

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора, главного врача СПб ГБУЗ Клиническая больница Святителя Луки Попова Сергея 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

Рак предстательной железы относится к наиболее распространённым злокачественным новообразованиям; при этом в 20-30% случаев на момент выявления заболевание относят к группе высокого риска прогрессирования. Выявление заболевания этой группы риска и его лечение сопряжено с рядом сложностей, как онкологических, так и функциональных.

Проводимый до настоящего времени поиск критериев прогнозирования и лечения рака предстательной железы высокого риска привел к определенным успехам, однако по-прежнему не ясно в каком объеме проводить хирургическое лечение (например, до сих пор сохраняются противоречия в уровне выполнения лимфодиссекции).

Кроме приведения в работе отдаленных онкологических результатов (медиана наблюдения более 5 лет), значительное внимание уделено функциональным последствиям как перенесенной радикальной простатэктомии, так и предшествующих ей различных вариантов неoadьювантной терапии (гормональной, химиотерапии, химиогормонального лечения). Данные аспекты мало отражаются в современной литературе, предполагая что у этих больных важность онкологических результатов превалирует над прочими последствиями лечения. Автором показано, что основной вклад в развитие послеоперационных эректильной дисфункции и нарушения удержания мочи несет не столько системное лечение, сколько именно хирургических компонент комплексного подхода. Кроме того, проведение неoadьювантной терапия не приводит к увеличению частоты осложнений радикальной простатэктомии.

Автором поставлена цель не только изучить возможности улучшения результатов лечения больных раком простаты высокого риска за счет комплексной оценки результатов лучевой диагностики и лабораторных данных, но и оценить возможности комплексного и хирургического подхода во всем процессе лечения больного РПЖ.

Так, одной из основных проблем лечения анализируемой группы пациентов является высокая частота прогрессирования заболевания. Одним из неоднозначных и долгое время обсуждаемых подходов в лечении этих больных является хирургический, направленный на удаление выявленных очагов (прежде всего - тазовых и заброшенных лимфоузлов). В данной работе активно обсуждаются не только онкологические результаты выполнения спасительной лимфаденэктомии у пациентов с прогрессированием после первичного радикального хирургического лечения РПЖ высокого риска, но и выявлены критерии, которые могут помочь выделить группу больных с наибольшей эффективностью данного подхода.

Немаловажным является вопрос безопасности проведения удаления метастатических очагов в зоне ранее перенесенного хирургического вмешательства. Автором показано, что выполнение спасительной операции лапароскопически не ведёт к повышению частоты осложнений и приводит к увеличению интервала времени до назначения системной терапии.

Дискутабельным моментом в онкологии в целом и лечении РПЖ в частности является время от момента выполнения биопсии до радикального хирургического лечения. В работе показано, что интервал времени от момента биопсии до РПЭ менее 3 месяцев можно считать безопасным. Превышение этого срока при раке предстательной железы высокого риска негативно влияет на безрецидивную, раковоспецифическую (скорректированную) и общую выживаемость.

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.

Научная новизна и практическая значимость исследования

В данной диссертационной работе много моментов, представляющих новизну исследования. Так, проведен регрессионный анализ эффективности диагностических мероприятий в отношении выявления рака предстательной железы высокого риска и разработана формула расчета эффективности проведения лечения (хирургического, комбинированного) при выявлении рака предстательной железы высокого риска. Проведено сопоставление результатов данных пред- и послеоперационных диагностических мероприятий (иммуногистохимические показатели, микроРНК, простат-специфические нановезикулы, молекулярно-генетические и патоморфологические изменения) с результатами хирурги-

ческого и комбинированного лечения локализованного и местнораспространенного рака простаты высокого риска.

Кроме того, оценена безопасность и эффективность различных режимов неoadъювантной химиотерапии, химиогормональной терапии с последующей радикальной простатэктомией; проведено сравнение комбинированных вариантов с только хирургическим лечением.

В разделе оценки долгосрочных результатов выживаемости при хирургическом лечении больных РПЖ высокого риска в режиме монотерапии и различных схемах комбинированного лечения, разработана схема отбора для того или иного лечения. Как результат - создана модель прогнозирования вероятности рецидива после проведения РПЭ, а также проведена ее валидация на когортах пациентов с аналогичными основной когорте характеристиками, в группе с неoadъювантной системной терапией, с наличием генетических мутаций и экспрессии микроРНК. На основании выявленных данных, разработан диагностически-лечебный алгоритм проведения обследования и планирования объема терапии при раке предстательной железы высокого риска.

