



«УТВЕРЖДАЮ»

**Заместитель директора по науке и
международным связям ГБУЗ МО
МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского,
д.м.н., профессор**

Е.П. Какорина

Какорина Е.П.

«27» 12. 2022г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

**о научно-практической значимости диссертационной работы Дзидзария
Александра Гудисовича «Молекулярно-генетические особенности
мышечно-неинвазивного рака мочевого пузыря», представленной к
защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по
специальности 3.1.6 – Онкология, лучевая терапия**

Актуальность темы

Устойчивая тенденция роста распространенности онкологических заболеваний органов мочеполовой системы в современном обществе, рак мочевого пузыря (РМП) занимает одно из первых мест как причина смерти среди социально-активной прослойки общества. На текущий момент шанс рецидива мышечно-неинвазивной формы составляет до 55%, а почти каждый третий рецидив становится мышечно-инвазивным, что требует зачастую выполнения радикальной цистэктомии.

Актуальность и значимость, выбранной темы диссертационного исследования определяется и то, что не смотря на достижения в понимании молекулярной-генетики мышечно-инвазивной формы и повсеместное использование ее характерных особенностей молекулярных подтипов в выборе методик лечения и прогнозировании рецидива и прогрессии – пациенты с мышечно-неинвазивной формой (МНИРМП) продолжают получать лечение по алгоритмам разработанным 2 десятилетия назад с оценкой группы риска лишь по клинико-морфологическим особенностям.

На сегодняшний день остро стоит вопрос о необходимом объеме вмешательства при МНИРМП: о необходимости индукционного курса внутривузырной терапии или БЦЖ терапии, о показаниях к поддерживающей внутривузырной терапии, радикальных цистэктомиях с различными вариантами деривации мочи. Ни на один из поставленных вопросов не дает достаточно достоверного ответа ни одна номограмма из имеющихся в арсенале практикующего онкоуролога (EORTC или EAU), хотя для других онкологических заболеваний современная наука смогла определить ответственные гены-маркеры, ориентируясь на которые можно с достоверностью до 90% оценивать все существующие риски развития рецидива.

Только при использовании сочетания клинико-морфологических характеристик опухоли с пониманием специфики молекулярного фенотипа опухоли можно повысить эффективность прогноза и эффективность лечения, через реализацию персонифицированных протоколов терапии МНИРМП. Современные подходы к лечению рака мочевого пузыря требуют понимания молекулярной патологии (молекулярных подтипов опухоли, биомаркеров, сигнальных путей итд). Новые достижения в понимании молекулярных характеристик рака мочевого пузыря могут привести к эволюции в понимании патогенеза заболевания: от сложно классифицируемых гетерогенных групп заболевания с разнообразным клиническим течением и терапевтическими ответами, к более специфически, молекулярно-генетически обоснованным подтипам.

Решение поставленных задач поможет улучшить результаты лечения пациентов с мышечно-неинвазивным раком мочевого пузыря с учетом клинико-морфологических и молекулярно-генетических характеристик опухоли, что в свою очередь и определяет актуальность данной диссертационной работы.

Научная новизна и практическая значимость полученных результатов

На достаточном клиническом материале убедительно продемонстрированы эффективность, целесообразность и значимость определения молекулярно-генетического профиля опухолей ткани МНИРМП.

