

УТВЕРЖДАЮ

Директор
ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова»
Минздрава России



А.М. Беляев

«08»

июль

2020 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Диссертация «Предиктивная роль патоморфологического и молекулярного типирования при радикальном лечении больных раком предстательной железы высокого риска» выполнена в научном отделении общей онкологии и урологии федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

В период подготовки диссертации соискатель Беркут Мария Владимировна проходила обучение в аспирантуре федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации по направлению подготовки «клиническая медицина» - 31.06.01, направленность программы - онкология.

В 2015 г. окончила Карагандинский государственный медицинский университет (Республика Казахстан) по специальности «общая медицина» (Свидетельство федеральной службы по надзору в сфере образования и науки №219030507475 утверждена квалификация по специальности «лечебное дело»).

Справка об обучении (сдаче кандидатских экзаменов) выдана 22.05.2020г. федеральным государственным бюджетным учреждением «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научные руководители:

– Носов Александр Константинович, кандидат медицинских наук, заведующий хирургическим отделением онкоурологии федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации,

– Артемьева Анна Сергеевна, кандидат медицинских наук, заведующий патологоанатомическим отделением федерального государственного бюджетного

учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

По итогам обсуждения диссертации «Предиктивная роль патоморфологического и молекулярного типирования при радикальном лечении больных раком предстательной железы высокого риска», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям: 14.01.12 – онкология, 14.03.02 – патологическая анатомия, принято следующее заключение: диссертация является самостоятельно выполненной научно-квалификационной работой, имеющей элементы научной новизны, научно-практическое значение, посвященное улучшению результатов хирургического лечения больных локализованным и местно-распространенным раком предстательной железы высокого риска.

Актуальность представленного исследования:

Рак предстательной железы является наиболее распространенным злокачественным новообразованием у мужчин после опухолей дыхательных путей. По данным Популяционного ракового регистра в Российской Федерации за 2018 год было зарегистрировано 42518 новых случаев рака предстательной железы, из которых на долю локализованного процесса приходится 52,5%, местно-распространенного и метастатического – 29,0% и 16,5% соответственно.

Высокие показатели местно-распространенного рака предстательной железы представляют собой интерес для изучения, поскольку демонстрируют сдвиг соотношения впервые выявленных случаев в сторону более агрессивных опухолей, несмотря на все изменения рекомендаций относительно скрининга заболевания в 2012 году. Даже при меньшей частоте биопсий и на 28% меньшей частоте выявления заболевания, процент рака предстательной железы высокого риска значительно вырос, равно как и число операций, выполненных при неблагоприятной морфологии. Однако после радикальной простатэктомии у 35% пациентов развивается биохимический рецидив в течение 10 лет, который может потребовать дополнительного лечения, и как следствие негативно сказаться на качестве жизни. При этом уровень смертности у пациентов с экстрапростатическим распространением после хирургического лечения за медиану биохимической безрецидивной выживаемости в отдельных работах достигает 17%.

Большинство современных исследований, оценивающих результаты операций, лучевой терапии или комбинированного лечения рака предстательной железы высокого риска, сталкиваются с двумя важными проблемами: это отсутствие стандартного определения этой стадии заболевания и большая гетерогенность исследуемой группы пациентов. В условиях высокой внутригрупповой гетерогенности рака предстательной железы высокого риска существует значительная вероятность опасности биохимической и клинической прогрессии среди пациентов высокого риска. Поэтому идея неоадьювантной терапии для таких пациентов очевидна.

В ходе патентного поиска во многих работах по неоадьювантной химиотерапии аденокарциномы предстательной железы с доцетакселом сообщается об уменьшении частоты положительного хирургического края, экстрапростатического распространения, а некоторые работы даже показали преимущество по безрецидивной и общей выживаемости. Однако в целом применение неоадьювантной терапии у пациентов, подвергающихся в дальнейшем радикальному хирургическому лечению, не показало преимуществ. Анализ работ свидетельствует об изолированном использовании факторов предоперационного прогноза, что не позволяет выделять пациентов с высоким риском развития рецидива, нуждающихся в неоадьювантной терапии. Именно поэтому требуется дополнительное изучение патоморфологических и молекулярных механизмов прогнозирования риска рецидива, с целью оптимальной стратификации пациентов для комбинированного лечения.