Определен интервал времени до начала РПЭ при котором отсутствует влияние на показатели выживаемости. Не менее важным результатом в научном и практическом плане являются результаты повторной («спасительной») лимфаденэктомии после ранее выполненной расширенной/суперрасширенной лимфодиссекции. По этим данным выделены критерии отбора больных для выполнения спасительной лимфаденэктомии.

Таким образом, научная новизна работы соискателя Рева С.А. не вызывает сомнений.

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

Результаты диссертационной работы основаны на данных обследования 832 больных раком предстательной железы, получивших лечение в период с 2001 по 2019 годы). Наибольшую длительность наблюдения (более 11 лет) имели пациенты, получившие неoadъювантную терапию при РПЖ высокого риска, что является значимым моментом в ответе на один из основных вопросов исследования роли комплексного лечения у данной группы больных.

В ходе решения поставленных проблем исследования собственные результаты сопоставляются с данными литературы, делается вывод об общепризнанных актуальных методах диагностики и лечения РПЖ, об оцененных методах в ходе данной работы, а также о перспективах развития вариантов решения проблемы.

Весь полученный материал был подвергнут статистической обработке в соответствии с целями и задачами исследования. В результате получены аргументированные и сформулированные в диссертации выводы и практические рекомендации.

Объем и структура диссертации

Представленная на 368 страницах текста диссертационная работа иллюстрирована 61 рисунком и 42 таблицами. Автор последовательно представляет следующие разделы: «Введение» представляет цель, задачи и акцентирует внимание на основных проблемных вопросах.

Далее, в Главе 1 (Обзор литературы), представлены современные научные данные по анализируемому вопросу. Рак предстательной железы высокого риска является широко обсуждаемой в литературе проблемой. Ее подробный анализ, представленный автором, говорит о понимании подходов к решению поставленных задач.

Материалы и методы решения проблемы подробно отображены в главе 2. В данном разделе описываются основная (общая) и исследуемая (группа высокого риска прогрессирования) когорты больных РПЖ. Кроме того, подробно расписываются методы диагностики рака предстательной железы и выделения из общей группы больных тех, кто имеет высокий риск прогрессирования. Также, детально описаны лечебные методики. Для получения достоверных результатов применены современные методы статистической обработки данных.

Результаты исследования структурированы в третьей главе - последовательно: диагностика рака предстательной железы высокого риска, лечение заболевания высокого риска с неoadьювантной терапией и без него, анализ факторов высокого риска прогрессирования и модель прогнозирования биохимического рецидива, лечение пациентов с клиническим рецидивом после радикальной простатэктомии. Полученные данные позволили сформировать алгоритмы стратификации, первичного лечения, наблюдения и последующего лечения больных раком предстательной железы высокого риска при первичном процессе и прогрессировании.

В качестве диагностических методов автором оценены клинические характеристики, позволившие по общепризнанным критериям распределить пациентов, включенных в исследование, на группы риска прогрессирования. Это выполнено как по критериям NCCN, так и по критериям EAU. Критерии NCCN к группе высокого риска относят местнораспространенный процесс, тогда как по рекомендациям EAU это может быть и локализованное двухстороннее поражение. Сравнение этих двух групп в диссертационном ис-

следовании показало, что оценка по критериям NCCN позволяет лучше прогнозировать ранние онкологические результаты и назначать соответствующее лечение.

В тех ситуациях, когда нет понимания риска прогрессирования заболевания, согласно полученным данным, помочь могут молекулярно-генетические исследования (определение потери гетерозиготности генов PTEN и RB1), оценка экспрессии микроРНК (например, микроРНК-205 как показатель вероятности биохимического рецидива после РПЭ, микроРНК-126 как предиктор позитивного хирургического края).

Несмотря на то, что ПЭТ/КТ обладает ограниченной диагностической ценностью в определении распространенности при первичном раке простаты высокого риска, этот метод исследования может применяться для более точной установки неметастатического процесса.

Лечебный процесс при РПЖ высокого риска отражен в нескольких подглавах. Так, 5-летние безрецидивная, раковоспецифическая и общая выживаемость составили, 64,5%, 89,6% и 86,5%. При этом радикальный хирургический характер вмешательства оказывал ключевое влияние (в сравнении с прочими компонентами комплексного лечения) на послеоперационные эректильную дисфункцию и удержанием мочи. Отдельно проанализировано влияние объема тазовой лимфаденэктомии (ТЛАЭ): определены предикторы осложнений ее выполнения в суперрасширенном варианте и критерии онкологической эффективности. Частота осложнений выше не только при расширении объема ТЛАЭ, но и при удалении более одного метастатически пораженного лимфоузла. Выявлено, что выполнение суперрасширенной лимфодиссекции целесообразно при РПЖ с низкодифференцированным (сумма Глисона 8-10) процессом.

