) оценки эффекта от проведения неoadъювантного лечения.

В рамках настоящей работы оценены результаты лечения больных РПЖ за почти 20-летний период. Наиболее длительный интервал наблюдения (в среднем - более 11 лет) в работе имели как раз больные, отнесенные к высокому риску прогрессирования и получившие в рамках внутреннего протокола неoadъювантную терапию с последующей радикальной простатэктомией.

Еще одним актуальным вопросом, широко рассмотренным автором, является эффективность и целесообразность хирургического лечения при прогрессировании у больных РПЖ высокого риска. В случае развития биохимического рецидива современные стандарты предполагают проведение обследования, среди методов которого наибольшее распространение получила ПЭТ/КТ. Тем не менее, неизвестно, насколько точно эти методы способны выявлять клинически очаги и изменить тактику лечения, в частности - в сторону выполнения спасительной лимфаденэктомии при изолированном поражении тазовых и/или заброшенных лимфоузлов.

Если ранние ретроспективные работы показали эффективность хирургического вмешательства у многих пациентов с региональным прогрессированием, то более поздние исследования поставили под сомнение это положение. Таким образом, сегодня отсутствуют критерии отбора пациентов для любого из этих методов, критерии оценки эффективности и схемы наблюдения.

Диссертационная работа Рева Сергея Александровича посвящена оптимизации диагностики и лечения больных раком предстательной железы высокого риска прогрессирования, является несомненно актуальной, а научная новизна и практическая значимость не вызывают сомнений и определяются из результатов выводами и практическими рекомендациями.

Новизна диссертационного исследования.

В настоящей работе показана целесообразность использования не только клинических и лабораторных методов стратификации рака предстательной железы на группы риска, но и иммуногистохимического и молекулярно-генетического анализа. Данный

подход ведет к наиболее точной оценке риска прогрессирования и развития биохимического рецидива.

С целью улучшения онкологических результатов лечения больных РПЖ высокого риска, произведено сравнение РПЭ и комплексного лечения (различных режимов неoadьювантной терапии с последующей радикальной простатэктомией).

Данная информация может внести существенный вклад в диагностику и лечение рака предстательной железы высокого риска. Как следствие этого, в рамках диссертационной работы по одобрено два патента Российской Федерации, связанных с проведением диагностики и лечения рака предстательной железы высокого риска: № 2768477 от 24.03.2022г.: «Способ прогнозирования агрессивных форм рака предстательной железы у больных группы промежуточного и высокого риска» и № 2675695 от 24.12.2018г.: «Способ лечения рака предстательной железы высокого и очень высокого риска».

Все перечисленные моменты новизны диссертационного исследования направлены на решение важной проблемы диагностики и лечения рака предстательной железы высокого риска.

Научная и практическая значимость диссертационной работы

В процессе исследования проведена апробация запатентованного способа прогнозирования агрессивных форм рака предстательной железы. В ходе работы проведен и внедрен в клиническую практику анализ таких показателей как микроРНК, молекулярно-генетические и иммуногистохимические методы, позволяющие на биопсийном и патоморфологическом материале выявить дополнительные критерии эффективности неoadьювантной терапии. Впоследствии эти данные были внедрены в модель оценки риска прогрессирования, значительно повысив чувствительность, специфичность и диагностическую ценность оригинальной модели, что подчеркивает практическую клиническую значимость методики.

Кроме того, в ходе исследования проведена апробация комбинированного подхода в лечении рака предстательной железы. Это было выполнено на нескольких группах пациентов. В первой проведено сравнение химиотерапии с применением редуцированной дозы доцетаксела (36 мг/м² 1 раз в неделю) с последующей радикальной простатэктомией (21 больной) и только хирургическим лечением. Анализ онкологических результатов показал увеличение раковоспецифической (скорректированной) выживаемости при проведении комбинированного лечения.

Вторая группа, в которой проводилось комплексное лечение, представлено 36 пациентами, получившими терапию препаратом доцетаксел 75 мг/м² 1 раз в 3 недели (6 циклов) в сочетании с антагонистом ЛГРГ (дегареликс, по стандартной схеме), после чего выполнялась радикальная простатэктомия. Сравнение результатов лечения в этой группе проводилось с теми пациентами, которые в неoadъювантном режиме получили гормональную терапию и теми, кому была выполнена только РПЭ. В научном и практическом смысле значение имеет вывод, полученный при анализе результатов: применение неoadъювантной химиогормональной терапии улучшает онкологические результаты у следующих групп пациентов: с экспрессией микроРНК, мутациями PTEN и RB1, при низкодифференцированном процессе с высоким уровнем ПСА.

