

УТВЕРЖДАЮ

Заместитель директора по научной и  
инновационной работе

ФГБУ «НМИЦ им. Н.Н. Блохина»

Минздрава России

член-корреспондент РАН, профессор

В.Б.Матвеев

«09»

2020 г.

### ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической ценности диссертационной работы Беркут Марии Владимировны на тему: «Предиктивная роль патоморфологического и молекулярного типирования при радикальном лечении больных раком предстательной железы высокого риска», представленной к официальной защите в диссертационный совет Д 208.052.01 на базе федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям: 14.01.12 – онкология, 14.03.02 – патологическая анатомия.

### Актуальность темы выполненной работы

Проблема рака предстательной железы (РПЖ) приобрела на сегодняшний день особую актуальность вследствие неуклонного роста показателей заболеваемости и смертности, а также в связи с трудностями ранней диагностики (Глыбочко П.В. и соавт., 2010; Bessesen D.H., 2008; Villanueva M.T., 2012). По данным Международного агентства по изучению рака, злокачественными опухолями предстательной железы (ПЖ) в мире ежегодно заболевают более полумиллиона мужчин. В структуре заболеваемости злокачественными опухолями у мужчин в различных странах: США, страны Европы - РПЖ занимает первое место (Hsing A.W.,

Chokkalingam A.P., 2006). В России за последние 10 лет произошло практически двукратное увеличение общего числа наблюдаемых больных с данной патологией как в абсолютных, так и относительных показателях.

Подъем заболеваемости приводит к росту смертности от РПЖ, которая среди прочих онкологических заболеваний у мужчин занимает второе место после рака легких и составляет 4,7% в структуре общей смертности от всех онкологических заболеваний (Протошак В.В., 2005; Матвеев Б. П. и соавт., 2011). Высокая смертность от этой формы рака и пути ее снижения представляют исключительно важную проблему для ученых всего мира. Необходимо отметить, что сложная проблема определения исхода заболевания при РПЖ не может быть решена без учета взаимосвязей между отдельными прогностическими факторами, связанными как с самой опухолью, так и с организмом больного, а в связи с развитием молекулярной онкологии, с особенностями онкогенеза на фоне лекарственного лечения или гамма-терапии.

Третьей ключевой особенностью РПЖ является течение заболевания у пациентов высокого риска прогрессирования, которое может кардинально различаться у больных с одинаковой стадией заболевания, степенью дифференцировки опухоли и способом лечения (McKiernan J. et. al., 2004). При этом радикальному оперативному лечению подлежат не более 10-15% обратившихся пациентов высокого риска прогрессирования (Пушкарь Д.Ю. и соавт., 2004, 2017). При распространенных формах заболевания клиницисты чаще отдают предпочтение медикаментозной терапии и лучевому лечению. Клинический прогноз при РПЖ осуществляется в зависимости от стадии опухолевого процесса, исходного уровня ПСА и возраста пациента, признанных важнейшими прогностическими параметрами течения этого заболевания. Однако использование лишь этих отдельных факторов не всегда приводит к успешному прогнозированию наступления биохимического и клинического прогрессирования РПЖ на фоне хирургического лечения.

Таким образом, изучение вопроса практического применения хирургического лечения рака предстательной железы высокого риска прогрессирования у пациентов с локализованными или местно-распространенными формами диктуется запросами клинической практики.

### **Научная новизна исследования**

Научную новизну диссертационной работы определяют следующие результаты, полученные лично соискателем.

Неoadьювантная терапия перед радикальным хирургическим лечением пациентов категории высокого риска прогрессирования с применением доцетаксела и дегареликса может проводиться в условиях онкоурологического стационара, так как носит приемлемый уровень токсичности и не влияет на частоту хирургических осложнений, продолжительность операции, объем кровопотери или длительность госпитализации.

В данной работе впервые продемонстрировано значение патоморфологического анализа (степень лечебного патоморфоза по система ABC, изменение экспрессии с-МYC на фоне лекарственного лечения) и молекулярного типирования послеоперационных образцов аденокарциномы предстательной железы на отдаленные результаты хирургического вмешательства.

Полученные результаты диссертационной работы представляют интерес для онкологии, урологии и патологической анатомии. Использование результатов данной работы возможно при обучении патологов по оценке лечебного лекарственного патоморфоза аденокарциномы предстательной железы и при проведении молекулярных исследований на гормональночувствительных клеточных культурах рака предстательной железы.

