

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, доцента Новикова Сергея Николаевича на диссертационную работу Кнеева Алексея Юрьевича на тему: «Прогностическое значение плотности простатспецифического антигена у больных раком предстательной железы» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология

Актуальность темы исследования

Рак предстательной железы (РПЖ) занимает лидирующие позиции в структуре онкологической заболеваемости мужского населения. Заболеваемость в России 2020 году превысила 40 000 случаев. По данному показателю РПЖ уступает только злокачественным новообразованиям органов дыхания. За последние годы отмечается неуклонный рост числа новых случаев опухолей предстательной железы, за 10 лет прирост составил более 80% [Каприн А.Д. и соавт., 2019]. РПЖ, таким образом, представляет собой актуальную проблему современного здравоохранения. Стоит также отметить, что на сегодняшний день, большинство случаев РПЖ выявляются на стадии локализованных форм, что является следствием внедрения в программу скрининга анализа сывороточной концентрации ПСА, а также роста всеобщей осведомленности о проблеме.

На настоящий момент больным локализованным РПЖ доступны различные методы радикального воздействия. Согласно рекомендациям ведущих российских и зарубежных экспертных сообществ, к стандартам лечения локализованного РПЖ, относятся комбинированная гормонотерапевтическая терапия и радикальная простатэктомия. Вышеуказанные подходы обеспечивают наилучшие показатели с точки зрения опухолевого контроля, а количество подобного рода вмешательств растет. Существующие варианты радикального лечения локализованного РПЖ, однако имеют и отрицательные стороны, поскольку они сопряжены со значительным риском осложнений и побочных эффектов. Например, по разным данным, лучевые повреждения – функциональные и органические изменения органов и тканей, которые как правило приобретают хроническое течение, наступают у более чем у 40% пациентов [Wortel et.al, 2016, Zelefsky et. al., 2008].

Стоит отметить также, что многие пациенты с впервые выявленным РПЖ вовсе не нуждаются в немедленном лечении. Тактика активного наблюдения подразумевает отказ от безотлагательного лечебного воздействия в пользу строгого наблюдения и контроля, и переход к активному вмешательству только в случае прогрессирования заболевания. Известно, что в развитых странах, данный подход к лечению больных локализованным РПЖ приобрел повсеместное распространение. Точных данных о частоте применения тактики отложенного лечения в России нет, однако, известно, что она не нашла широкого признания в условиях отечественного здравоохранения.

Приведенные положения свидетельствуют в пользу того, проблема определения наиболее рациональных подходов к лечению мужчин с обсуждаемой патологией, до настоящего времени не нашла своего окончательного решения.

Выбор оптимального варианта лечения, как и прогнозирование исходов заболевания во многом зависят от точности оценки основных характеристик опухолевого процесса. В связи с этим, решающее значение отводится основным инструментам, имеющимся в арсенале врача, для определения группы риска прогрессирования РПЖ.

Актуальность проблемы, изученной в диссертации Кнеева Алексея Юрьевича, обусловлена недостаточной точностью существующих подходов к оценке основных характеристик опухолевого процесса и прогнозирования исходов лечения РПЖ. Одним из основных, на настоящий момент, направлений, предположительно позволяющих улучшить результаты терапии, является поиск предиктивных маркеров РПЖ.

Научная новизна

Подтверждением научной новизны представленной работы является наличие полученного в ходе работы над диссертацией патента на изобретение РФ.

Степень обоснованности научных положений и достоверность исследования.

Работа основана на достаточном материале. Для решения поставленных задач было исследовано влияние плотности ПСА на показатели общей, опухоль-специфической и безрецидивной выживаемости 714 пациентов с различной степенью распространенности РПЖ получивших комбинированное гормонолучевое лечение и на показатели безрецидивной выживаемости 147 человек с локализованным РПЖ, получивших лечение в виде радикальной простатэктомии. Установлены пороговые значения индекса плотности ПСА, превышение которых сопровождается статистически достоверным снижением показателей выживаемости больных локализованным РПЖ, в зависимости от метода проведенного лечения.

В работе отражена взаимосвязь плотности простат-специфического антигена (ПСА) с основными характеристиками опухолевого процесса. Установлено, что плотность ПСА достоверно увеличивается по мере увеличения распространенности первичной опухоли, снижения ее дифференцировки, повышения уровня сывороточного ПСА, снижения исходного времени удвоения ПСА.

Автор продемонстрировал достоверную корреляцию между плотностью ПСА и риском снижения дифференцировки опухоли, распространения её за пределы капсулы предстательной железы и на семенные пузырьки по результатам хирургического вмешательства у больных локализованным РПЖ.

Исследование выполнено в соответствии с правилами доказательной медицины. В работе использованы рутинные клинические, лабораторные, инструментальные, аналитические и статистические методы исследования, необходимые для данной категории пациентов. Достоверность результатов, выводов и практических рекомендаций основана на применении современных методов диагностики, лечения и статистического анализа полученных результатов.

Содержание работы, ее завершенность и оформление.

Работа написана в классическом стиле. Материал аргументированно и грамотно изложен на 145 страницах машинописного текста. Диссертация дополнена 22 рисунками и 40 таблицами.

