

## ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Нюшко Кирилла Михайловича на диссертацию Бувич Натальи Николаевны «Неoadьювантная химиогормонотерапия рака предстательной железы», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям: 3.1.6 – онкология, лучевая терапия, 3.1.13 – урология и андрология.

Актуальность темы выполненной работы не вызывает сомнений. Рак предстательной железы (РПЖ) является одной из наиболее актуальных проблем современной онкологии, что связано с высокими показателями заболеваемости данной патологией во всем мире. Тактика лечения больных РПЖ определяется распространенностью онкологического процесса. Около трети больных с впервые диагностированным неметастатическим РПЖ относятся к группе высокого риска прогрессирования. Возможными вариантами терапии, данной категории пациентов, являются: лучевая терапия (дистанционная лучевая терапия в сочетании или без брахитерапии) в комбинации с гормональным лечением или хирургическое лечение в виде радикальной простатэктомии (РПЭ) с тазовой лимфаденэктомией. Актуальной проблемой лечения больных РПЖ высокого и крайне высокого риска остается большая вероятность дальнейшего прогрессирования заболевания после применения методов радикальной терапии. Так, пациенты с местно-распространенным РПЖ характеризуются высокой частотой (до 50–70 %) развития биохимического рецидива после проведения хирургического лечения. Решением вопроса, возможно, является проведение неoadьювантной терапии, которое пока находится в рамках клинических исследований. Проведение неoadьювантного противоопухолевого лечения ассоциируется с получением ранних онкологических результатов, а также улучшением результатов радикального оперативного лечения.

### Научная новизна, теоретическая и практическая значимость

Представленная диссертационная работа посвящена сравнительному анализу использования неoadьювантной химиогормональной терапии доцетакселом в сочетании с дегареликсом, гормональной неoadьювантной терапии и РПЭ у пациентов РПЖ высокого и очень высокого риска. Показано статистически значимое преимущество комбинированной неoadьювантной химиогормонотерапии по показателям безрецидивной выживаемости по сравнению с хирургическим лечением. В работе отмечен патоморфологический ответ опухоли после проведенного неoadьювантного



противоопухолевого лечения, при этом не достигнуто полных лечебных патоморфозов. На основе результатов исследования показано отсутствие влияния неoadъювантной противоопухолевой лекарственной терапии на функциональные результаты оперативного лечения у больных РПЖ высокого и крайне высокого риска. Получен патент на научное изобретение «Способ лечения рака предстательной железы высокого и очень высокого риска» (Патент № RU 2675695 Бюл. № 36 от 24.12.2018 г.).

В работе проведена оценка эффективности лечения по данным общей, безрецидивной и скорректированной выживаемости, а также динамическому изменению уровня ПСА и объема предстательной железы на фоне неoadъювантной противоопухолевой лекарственной терапии.

Однако, полученные диссертантом данные не продемонстрировали эффективность неoadъювантной химиогормонотерапии препаратами доцетаксел и дегареликс у пациентов РПЖ высокого и очень высокого риска.

#### **Общая характеристика работы**

Диссертационная работа построена по традиционному плану, объем составляет 153 страницы. Структура представленной работы включает введение, 3 главы (обзор литературы, описание материала и методов исследования и результаты собственных исследований), обсуждение результатов исследования, выводы, практические рекомендации, перспективы дальнейшей разработки темы исследования, список сокращений и список литературы, включающий в себя анализ 133 источников отечественных и зарубежных изданий. Работа содержит 20 таблиц и проиллюстрирована 35 рисунками.

По теме диссертационной работы опубликовано 8 печатных работ, из них 4 статьи в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК МОН РФ для соискателей ученой степени кандидата медицинских наук.

Введение отражает актуальность темы диссертационного исследования, степень разработанности темы. В этом разделе отражен личный вклад соискателя, сформулированы цель и задачи работы, показаны научная новизна и практическая значимость, приведены положения выносимые на защиту, а также степень достоверности и апробация результатов. Целью исследования является повышение эффективности лечения больных РПЖ высокого и очень высокого риска путем проведения неoadъювантной противоопухолевой лекарственной терапии. Для достижения данной цели корректно сформулированы задачи исследования. На основании введения можно заключить о соответствии диссертационной работы заявленным специальностям.