Все вышеперечисленное, в рамках оптимизации выбора радикального лечения у пациентов группы высокого риска прогрессирования, демонстрирует важность изучения не только применения неоадьювантной терапии перед хирургическим лечением, но и всестороннее исследование результатов проведенного лечения, в том числе применением современных методов анализа патологоанатомического материала – иммуногистохимический анализ методом тканевых мульти-блоков и молекулярное профилирование. Полученные результаты исследования демонстрируют клинические, технические и онкологические возможности проведения неоадьювантной химиогормональной терапии у пациентов из категории высокого риска биохимического рецидива заболевания. А использованные методики оценки гистологического лечебного патоморфоза могут быть рекомендованы к широкому применению в клинической практике патоморфологов.

Научная новизна исследования:

Полученная информация в ходе морфологического анализа и молекулярного профилирования биологического материала пациентов после неоадьювантной химиогормональной терапии была сопоставлена с исходами лечения для определения потенциального предиктивного значения в отношении результатов выживаемости.

Охарактеризован иммуногистохимический профиль аденокарциномы предстательной железы до и после неоадьювантной химиогормональной терапии.

Впервые в Российской Федерации апробирована экспериментальная методика оценки лечебного патоморфоза аденокарциномы предстательной железы (Murphy С.).

Впервые в мире проведено профилирование молекулярного статуса аденокарциномы предстательной железы после химиогормональной терапии доцетакселом и дегареликсом на платформе miRCURY LNA™ Universal RT, а также оценена прогностическая значимость экспрессии микроРНК для онкологических результатов.

Обоснованность и достоверность результатов исследования:

Достоверность полученных выводов и рекомендаций обусловлена соответствием используемых методов к поставленным задачам, воспроизводимостью результатов и применением методов статистического анализа данных.

Основные теоретические и методические положения, практические результаты и выводы диссертационной работы апробированы в научной печати, обсуждены в процессе работы международных и всероссийских научно-практических конференций. По результатам диссертационного исследования опубликованы опубликовано 8 научных печатных работ, в том числе 4 статьи в рецензируемых научных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации.

Практическая значимость исследования:

В результате клинического исследования, изучения и обобщения опыта хирургического отделения онкоурологии, патологоанатомического отделения федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации разработан и внедрен оригинальный лечебно-диагностический алгоритм ведения больных с диагнозом рак предстательной железы из группы высокого риска рецидива, основанный на совместной оценке клинических и биологических маркеров.

Получен патент на научное изобретение «Способ лечения рака предстательной железы высокого и очень высокого риска» RU 2675695.

Изучены клинические и морфологические изменения статуса заболевания, позволяющие достигать резектабельность у пациентов с выраженным местным распространением рака предстательной железы.

Продемонстрирована целесообразность использования иммуногистохимического анализа на маркеры агрессивности рака предстательной железы и специфичного профиля микроРНК в оценке прогноза, лечения локализованного и местно-распространенного процесса высокого риска.

Внедрение результатов исследования:

Результаты исследования внедрены (акт внедрения от 26.02.2020г) в практическую деятельность хирургического отделения онкоурологии федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Личное участие автора в получении результатов:

Личный вклад автора состоит в непосредственном участии на всех этапах процесса в получении аналитического материала, апробации результатов исследования диссертационной работы на международных и всероссийских научно-практических конференциях, обработке и интерпретации данных, подготовке

основных публикаций по выполненной работе. Самостоятельно принимала участие в проведение хирургического радикального лечения больных с диагнозом рак предстательной железы, осуществляла послеоперационное ведение и наблюдение за больными.