Впервые в Российской Федерации у больных с мышечно-неинвазивным раком мочевого пузыря, на собственном клиническом материале изучена экспрессия широкой панели из 66 генов с нормированием по контрольным генам (гены ответственные за апоптоз, пролиферацию, ангиогенез, адгезию, ремоделирование межклеточного матрикса, маркеры и факторов врожденного и приобретенного иммунитета, рецепторы эстрогенов и прогестерона, ароматазу): MGB1, CTSL2, BCL2, TERT, HER2, PTEN, BAG1, PGR, GREM1, MMP2, PAPP, MMP7, IL2, MMP8, IL2Ra, IL6, IL12a, IL7, IL15, IL8, IL1b, IL10, TPA, IFN γ , CD45, TNF- α , C-MYC, BIRC5, CCND1, NDRG1, CD68, Ki67, CD56, TGFb, CD69, VEGFA189, TLR4, HLA-G1, TLR-7, HLA-G5, GATA2, IL-28a, LGALS1, IL-29, LIF, LIFR, CCNB1, ESR1, GRB7, MMP11, STK15, MYBL2, VEGFA121, BAX, VEGFA165, TLR2, P16INK4A, SCUBE2, MMP9, GSTM1, GNLY, P14ARF (P19ARF), IGF1, COX-2, IFG-2, CYP19AB.

В ходе диссертационной работы при анализе результатов экспрессии м-РНК белков генов в тканях опухоли, в морфологически-неизменной стенке мочевого пузыря у пациентов после специализированного лечения РМП и у пациентов без уротелиального рака в анамнезе, были выявлены высокочувствительные и высокоспецифичные гены маркеры, гены с приемлемой чувствительностью и клинически-неинформативные гены.

Все группы генов были проанализированы во взаимосвязи с клинико-морфологическими характеристиками пациента и опухолевой ткани, а в последующем была произведена оценка корреляции безрецидивной выживаемости (БРВ) при различных сочетаниях генов-маркеров МНИРМП

и прогностически-значимых генов.

В ходе исследования удалось достоверно определить генетически-детерминированные группы риска прогрессии и рецидива и создать алгоритм диагностики и лечения пациентов с МНИРМП, дополнив используемые классические подходы пониманием фенотипа опухоли. Проведенное исследование позволило повысить эффективность лечения МНИРМП благодаря выявлению групп риска рецидива и прогрессии на основании оценки экспрессии мРНК генов в ткани опухоли.

Доказана необходимость определения молекулярно-генетически детерминированных групп риска в дополнение к клинико-морфологическим характеристиками опухоли для более достоверной оценки риска заболевания.

Доказана необходимость оценки экспрессии Ki67, CCNB1, MYBL2, BIRC5 и сочетаний MYBL2+TLR2, BIRC5 + Ki67 для более достоверного определения групп риска рецидива и прогрессии МНИРМП.

Продemonстрировано отсутствие достоверной взаимосвязи благоприятной клинико-морфологической характеристики опухоли и реального риска рецидива\прогрессии МНИРМП.

Обоснована необходимость выполнения адъювантного курса внутривузырной химиотерапии\иммунотерапии после ТУР мочевого пузыря, в случае повышения экспрессии мРНК от одного до трех генов-маркеров (Ki67, CCNB1, MYBL2, BIRC5) при отсутствии клинико-морфологических показаний к данной терапии.

Определена группа пациентов с показанием к поддерживающей внутривузырной терапии (гиперэкспрессия мРНК Ki67, CCNB1, MYBL2, BIRC5 или сочетаний MYBL2+TLR, BIRC5+Ki67, MYBL2+MMP11), при отсутствии негативных клинико-морфологических факторов риска рецидива и прогрессии заболевания.

Обоснована целесообразность ранней цистэктомии ввиду негативного прогноза течения заболевания у пациентов с гиперэкспрессией белков

мРНК генов-маркеров или сочетаний генов-прогноза (Ki67, CCNB1, MYBL2, BIRC5 или сочетаний MYBL2+TLR, BIRC5+Ki67, MYBL2+MMP11) при наличии неблагоприятных клинико-морфологических факторов негативного прогноза.

Полученные результаты позволили создать алгоритм диагностики и лечения пациентов с МНИРМП, дополнив используемые классические подходы пониманием специфики фенотипа опухоли, что позволило повысить точность прогноза течения заболевания и повысить эффективность проводимого лечения, благодаря молекулярно-генетически детерминированной персонификации лечебной тактики.