В то же время, модель оценки риска прогрессирования не показала своей значимости среди тех пациентов, которым проводилась неoadъювантная терапия. Получены неудовлетворительные значения чувствительности (70,5%) и специфичности (66,35%), что значительно ниже по сравнению показателями эффективности прогнозирования рецидива в основной когорте. В связи с этим, автором был сделан вывод о сомнительности практического применения полученной прогностической модели для данной группы пациентов.

Результаты исследования предварительно были апробированы на базе онкоурологического стационара федерального центра и могут быть рассмотрены для локального внедрения в работу онкоурологических отделений.

Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и результатов, сформулированных в диссертации.

Научные положения и практические рекомендации, сформулированные автором в диссертации, основаны на изучении данных 832 пациентов, получивших различные варианты минимально-инвазивных методов лечения почти за 20-летний период наблюдения (с 2001 по 2019 годы). Степень достоверности полученных результатов определялась достаточным и репрезентативным объемом обработанного материала. Для получения объективных научных выводов и решения проблемы диагностики и лечения РПЖ высокого риска автор использовал современные методики, теоретический анализ и обобщение данных специальной литературы. Методы статистической обработки материала адекватны поставленным целям и задачам. Сформулированные в диссертации выводы, положения и рекомендации аргументированы.

Оценка содержания и оформления работы.

Диссертационная работа Рева Сергея Александровича написана в традиционном стиле и изложена на 368 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, главы, представляющей материалы и методы исследования, главы с результатами собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего 367 источников, в том числе 18 отечественных. Работа иллюстрирована 42 таблицами и 61 рисунком.

Во введении излагается актуальность проблемы, автор обосновывает цель и задачи исследования, определяет научную новизну и практическую значимость результатов. Задачи исследования полностью вытекают из поставленной цели и являются достаточно конкретными. Первая глава представляет собой обзор литературы, где отражены данные об исторических и современных подходах к лечению больных с РПЖ высокого риска, представлены сравнительные результаты многоцентровых крупных исследований, посвященных различным подходам к выявлению и стратификации заболевания, а также его лечению. Дается развернутый анализ данных литературы по рассматриваемой проблеме.

Во второй главе представлены группы пациентов, включенных в исследование и методики, по которым проводился анализ диагностических и лечебных подходов. Дизайн исследования представлен полностью, оформлен достаточно внятно и доходчиво. Подробно расписаны технологии проведения обследования, такие как оценка экспрессии микроРНК (раздельно у групп пациентов не получавших лечение и после неoadьювантной терапии), молекулярно-генетическое типирование, оценка патоморфоза после проведения системного лечения. В разделе описания методик лечения отражены схемы системной терапии в неoadьювантном режиме - химиотерапия, гормональная и химиогормональная терапия. Далее приведена характеристика хирургического подхода, объема простатэктомии и тазовой лимфаденэктомии. В заключении данной главы описаны методы статического анализа результатов диссертационного исследования.

Следующая глава отражает результаты исследования и представлена несколькими разделами. В первом из них, глава 3.1, приведен анализ полученных данных экспрессии микроРНК (в составе внеклеточных нановезикул) и молекулярно-генетический анализ. Из лучевых методов диагностики это данные мультипараметрической магнитно-резонансной томографии и ПЭТ/КТ. Автором оценена роль этих методов исследования в выявлении рака простаты и стратификации заболевания на группы риска, что

служит важным моментом в решении проблемы - выявлении РПЖ высокого риска прогрессирования.

Глава 3.2. посвящена результатам лечения рака предстательной железы в целом и в группе высокого риска в частности. Автором показано, несмотря на то, что радикальная простатэктомия в качестве монотерапии при РПЖ высокого риска является достаточно эффективной опцией (безрецидивная, раковоспецифическая и общая выживаемость в течение 5 лет - соответственно, 54,8%, 87,0% и 83,7%), ряд пациентов получает улучшение этих показателей при проведении неoadъювантной терапии. К таким пациентам относятся те, у кого определяется экспрессия микроРНК, мутации генов PTEN и RB1, низкодифференцированный процесс и высокий уровень ПСА. Еще одним критерием эффективности неoadъювантной терапии является оценка патоморфоза по результатам гистологического исследования после РПЭ. Современные имеющиеся системы оценки не позволяют оценить эффективность системного лечения. В данной научной работе предложены критерии, по которым возможно разделение пациентов после неoadъювантной терапии на две группы (благоприятного и неблагоприятного прогноза) с почти двукратной разницей во времени до наступления рецидива - соответственно, 12,8 и 23 месяца.