Значительное внимание уделено автором решению вопроса неoadьювантной терапии. Прежде всего, оценена безопасность различных режимов химиотерапии, химиогормональной терапии и влияние комплексного лечения на функциональные результаты в сравнении с только радикальной простатэктомией. Далее, определены онкологические результаты неoadьювантной терапии с последующей простатэктомией. Показано, что в ряде случаев химио- и химиогормональная терапия приводят к улучшению результатов (в данном исследовании это раковоспецифическая выживаемость). Однако инновационными результатами работы оказалось выявление маркеров, позволяющих выделить тех пациентов, у которых комплексное лечение действительно целесообразно. Это экспрессия микроРНК, мутации PTEN, RB1 и низкодифференцированный процесс с высоким уровнем ПСА.

Важным разделом диссертационного исследования являются результаты обследования и хирургического лечения при прогрессировании. По данным, полученным авто-

ром, ПЭТ/КТ, выполненное с целью точного выявления очагов РПЖ, обладает ограниченной диагностической ценностью не только при первичном опухолевом процессе, но и при биохимическом рецидиве. Это объясняет то, что при решении о выполнении спасительного хирургического лечения (СЛАЭ) в случае поражения тазовых/забрюшинных лимфоузлов данную операцию необходимо выполнять в максимально возможном объеме. Помимо данных ПЭТ/КТ, важными критериями отбора больных для СЛАЭ являются объем выполнения лимфаденэктомии (расширенный или суперрасширенный) и количество удаленных лимфоузлов (≤ 15 или > 15) при первичной операции. Эти показатели позволяют с большей эффективностью отобрать пациентов для спасительной операции.

Итоги работы отображены в главах 3.3 и 3.4 - построение формулы расчета вероятности развития рецидива заболевания после РПЭ (чувствительность и специфичность данной модели, соответственно, 86,6%, и 81,5%) и алгоритмов обследования и лечения рака предстательной железы как при первичном процессе, так и при прогрессировании.

В заключении автор обобщил полученные результаты, а также показал логичность и связанность глав диссертации, обоснованность диссертационного исследования.

Вопросы и замечания по работе

Отмечается нечеткость рисунков и некоторых таблиц в работе, незначительные повторы текста в диссертации, незначительные неточности и опечатки, которые неизбежны в таком объемном научном труде. Все это существенно не влияет на значение полученных результатов и сделанных выводов.

Критических замечаний, упущений, ошибок при анализе научной работы не выявлено.

Автореферат соответствует содержанию диссертации и полностью отражает работу Рева С.А.

Вместе с тем, хотелось задать вопрос:

1. В своей работе вы акцентировали внимание на высоком риске прогрессирования, включив в нее заболевание с местнораспространенным процессом, не выделив отдельно группу очень высокого риска. Почему?

Заключение

Положения, практические результаты и выводы диссертационной работы обсуждены на международных и всероссийских научно-практических конференциях, апробированы в научной печати. Диссертационная работа Рева Сергея Александровича на тему: «Комплексная диагностика и лечение больных раком предстательной железы высокого

риска», на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.6. Онкология, лучевая терапия, 3.1.13. Урология и андрология, является законченной научно-квалификационной работой и полностью соответствует требованиям положения о присуждении ученых степеней, в которой на основании выполненных автором исследований содержится решение актуальной задачи – улучшение результатов диагностики и хирургического лечения больных раком предстательной железы высокого риска. 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 по специальностям 3.1.6. Онкология, лучевая терапия, 3.1.13. Урология и андрология.

Официальный оппонент:

доктор медицинских наук, профессор, главный врач СПб ГБУЗ Клиническая больница Святителя Луки

08.09.23



Попов Сергей Валерьевич



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

Подпись доктора медицинских наук Попова Сергея Валерьевича заверяю:

Каганович Елена Владимировна
Зингерова Е.М.



Адрес организации: 194944, Санкт-Петербург, Чугунная ул., 46, Лит. А
тел +7(812)576-11-00, Факс +7 (812)576-11-55.
E-mail: Lucaclinic@zdrav.spb.ru; info@lucaclinic.ru