**Связь с планом научно-исследовательской работы, в рамках
которой выполнена диссертация**

Диссертационная работа Дзидзария Александра Гудисовича «Молекулярно-генетические особенности мышечно-неинвазивного рака мочевого пузыря», выполнена в полном соответствии с планом научно - исследовательских работ Федерального государственного бюджетного учреждения «Российский научный центр рентгенорадиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Значимость для науки и практики полученных результатов

Впервые на достаточно большом собственном клиническом материале проведено молекулярно-генетическое исследование тканей мышечно-неинвазивного рака мочевого пузыря. Впервые в нашей стране проведен сравнительный анализ выявленных экспрессий белков генов в различных клинических группах пациентов после специализированного лечения.

Диссертантом проведена сравнительная оценка специфичности и чувствительности всех экспрессируемых белков генов с последующем нормированием и просчетом по методике нормирования контрольными генами. Автором убедительно представлены данные о наличии белков различной чувствительности и специфичности к РМП, благодаря чему

удалось сформировать высокочувствительные, умереночувствительные и прогностически-значимые группы генов-маркеров.

Благодаря определению высокочувствительных генов и их сочетаний стало возможным более достоверное определение групп риска пациентов, благодаря чему стало возможно определение когорты пациентов нуждающейся в неоадьювантном лечении, поддерживающих внутривенных химиотерапиях или выполнении ранней цистэктомии.

Результаты, полученные в ходе исследования, внедрены в клиническую практику отделений ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России и БУЗ ВО «Воронежский областной клинический онкологический диспансер». Материалы диссертационного исследования используются в учебном процессе урологов, онкологов, обучающихся или проходящих повышение квалификации на базе ФГБУ РНЦРР.

ЛИЧНЫЙ ВКЛАД АВТОРА

Автор выполнял хирургическое лечение и обследование пациентов, большая часть выполнена им лично.

Непосредственно участвовал в предоперационном обследовании и отборе, послеоперационном ведении пациентов, сборе материала, написании научных статей. Автором самостоятельно выполнена статистическая обработка материала и анализ результатов исследования.

ОБОСНОВАННОСТЬ И ДОСТОВЕРНОСТЬ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ, ВЫВОДОВ И ПРАКТИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ, СФОРМУЛИРОВАННЫХ В ДИССЕРТАЦИИ

Достоверность научных положений, выводов и практических рекомендаций подтверждена изучением достаточной по объему выборки пациентов. В работу положен анализ результатов обследования и лечения 308 пациентов, из них 238 пациентов с МНИРМП получивших

специализированную медицинскую помощь в ФГБУ «Российский научный центр Рентгенорадиологии» Минздрава России в период с 01 сентября 2009 года по 01 сентября 2018 года). Из 238 пациентов первичной группы в исследовательскую группу I после анализа данных отобраны первичные онкологические больные ($n=83$) с диагнозом мышечно-неинвазивный рак мочевого пузыря.

В вторую группу были включены пациенты ($n=81$) с мышечно-неинвазивным раком мочевого пузыря, которым было выполнено специализированное противоопухолевое лечение в прошлом и на стадии динамического наблюдения при цистоскопии производился забор неизмененных тканей мочевого пузыря для выполнения морфологического и молекулярно-генетического исследований.

Группа 3 ($n=70$) – контрольная группа, состоящая из пациентов с онкологическими заболеваниями других локализаций, а также из пациентов с ДГПЖ, МКБ. Конечной точкой исследования являлось развитие рецидива или прогрессии РМП.

Автором четко сформулированы цель и задачи исследования, которые впоследствии были решены при выполнении. Все вычисления проводились на персональном компьютере с помощью математических пакетов «STATISTICA-12» и SPSS-22.

Объем и структура представленной диссертации соответствует всем требованиям, предъявляемым к исследованиям на соискание ученой степени доктора наук.