Важной проблемой, решению которой посвящена часть диссертационного исследования в этой главе, является оценка функциональных результатов после радикального хирургического лечения или комбинированного лечения.

Касательно непосредственно хирургического лечения, оно проводилось в общепризнанном объеме радикальной простатэктомии. Темой дискуссии может быть объем выполнения лимфодиссекции. По существующим рекомендациям, при РПЖ высокого риска она должна выполняться в расширенном объеме. Однако, по результатам, полученным автором, при наличии низкодифференцированного процесса (сумма Глисона 8 и более) необходимо обсуждать с пациентом выполнение суперрасширенной лимфодиссекции. У этих больных, несмотря на более частоте развитие лимфорреи, лимфоцеле, показано улучшение безрецидивной выживаемости.

Главы 3.3 и 3.4 посвящены анализу факторов высокого риска прогрессирования и прогнозированию биохимического рецидива и тактике лечения при его развитии. Созданная автором модель, на основании таких показателей как местная распространённость, состояние лимфатических узлов (сN), хирургический край, уровень ПСА через 1

месяц после операции, наличие региональных метастазов (pN+) и время между биопсией и началом лечения, позволяет прогнозировать развитие рецидива с чувствительностью 86,6% и специфичностью 81,5%. При этом модель валидирована на нескольких группах пациентов.

Логичным результатом полученных в главе 3 выводов является формирование алгоритмов диагностики и лечения при первичном РПЖ высокого риска и при прогрессировании после ранее примененного радикального хирургического лечения (глава 3.4.).

В заключении автор подводит итоги проведенных исследований и показывает, что все поставленные задачи выполнены, и цель работы достигнута. Выводы и практические рекомендации обоснованы, сформулированы четко и конкретно, соответствуют поставленным задачам. В целом, работа написана грамотным языком, легкодоступна для восприятия.

Автором выполнено всестороннее обобщение полученных результатов в заключении, которое написано логично, обоснованно, соответствует содержанию диссертации и резюмирует основные ее положения. Главы диссертации логически связаны между собой, заключение отражает решение медицинской проблемы - диагностики и лечения рака предстательной железы высокого риска.

Вопросы и замечания по работе

Принципиальных замечаний диссертационная работа не содержит.

Имеются различия в методиках обследования различных групп пациентов, что неизбежно при анализе материала за такой длительный интервал времени. В тексте диссертации имеются некоторые стилистические неточности и опечатки, встречаются незначительные повторы текста при изложении результатов исследования, имеется некоторая нечеткость рисунков и графиков.

Указанные замечания не влияют на положительную оценку этой работы.

Критических замечаний, при анализе научной работы не выявлено.

Вместе с тем, хотелось задать несколько вопросов:

1. Среди факторов риска рака предстательной железы, какой, по Вашему мнению, имеет первоочередное, наиболее важное значение в определении тактики лечения?

2. Проводилось ли сравнение результатов выполнения открытых и лапароскопических вмешательств при раке предстательной железы высокого риска?

Заключение

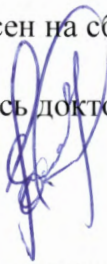
Диссертационная работа Рева Сергея Александровича на тему: «Комплексные диагностика и лечение больных раком предстательной железы высокого риска», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.6. Онкология, лучевая терапия, 3.1.13. Урология и андрология, является законченным самостоятельным научно-квалификационным трудом, в котором решена актуальная проблема онкологии по исследованию. 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, а ее автор достоин присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.6. Онкология, лучевая терапия, 3.1.13. Урология и андрология.

Официальный оппонент:

доктор медицинских наук, профессор НИИ урологии и репродуктивного здоровья человека Сеченовского Университета, руководителя роботического центра клиники урологии, заведующего онкологическим урологическим отделением университетской клинической больницы №2 федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Шпоть Евгений Валерьевич

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

Подпись доктора медицинских наук, профессора Евгения Валерьевича Шпоть заведуяю:  21.09.23

Адрес организации 119991, г. Москва, ул. Трубетцкая, д. 8, стр. 2 rektorat@sechenov.ru, expedition@mma.ru

