

отличается склонностью к прогрессированию, метастазированию и смерти от заболевания. К ней относятся пациенты с местной распространенностью процесса cT3b–T4, а также имеющие совокупность факторов: уровень простатспецифического антигена (ПСА) более 20 нг/мл; сумму баллов по шкале Глисона более 8. На сегодняшний день, основополагающими направлениями терапии данной когорты больных являются: проведение лучевой терапии, гормональной терапии и выполнение радикального оперативного вмешательства. Несмотря на то что большинство пациентов положительно отвечают на проводимую терапию, у 15% мужчин заболевание прогрессирует. Рациональность хирургического лечения местно-распространенных форм РПЖ и РПЖ высокого и очень высокого риска остается спорной, учитывая возможность нерадикального вмешательства и прогрессирования заболевания.

Таким образом, тактика ведения пациентов с диагнозом РПЖ высокого и очень высокого риска до сих пор является предметом научных дискуссий. С целью улучшения результатов лечения больных данной патологией целесообразным представляется применение неоадьювантной противоопухолевой лекарственной терапии.

Научная новизна и практическая значимость работы

Целью диссертационной работы Бувич Н.Н. является повышение эффективности лечения больных РПЖ высокого и очень высокого риска путем проведения неоадьювантной противоопухолевой лекарственной терапии. В связи с чем, в работе 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. Получен патент на изобретение «Способ лечения рака предстательной железы высокого и очень высокого риска» (Патент № RU 2675695 Бюл. № 36 от 24.12.2018 г.). 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. Данные анализа безрецидивной выживаемости (БРВ) позволили сделать вывод о статистически значимом увеличении БРВ в группе пациентов комбинированной неoadъювантной химиогормональной терапии.

Однако, данная комбинация доцетаксела и дегареликса в неoadъювантном режиме, характеризуется более серьезным спектром нежелательных явлений, в сравнении с данными лечения в группе только гормональной терапии. В работе отмечен патоморфологический ответ опухоли в следствии применения неoadъювантной лекарственной терапии. Однако, полных лечебных ответов получено не было. Кроме того, показано, что неoadъювантная противоопухолевая лекарственная терапия не повлияла на функциональные результаты хирургического лечения у больных РПЖ высокого и крайне высокого риска.

Полученные данные исследования не продемонстрировали эффективность неoadъювантной химиогормонотерапии препаратами доцетаксел и дегареликс у пациентов РПЖ высокого и очень высокого риска для практического применения.

Достоверность и объективность научных положений

Диссертация является завершенным научным исследованием. Диссертационная работы проводилась на базе хирургического отделения онкоурологии и общей онкологии и отделения химиотерапии и инновационных технологий ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России в период за 2014-2019 гг. Исследование получило одобрение этического комитета ФГБУ «НИИ онкологии имени Н.Н. Петрова» Минздрава РФ (выписка № 22/207 от 21.11.2016 г.). На проведение данной методики неoadъювантной терапии получен патент № RU 2675695 «Способ лечения рака предстательной железы высокого и очень высокого риска».

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

Результаты диссертационной работы широко представлены в печатных работах. По теме диссертации опубликовано 8 печатных работ, из них 4 статьи в журналах, рекомендованных ВАК.

Цель и задачи диссертационного исследования, а также положения, выносимые на защиту, сформулированы четко и емко. Автор выполнил комплекс клинических и литературных данных проблемы РПЖ высокого и очень высокого риска. Проведена тщательная и всесторонняя проработка научного и клинического материала, а также корректный выбор методологических подходов свидетельствует об обоснованности выводов, сформулированных автором данной диссертационной работы.

Достоверность результатов подтверждена достаточным клиническим материалом исследования (138 пациентов с диагнозом рак предстательной железы высокого и очень высокого риска). Обоснованность полученных результатов подтверждается статистической обработкой материала. Все вышесказанное позволяет сделать заключение о достоверности полученных результатов.

Оценка структуры и содержания работы

Диссертационная работа Бувич Натальи Николаевны посвящена исследованию неoadъювантной противоопухолевой терапии пациентов РПЖ высокого риска и очень высокого риска: эффективности и токсичности неoadъювантной химиогормонотерапии доцетакселом и дегареликсом, моногормонотерапии и РПЭ, как самостоятельного метода лечения.

Структура работы логично выдержана. Научные положения и выводы, сделанные в диссертации аргументированы. Объем составляет 153 страницы компьютерной верстки машинописного текста. В работе представлены 35 рисунков и 20 таблиц. Библиографический указатель включает данные 133 публикаций отечественных и зарубежных авторов.

Введение содержит актуальность темы исследования, степень ее разработанности, формулировки цели и задач. Автор показывает научную новизну, теоретическую и практическую значимость, степень достоверности и результаты апробации работы, формулирует положения, выносимые на защиту.

Первая глава представляет собой обзор литературы, изложенный на 22 страницах, который отражает современное состояние изучаемой проблемы. Автор приводит актуальные эпидемиологические данные по заболеваемости РПЖ, тактике лечения пациентов, стратификации риска, характеристику высокого и очень высокого риска РПЖ, данные о функциональной урологической проблематике заболевания, а также анализе фармакоэкономической ситуации лечения пациентов РПЖ.