Соответствие содержания исследования заявленным специальностям:

Основные результаты работы, научные положения и выводы, описанные в диссертационной работе, соответствуют п. 6 паспорта специальности 14.01.12 – онкология (внедрение в клиническую практику достижений фармакологии в области создания и использования цитостатиков, гормонов, биологически активных препаратов) и п. 2 паспорта специальности 14.03.02 – патологическая анатомия (прижизненная диагностика и прогнозная оценка болезней на основе исследований биопсийных материалов, научный анализ патологического процесса, лежащего в основе заболевания).

Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем:

Основное содержание работы изложено в 8 печатных работах, из них 4 в рецензируемых научных изданиях (ВАК). Получен патент № 2675695, бюллетень № 36 от 24.12.2018г. на научное изобретение «Способ лечения рака предстательной железы высокого и очень высокого риска».

В диссертации соискателя отсутствуют заимствования материалов или отдельных результатов без ссылок на автора или источник заимствования.

Список научных работ соискателя ученой степени, в которых опубликованы результаты диссертационной работы:

- 1) Носов А.К., Рева С.А., Беркут М.В., Проценко С.А., Арнаутов А.В., [и др.]. Неoadьювантная терапия у больных раком предстательной железы высокого и очень высокого риска // Вопросы онкологии, 2019. –Т. 65, №5. – сс.726-735.
- 2) Беркут М.В., Артемьева А.С., Рева С.А., Толмачев С.С, Петров С.Б., [и др.]. Онкологические результаты неoadьювантной химио-гормональной терапии у больных раком предстательной железы высокого и очень высокого риска//Онкоурология, 2020. – Т.16, №1. –сс:54–63.
- 3) Беркут М.В., Рева С.А., Артемьева А.С., Толмачев С.С., Петров С.Б., [и др.]. Особенности проявлений лечебного патоморфоза аденокарциномы предстательной железы на фоне неoadьювантной терапии//Волгоградский Научно-медицинский журнал, 2020. – №1. –сс:9–17.
- 4) Беркут М.В., Бувич Н.Н., Рева С.А., Петров С.Б., Носов А.К. Неoadьювантная терапия перед радикальной простатэктомией у пациентов из группы высокого риска рака предстательной железы//Вопросы урологии и андрологии, 2018. – Т.6, №4. –сс.17-25.
- 5) Беркут М.В., Носов А.К., Рева С.А., Артемьева А.С., Толмачев С.С., [и др.]. Оценка изменения морфологических и иммуногис-тохимических характеристик аденокарциномы предстательной железы при проведении неoadьювантной системной

терапии //Тезисы докладов XI Съезда онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии, приложение к Евразийский онкологический журнал, 2020. – Т.8, №2. –с.500-501.

6) Berkut M.V., Reva S.A., Nosov A.K. Results of the efficacy Neoadjuvant chemohormonal therapy before radical Prostatectomy for high-risk prostate cancer //European Urology Supplements – Journal 2018; Vol.17(14); p.2818;

7) Reva S.A., Nosov A.K., Berkut M.V., Petrov S.B. 375-miRNA expression and neoadjuvant therapy in high risk prostate cancer//European Urology Supplements – Journal 2019; Volume 18 (12), pp.3625–3626.

8) Рева С.А., Носов А.К., Беркут М.В., Петров С.Б. Минимально инвазивная хирургия в лечении олиго-метастатического рака простаты//Материалы 5-й научно-практической конференции урологов Северо-Западного федерального округа РФ, Специальный выпуск «Урологические ведомости», 2019. –Т.9, №1. – сс.77-78.

Заключение

Диссертационная работа «Предиктивная роль патоморфологического и молекулярного типирования при радикальном лечении больных раком предстательной железы высокого риска» Беркут Марии Владимировны рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям: 14.01.12 – онкология, 14.03.02 – патологическая анатомия.

Заключение принято на заседании научного отделения общей онкологии и урологии федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Присутствовало на заседании 17 человек.

Результаты голосования: «за» - 17, «против» - нет, «воздержалось» - нет.

Профессор, д.м.н.,
заведующий научным отделом
хирургической онкологии
ФГБУ «НМИЦ онкологии
им. Н.Н. Петрова»
Минздрава России

Н.Ф. Кротов