Материалы диссертации изложены 248 страницах машинописного текста, иллюстрированы 129 таблицами, 38 рисунками. Библиографический указатель включает 247 источников литературы: 8 отечественных и 239 зарубежных.

Достоверность и обоснованность полученных результатов основывается на достаточном объеме первичных материалов, использовании современных методов исследования, обработки и анализа

статистического материала. Корректное формулирование цели и задач исследования позволило объективно интерпретировать полученные результаты, сделать научно обоснованные выводы и практические рекомендации.

Научные положения, выводы и предложения полностью отражают содержание работы, логично изложены, соответствуют поставленной цели и задачам.

Теоретические положения и практические разработки диссертационной работы отражены в 18 научных публикациях, из них 18 - статей в профильных рецензируемых журналах, включенных в перечень ВАК РФ, в том числе 2 статьи в журналах, включенных в Scopus и 1 статья в зарубежном журнале входящем в систему Scopus. Результаты проведенного исследования научно и статистически обоснованы, подтверждены таблицами, их достоверность не вызывает сомнений.

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ДАЛЬНЕЙШЕМУ ИСПОЛЬЗОВАНИЮ РЕЗУЛЬТАТОВ

Разработанные автором научные положения и практические рекомендации могут быть использованы в клинической практике отделений онкологии выполняющих специализированное лечение пациентов с МНИРМП, а так же в работе онкодиспансеров где пациенты находятся на динамическом наблюдении и проходят внутрипузырную адьювантную терапию.

Заключение

Диссертационная работа Дзидзария Александра Гудисовича «Молекулярно-генетические особенности мышечно-неинвазивного рака мочевого пузыря» является научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований содержится решение крупной научной проблемы - улучшение результатов лечения пациентов с мышечно-неинвазивным раком мочевого пузыря с учетом клинико-

морфологических и молекулярно-генетических характеристик опухоли, что имеет существенное значение для онкологии.

По своей актуальности, объему выполненных исследований, научной новизне и практической значимости полученных данных представленная работа полностью соответствует требованиям пункта 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» ВАК РФ, утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.13 г. № 842 (в редакции постановлений Правительства РФ от 30.07.2014 № 723, от 21.04.2016 № 335, от 02.08.2016 № 748, от 29.05.2017 № 650, от 28.08.2017 № 1024, от 01.10.2018 № 1168, от 20.03.2021 № 426), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.6 – Онкология, лучевая терапия.

Отзыв обсужден на совместной научной конференции онкологического отделения хирургических методов лечения и отделения урологии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского (протокол № 12 от 26 декабря 2022 года).

Руководитель онкологического отделения
хирургических методов лечения ГБУЗ МО
МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского,
д.м.н.

Семенков А.В.



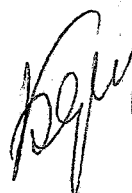
Ведущий научный сотрудник отделения урологии
ГБУЗ МО МОНИКИ им.М.Ф. Владимирского,
д.м.н., профессор

Базаев В.В.



Подпись д.м.н. Семенкова А.В. и д.м.н., профессора Базаева В.В. заверяю.

Ученый секретарь ГБУЗ МО
МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского
д.м.н., профессор

Берестень Н.Ф.

В диссертационный совет Д 21.1.056.01
на базе ФГБУ «Российский научный центр
рентгенорадиологии»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

СВЕДЕНИЯ О ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

по диссертации Дзидзария А.Г. «Молекулярно-генетические особенности мышечно-неинвазивного рака мочевого пузыря» по специальности 3.1.6 – Онкология, лучевая терапия, представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук

Полное название ведущей организации	государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»
Краткое название организации	ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского
Фамилия, имя, отчество Ученая степень, ученое звание руководителя ведущей организации	Соболев Константин Эдуардович, директор ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского
Фамилия Имя Отчество лица утвердившего отзыв ведущей организации	Какорина Екатерина Петровна, заместитель директора по науке и международным связям ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, доктор медицинских наук, профессор
Фамилия, имя, отчество Ученая степень, ученое звание сотрудника, составившего отзыв ведущей организации	Семенов Алексей Владимирович, руководитель онкологического отделения хирургических методов лечения, доктор мед. наук Базаев Владимир Викторович, ведущий научный сотрудник отделения урологии, доктор мед. наук, профессор
Научные публикации работников мед. организации по теме диссертации в рецензируемых научных изданиях за последние 5 лет	1) Клиническое наблюдение уретрального рецидива больших размеров после цистэктомии у пациента с инвазивным раком мочевого пузыря / А. С. Балканов, А. В. Виноградов, В. В. Базаев [и др.] // Альманах клинической медицины. – 2022. – Т. 50. – № 1. – С. 71-75. – DOI 10.18786/2072-0505-2022-50-011. – EDN LQUGBI. 2) Современные возможности терапии ингибиторами контрольных точек при метастатическом уротелиальном раке / Р. А. Гафанов, И. Б. Кравцов, С. В. Фастовец // Исследования и практика в медицине. – 2018. – Т. 5. – № 1. – С. 74-81. – DOI 10.17709/2409-

	2231-2018-5-1-9. – EDN YTGAPQ. 3) Биополимеры (свободные легкие цепи иммуноглобулинов) сыворотки крови и молекулярно-генетические факторы при прогнозировании заболевания / И. Н. Когарко, Б. С. Когарко, И. И. Ганеев [и др.] // Окисление, окислительный стресс, антиоксиданты : лекции и тезисы, Москва, 28–30 октября 2019 года. – Москва: Российский университет дружбы народов (РУДН), 2019. – С. 256-257. – EDN OMGOBT. 4) Практические рекомендации по обеспечению качества и надежности цитогенетических исследований / Т. В. Кузнецова, Н. В. Шилова, М. Г. Творогова [и др.] // Медицинская генетика. – 2019. – Т. 18. – № 5(203). – С. 3-27. – DOI 10.25557/2073-7998.2019.05.3-27. – EDN HAPNHF. 5) Матриксные металлопротеиназы: структура, функции и генетический полиморфизм / А. С. Шадрина, И. В. Терешкина, Я. З. Плиева [и др.] // Патогенез. – 2017. – Т. 15. – № 2. – С. 14-23. – DOI 10.25557/GM.2017.2.7297. – EDN ZHEZKX. 6) Дифференциально-диагностическое значение экспрессии транскрипционного фактора PDX-1 в нейроэндокринных и ненейроэндокринных опухолях различных органов / Л. Е. Гуревич, А. Е. Прощина, И. А. Воронкова [и др.] // Архив патологии. – 2019. – Т. 81. – № 5. – С. 11-21. – DOI 10.17116/patol20198105111. – EDN BMZMXC. 7) Создание банка первичных культур раковых клеток человека для фармскрининга и персонализированной медицины / Г. К. Рысцов, А. Н. Шibaев, Ю. В. Павлова [и др.] // Биотехнология: состояние и перспективы развития : Материалы международного форума, Москва, 23–25 мая 2018 года. – Москва: Общество с ограниченной ответственностью "Русские Экспо Дни Групп", 2018. – С. 427-430. – EDN YMOYWT.
--	---

Адрес ведущей организации

Индекс	129110
Объект	Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского».
Город	Москва

Улица	ул. Щепкина
Дом	д.61, стр. 2
Телефон	8-495-681-55-85
e-mail	moniki@monikiweb.ru
Web-сайт	www.monikiweb.ru

Ведущая организация подтверждает, что соискатель ученой степени не является ее сотрудником и не имеет научных работ по теме диссертации, подготовленных на базе ведущей организации или в соавторстве с ее сотрудниками.

Зам. директора по науке ГБУЗ МО МОНИКИ
им. М.Ф. Владимирского,
д.м.н. профессор



Е.П. Какорина

Какорина Е.П.