Во второй главе приведена клиническая характеристика больных, включенных в исследование. Всего в исследование включено 138 пациентов РПЖ высокого риска и очень высокого риска. Лечение проводилось на базе хирургического отделения онкоурологии и общей онкологии и отделения химиотерапии и инновационных технологий ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России в период за 2014-2019 гг. Для решения поставленных задач были сформированы отдельные группы пациентов. Пациенты разделены на 3 группы. Первой группе пациентов выполнялось оперативное лечение в объеме РПЭ (n=46). Второй группе пациентов проводилась неoadъювантная химиогормональная терапия (ХГТ): химиотерапия доцетакселом в сочетании с гормонотерапией антагонистом гонадотропин релизинг-гормона (ГнРГ) дегареликсом с последующим хирургическим лечением (ХГТ+РПЭ, n=46). Третья группа больных получала различную неoadъювантную гормональную терапию (ГТ+РПЭ) (n=46).

Приведено описание методов, в том числе статистических, использованных для обработки результатов исследования. Достоверность сделанных выводов подтверждается достаточным объемом выборки и корректным использованием статистических методов.

Третья глава является основной в диссертации и содержит полученные в ходе диссертационного исследования результаты. Показано, что проведение неoadъювантной ХГТ у пациентов РПЖ высокого и очень высокого риска увеличило показатели 5-летней БРВ до 44,2% по сравнению с 35,7% в группе неoadъювантной ГТ и 40,7% в группе только РПЭ ($p < 0,05$), в то время как отсутствует влияние на общую и скорректированную выживаемость. Применение неoadъювантного лекарственного лечения привело к статистически значимому динамическому снижению: уровня ПСА и объема предстательной железы ($p < 0,05$). Вследствие применения неoadъювантной лекарственной терапии случаев полного лечебного патоморфоза продемонстрировано не было. Однако в работе показано, что частота любого патоморфологического ответа статистически значимо выше при применении комбинированной неoadъювантной ХГТ по сравнению с использованием ГТ до операции: 39% против 18%, соответственно ($p = 0,017$). В ходе оценки профиля токсичности и переносимости неoadъювантной лекарственной терапии выявлено, что осложнения 3-4 степени тяжести наблюдались только при проведении ХГТ. Проведен логистический регрессионный анализ зависимости нежелательных явлений от таких показателей как возраст, уровень ПСА, объем предстательной железы, а также поиск взаимосвязи нежелательных явлений и влияния на БРВ. Статистически значимых результатов достигнуто не было. Проведение неoadъювантной противоопухолевой терапии не оказывает влияния на функциональные нарушения, такие как, степень недержания мочи и эректильную способность пациентов. Результат фармакоэкономического анализа показал, что проведение неoadъювантной ХГТ, с учетом затрат на оперативное вмешательство, увеличивает стоимость терапии в среднем на 82,4% по сравнению с неoadъювантной ГТ.

В обсуждении полученных результатов и заключении представлен подробный сравнительный анализ полученных результатов и данных

литературы. Выводы и практические рекомендации сформулированы таким образом, что являются логичным продолжением полученных результатов.

Автореферат полностью отражает содержание работы.

Внедрение результатов исследования

Результаты исследования внедрены в научно-практическую деятельность научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации, научного отделения общей онкологии и урологии федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (акты внедрения от 07.07.2021 г.).

Рекомендации по использованию результатов работы

Результаты диссертационной работы могут быть использованы при планировании исследований с целью дальнейшего изучения прогностических и предиктивных маркеров, а также продолженного поиска наиболее эффективной тактики ведения пациентов РПЖ высокого и очень высокого риска.

Замечания по диссертации

Принципиальных замечаний по диссертационной работы нет. К числу замечаний по оформлению следует отнести небольшие стилистические неточности, опечатки в тексте диссертации, что не сказывается на общей положительной оценке диссертационной работы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертация Бувевич Натальи Николаевны на тему: «Неoadьювантная химиогормонотерапия рака предстательной железы», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований решена научная задача.

По своей актуальности, научной новизне, практической значимости представленная работа полностью соответствует требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», от 24.09.2013 года №842 (с изменениями от 11.09.2021 г., №1539) утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени, а ее автор Бувевич Наталья Николаевна заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям: 3.1.6.Онкология, лучевая терапия и 3.1.13. Урология и андрология.

Отзыв обсужден и одобрен на совместном заседании кафедр онкологии и урологии с курсом урологии с клиникой ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, протокол № 25 от «20» апреля 2022 года.

Профессор кафедры онкологии
ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова»
Минздрава России
доктор медицинских наук



[Handwritten signature]

В. А. Тришкин

Заведующий кафедрой урологии с курсом
урологии с клиникой ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ
им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России
профессор, доктор медицинских наук



[Handwritten signature]

С. Х. Аль-Шукри

97022, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8,
тел. 8(812) 338-78-95, e-mail: info@lspbmgmu.ru; http://www.lspbmgmu.ru/ru

Подпись руки заверяю: *В.А. Тришкин*,
Специалист по кадрам: *С.Х. Аль-Шукри*,
О.С. Померанцева
«05» мая *[Signature]* 2022 г.