## **Практическая значимость результатов исследования**

Сформулированы показания к использованию лапароскопической суперрасширенной тазовой лимфаденэктомии в сочетании с радикальной простатэктомией после неoadъювантной химиогормональной терапии, как метод выбора при лечении пациентов с местно-распространенным раком предстательной железы при регионарной тазовой лимфаденопатии. Оценка локальной распространенности опухоли после курса неoadъювантного выявило снижение местной распространенности до 40,0% случаев, а регресс клинически увеличенных тазовых лимфоузлами до нормальных показателей в 70,0% случаев. По результатам работы, проведение неoadъювантной терапии не привело к повышению частоты интраоперационных осложнений, наличие перипростатического фиброза в зоне вмешательства не является противопоказанием для оперативного вмешательства.

Автором впервые продемонстрирован измененный подход к оценке степени морфологических изменений аденокарциномы предстательной железы после неoadъювантной терапии доцетакселом и дегареликсом на основании апробации методики Murphy С. Результаты диссертационного исследования могут найти отражение во внедрении результатов работы на базах хирургическом онкоурологическом отделения и отделения патологической анатомии при локальном использовании протокола неадъювантной химиогормональной терапии.

## **Степень обоснованности положений, сформулированных в диссертации**

Диссертация является завершенным научным исследованием. Диссертационная работа выполнена в научном отделе общей онкологии и урологии (на базе хирургического отделения онкоурологии) и в научной лаборатории морфологии опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии им. проф. Н.Н. Петрова» Минздрава России с 2017 по 2020 гг. Научные положения

диссертации соответствуют паспорту специальностей – 14.01.12 онкология и 14.03.02 патологическая анатомия (медицинские науки), пунктам 2 и 6.

Результаты диссертационной работы широко представлены в печатных работах – 4 статьи в рецензируемых научных журналах, рецензируемых ВАК. Получен патент на научное изобретение «Способ лечения рака предстательной железы высокого и очень высокого риска» RU 2675695 от 24.12.2018г.

Апробация диссертации состоялась на собрании научного отдела общей онкологии и урологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. проф. Н.Н. Петрова» Минздрава России с кафедрами онкологии ФГБОУ ВО СЗГМУ «Северо-Западного государственного медицинского университета имени академика И.И. Мечникова» Минздрава России. Основные положения диссертации доложены и обсуждены на 12 Всероссийских и международных конференциях.

Достоверность основных положений и выводов диссертационной работы не вызывает сомнений. Дизайн исследований понятен, логичен и позволяет произвести всесторонний анализ эффективности применения неoadъювантной химиогормональной терапии: оценка ранних и отдаленных онкологических результатов, токсичность лечения, степень морфологических изменений аденокарциномы предстательной железы потребность в адъювантном лечении. Работа основана на анализе репрезентативного материала: в ретроспективную часть включено 584 пациента, получивших только хирургическое лечение РПЖ, в проспективную часть исследования с комбинированным лечением включено 47 пациентов. Обе группы были стандартизированы на момент статистического анализа, что является оптимальным для получения достоверных результатов.

### **Оценка содержания диссертации**

Структура работы логично выдержана. Научные положения и выводы, сделанные в диссертации аргументированы. Диссертационная работа

изложена доступным языком на 144 страницах стандартного компьютерного текста, включает введение, четыре главы, включающих обзор литературы по теме исследования, подробное описание методологии исследования, результаты собственных исследований, заключения, выводы и практические рекомендации. Литературный обзор включает 151 источник, из них 29 отечественных и 122 зарубежных авторов. Работа иллюстрирована 18 таблицами, 30 рисунками.

### **Замечания по диссертации**

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

### **Заключение**

Диссертационная работа Беркут Марии Владимировны «Предиктивная роль патоморфологического и молекулярного типирования при радикальном лечении больных раком предстательной железы высокого риска» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук является завершенной научно-квалификационной работой, в которой содержится оригинальное и новое для онкоурологии решение научной задачи по улучшению результатов радикального лечения больных раком предстательной железы высокого риска.

Диссертация по объему проведенного исследования, актуальности решаемых задач, новизне, академическому и практическому значению, методическому обеспечению и современному статистическому анализу полученных результатов соответствует требованиям п.9, утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013г, (в редакции постановлений Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016г. № 335, от 02 августа 2016г. № 748, от 29 мая 2017г. № 650, от 28 августа 2017г. № 1024 и от 01 октября 2018 г. № 1168), предъявляемым к