В введении представлены актуальность, цель и задачи исследования, научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы.

Обзор литературы дает полное представление о современном состоянии проблемы прогнозирования исходов лечения РПЖ. Автором проведен детальный и всесторонний анализ отечественной и зарубежной литературы, касающейся изучаемой проблемы, в котором последовательно излагаются взгляды исследователей на роль плотности ПСА в качестве предиктора исходов комбинированного гормонолучевого и хирургического лечения больных РПЖ. Помимо этого, подробно представлены данные о роли плотности ПСА в качестве предиктора выявления морфологических факторов риска прогрессирования у больных локализованным РПЖ, перенесших радикальную простатэктомию.

Во второй главе представлены данные о материалах и методах исследования. Подробно указана методология проведенного научного исследования, подробно описаны исследуемые группы больных, критерии включения и исключения. Представлена общая характеристика пациентов. Подробно описаны методы клинической, лабораторной и инструментальной диагностики, а также дана характеристика основным методам статистической обработки данных, применявшихся в работе.

В третьей главе автор приводит результаты сравнительного анализа значений плотности ПСА с основными параметрами опухолевого процесса (гистологическая дифференцировка и распространённость первичной опухоли, исходная концентрация сывороточного ПСА, время удвоения ПСА). Полученные результаты свидетельствуют в пользу того, что плотность ПСА достоверно увеличивается по мере увеличения распространенности опухолевого процесса, снижения дифференцировки опухоли и времени удвоения ПСА, увеличения исходной концентрации сывороточного ПСА.

В четвертой главе произведена оценка влияния плотности ПСА на показатели выживаемости больных РПЖ после комбинированного гормонотерапевтического лечения. Автором установлено, что плотность ПСА оказалась независимым предиктором общей, опухоль-специфической и безрецидивной выживаемости у больных локализованным РПЖ, перенесших комбинированную гормонотерапевтическую терапию.

В пятой главе показано, что плотность ПСА оказывает независимое влияние на показатели безрецидивной выживаемости у больных локализованным РПЖ, перенесших радикальную простатэктомию. Автором продемонстрировано, что у пациентов с более высокими показателями плотности ПСА, по результатам патоморфологической оценки препарата предстательной железы после радикальной простатэктомии достоверно чаще отмечается снижение гистологической дифференцировки опухоли, ее распространение за пределы капсулы или на семенные пузырьки.

В шестой главе обсуждаются полученные в исследовании данные и приводится их сравнение с результатами других авторов.

Выводы и практические рекомендации вытекают из результатов, полученных в ходе научной работы, соответствуют целям и задачам исследования. Публикации и автореферат полностью отражают основные положения диссертации. Таким образом, диссертационное исследование Кнеева Алексея Юрьевича следует признать завершенным.

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на научных заседаниях и конференциях различного уровня. Материалы диссертационного исследования отражены в периодической печати. По теме диссертационного исследования опубликовано 8 печатных работ, в том числе 2 статьи в изданиях, рекомендованных ВАК Министерства науки и высшего образования РФ, а также получен патент на изобретение РФ «Способ предоперационного определения морфологических факторов риска прогрессирования у больных раком предстательной железы».

Результаты диссертационного исследования внедрены в научную и практическую деятельность отделения онкоурологии ФГБУ «РНЦРХТ им. акад. А.М. Гранова» Минздрава России.

Материалы диссертации могут быть использованы в учебном процессе для подготовки врачей в рамках дополнительного образования.

Принципиальных замечаний, влияющих на общую положительную оценку диссертационного исследования не выявлено.

Есть 2 вопроса:

1. Какие, по Вашему мнению, дальнейшие перспективы показателя плотности ПСА у больных РПЖ?
2. Может ли иметь значение повторная оценка плотности ПСА в процессе лечения?

Заключение

Диссертация Кнеева Алексея Юрьевича на тему «Прогностическое значение плотности простатспецифического антигена у больных раком предстательной железы», представленная на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности: 14.01.12 – онкология, выполненная под руководством д.м.н. Школьника Михаила Иосифовича, научного консультанта д.м.н. профессора Жаринова Геннадия Михайловича является законченной научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная для современной онкологии научно-практическая задача по улучшению прогнозирования результатов комбинированного гормонолучевого и хирургического лечения больных РПЖ.

По своей актуальности, объёму проведенного исследования, научной новизне, практической значимости и представленным результатам работа Кнеева Алексея Юрьевича соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 (в редакции постановления Правительства Российской Федерации от 11.09.2021 № 1539), предъявляемым к

диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология.

Официальный оппонент:

Заведующий отделением радиотерапии, заведующий научным отделением радиационной онкологии и ядерной медицины, Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Минздрава России,

доктор медицинских наук, доцент
09.08.20dd



Новиков Сергей Николаевич

Подпись руки доктора медицинских наук, доцента Новикова С.Н. «заверяю»

Ученый секретарь

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова»

Минздрава России,

д.м.н.



Александр Олегович Иванцов

Контактная информация:

197758, Россия, г. Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, дом 68.

Телефон: +7(812) 43-99-555.

Эл. адрес: <https://www.niioncologii.ru/>

Эл. почта: oncl@rion.spb.ru