В первой главе соискателем выполнен обзор научной литературы, отражающий современные представления о РПЖ, актуальных стратегиях лечения и стратификации пациентов с диагнозом высокого и очень высокого риска рецидива рака простаты. Обзор исчерпывающий, написан литературным языком и свидетельствует о свободном владении материалом. Проведенный анализ изучаемого вопроса позволил сформулировать цель и задачи диссертационной работы, а также определить пути к их решению.

В главе «материал и методы исследования» представлены данные о 138 пациентах с диагнозом РПЖ высокого и очень высокого риска. Проведен ретроспективный и проспективный анализ данных пациентов, получавших лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. В главе приводится дизайн исследования. Описаны статистические методы исследования, которые были использованы для обработки полученных результатов с помощью Microsoft Excel 2010, “Statistica 6.0” (StatSoftInc, USA) и R (v. 4.0.3).

В третьей главе «собственные результаты исследования» приведены непосредственные результаты диссертационной работы Бувич Н.Н. Показано, что комбинированная неoadъювантная химиогормонотерапия доцетакселом и дегареликсом имеет преимущество в безрецидивной выживаемости по сравнению с РПЭ и неoadъювантной гормональной терапией у больных РПЖ высокого и очень высокого риска и не влияет на общую и скорректированную выживаемость. При оценке токсичности и переносимости терапии в диссертационной работе продемонстрировано, что комбинация доцетаксела и дегареликса обладает более выраженным спектром токсичности, с преобладанием тяжелых нежелательных явлений, в сравнении с гормональной терапией. Результаты методики PAD-теста, данные стандартного опросника ICIQ-SF (International Consultation on Incontinence Questionnaire Urinary Incontinence Short Form – международного индекса оценки удержания, разработанного и рекомендованного Международной консультацией по недержанию мочи), а также данные оценки эректильной дисфункции по шкале МИЭФ-5 показали отсутствие влияния неoadъювантной лекарственной терапии на функциональные нарушения после РПЭ, такие как, эректильная дисфункция, недержание мочи. Следствием проведения неoadъювантной лекарственной терапии являлся патоморфологический ответ опухоли без достижения полных лечебных патоморфозов, что сопоставимо с данными обзора литературы. При оценке стоимости проведенной терапии использовался фармакоэкономический анализ, на основании которого сделан вывод о существенном удорожании терапии с применением доцетаксела и дегареликса. На основании вышесказанного, в работе показано отсутствие эффективности неoadъювантной химиогормонотерапии доцетакселом и дегареликсом для



практического применения в лечении пациентов с диагнозом РПЖ высокого и очень высокого риска.

В «обсуждении полученных результатов и заключении» соискатель обобщает данные своего исследования и сопоставляет их с результатами работ отечественных и зарубежных авторов.

Выводы и практические рекомендации сформулированы четко и соответствуют цели и задачам исследования.


Автореферат и опубликованные по теме диссертационного исследования работы, полностью отражают содержание диссертации.

### Заключение

Диссертационная работа Буевич Натальи Николаевны «Неoadьювантная химиогормонотерапия рака предстательной железы», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям: 3.1.6 – онкология, лучевая терапия, 3.1.13 – урология и андрология является самостоятельно научно-квалификационной работой. Актуальность изученной темы, достаточный объем полученных данных, и их корректная научная трактовка позволяют заключить, что данная работа 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.

### Официальный оппонент:

Ведущий научный сотрудник отдела онкоурологии НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н. А. Лопаткина - филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный исследовательский медицинский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Москва).

 д.м.н. Ньюшко Кирилл Михайлович

Подпись д.м.н. Ньюшко К. М. "Заверяю" ученый секретарь НИИ урологии и интервенционной радиологии к.м.н. Никушина А. А.

*Подпись Ньюшко Кирилла Михайловича*  
*заверяю*  
*Зам. научного секретаря*  
*отдела кадров*

