

Отзыв официального оппонента

член-корреспондента РАН, профессора В.Б. Матвеева на диссертационную работу Дзидзария Александра Гудисовича «Молекулярно-генетические особенности мышечно-неинвазивного рака мочевого пузыря», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.6. – Онкология, лучевая терапия

Актуальность работы.

Рак мочевого пузыря является одним из наиболее распространенных видов опухоли во всем мире. Ежегодно диагностируется около 400 000 новых случаев заболевания. Приблизительно 70-80% пациентов с впервые диагностированным раком мочевого пузыря имеют мышечно-неинвазивную форму злокачественного новообразования (МНИРМП), такую как неинвазивная папиллярная опухоль (pTa), карцинома in situ (CIS; pTis) или ранняя инвазивная опухоль (без мышечной инвазии, pT1). Неадекватное по объему и несвоевременно выполненное лечение ведет к прогрессированию заболевания и к необходимости повторных вмешательств, в том числе с выполнением оргаоуносящей операции. Обычно эти опухоли рецидивируют в 50-70% случаев, при этом примерно в 10-20% случаев прогрессируют до мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря. Именно с этим связан тот факт, что диагностике и лечению данной патологии в последнее время уделяется все больше внимания как за рубежом, так и в Российской Федерации.

Наращение количества молекулярно-генетических событий в клетках опухоли играет большую роль в прогрессировании злокачественного процесса, что подтверждается большим количеством публикаций. Поиск генов-маркеров и их сочетаний для оценки прогноза заболевания и выбора тактики лечения является важнейшим направлением развития клинической онкологии.

Основной целью определения генов-маркеров является возможность оценить прогноз заболевания и улучшить процесс принятия клинических решений. Оптимальным методом прогнозирования и определения групп риска на сегодняшний день является многофакторный анализ, сочетающий как молекулярно-генетический анализ опухоли, так и клинко-морфологические характеристики РМП. Сегодня существует неотложная необходимость в исследованиях молекулярно-генетического профиля РМП, как гетерогенного заболевания с высоким злокачественным потенциалом. Современные подходы к лечению рака мочевого пузыря требуют

понимания молекулярной патологии, молекулярных подтипов опухоли, биомаркеров, сигнальных путей.

Таким образом, решение различных задач, направленных на улучшение результатов лечения больных МНИРМП с учетом клинико-морфологических и молекулярно-генетических характеристик опухоли определяет своевременность и актуальность работы Дзидзария А.Г. «Молекулярно-генетические особенности мышечно-неинвазивного рака мочевого пузыря».

Научная новизна.

Научная новизна диссертационной работы Дзидзария А.Г. не вызывает сомнений. На достаточном клиническом материале автором изучена экспрессия 66 генов (ответственные за апоптоз, пролиферацию, ангиогенез, адгезию, ремоделирование межклеточного матрикса, маркеры и факторов врожденного и приобретенного иммунитета, рецепторы эстрогенов и прогестерона, ароматазу).

Впервые в России на достаточно большом материале выполнен сравнительный выявленных уровней экспрессии генов в опухолевой ткани и неизменной слизистой мочевого пузыря, определены информативные молекулярные маркеры негативного прогноза МНИРМП.

В ходе данной работы выполнена оценка уровня экспрессии различных групп генов в ткани опухоли при МНИРМП во взаимосвязи с клинико-морфологическими характеристиками первичной опухоли и определены генетически-детерминированные группы риска рецидива МНИРМП.

Создан алгоритм диагностики и лечения МНИРМП с возможностью раннего прогнозирования и диагностики рецидивов.

Достоверность полученных результатов, обоснованность выводов и практических рекомендаций.

Диссертационная работа Дзидзария А.Г. основана на достаточном по объему клиническом материале, включающем в себя результаты лечения 308 пациентов. Сбор, систематизация и анализ полученной информации соответствовали современным требованиям, предъявляемым к подобного рода изысканиям. Все вычисления проводились на персональном компьютере с помощью математических пакетов «STATISTICA-12» и SPSS-22.

Высокий научно-профессиональный уровень проведения исследования и изложения полученных данных дает основание считать результаты, представленные исследователем, достоверными.

Выполненная работа дает ответы на многие важные практические вопросы современного лечения МНИРМП, в основе которого лежит сочетание хирургических техник и лекарственной терапии. Выводы и практические рекомендации логичны и полностью обоснованы полученными результатами. Их обоснованность подтверждается реальной практической реализацией.

Научно-практическая значимость и внедрение результатов исследования.

Результаты, полученные в ходе исследования, позволили Дзидзария А.Г. сформулировать практические рекомендации по клиническому применению молекулярно-генетического профиля в лечении МНИРМП.

Автором доказана необходимость определения молекулярно-генетически детерминированных групп риска в дополнение к клинико-морфологическим характеристикам опухоли для более достоверной оценки риска заболевания. Благодаря чему стало возможным более четкое определение прогноза заболевания и показаний к различным вариантам внутрипузырной терапии и ранней цистэктомии.

В исследовании определены гены-маркеры негативного прогноза МНИРМП и доказана необходимость оценки сочетаний их экспрессии для более достоверного определения групп риска рецидива и прогрессии: Ki67, CCNB1, MYBL2, BIRC5 и сочетаний генов-маркеров и прогностически-значимых генов: MYBL2+TLR2, BIRC5 + Ki67. В ходе исследования было выявлено частое отсутствие достоверной связи негативного прогноза и клинико-морфологической картины, однако прогноз коррелировал с молекулярно-генетическим профилем МНИРМП.

Благодаря определению молекулярно-детерминированных групп риска рецидива и прогрессирования, определена группа пациентов с показанием к поддерживающей внутрипузырной терапии, а при сочетании высокого молекулярно-генетически детерминированного риска с неблагоприятными факторами клинико-морфологической картины – решение вопроса о выполнении ранней цистэктомии.

Основные положения диссертационного исследования Дзидзария А.Г. были представлены на научных заседаниях, конгрессах, в том числе с международным

участием. Результаты, полученные соискателем, внедрены в учебную и практическую деятельность ФГБУ РНЦРР Минздрава России.

Структура и содержание диссертации.

Диссертационная работа изложена в традиционном виде на 247 страницах машинописного текста и состоит из введения, четырех глав (обзор литературы, материалы и методы исследования, главы оценки значения результатов молекулярно-генетического исследования тканей, интерпретации клинических результатов исследований), заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Литературный указатель включает 247 источников, из которых 8 отечественных и 239 зарубежных. Текст иллюстрирован 129 таблицами, 38 рисунками.

Во введении автор излагает общее состояние затронутой темы, определяет научную новизну, практическую значимость работы и положения, выносимые на защиту, обосновывая необходимость своих исследований.

Первая глава - обзор литературы представлен в основном современными (последние 5 лет) публикациями и позволяет получить достаточно полное представление о текущем на данный момент состоянии рассматриваемых молекулярно-генетических аспектов при лечении МНИРМП. Автором подробно описаны текущие исследования и достижения в понимании генного полиморфизма опухоли мочевого пузыря. Важно отметить, что не смотря на свою высокую сложность, обзор литературы изложен последовательно, доступным языком. Автор смог в необходимом объеме раскрыть современное состояние проблемы лечения МНИРМП, а также раскрыть актуальность и обоснованность необходимости определения молекулярно-генетического профиля МНИРМП.

Во второй главе представлены общая характеристика обследованных больных (всего 308 пациентов), основные методы их исследования, принципы статистической обработки полученных данных и расчета относительной экспрессии генов.

Выполненная на современном уровне статистическая обработка результатов исследования разных групп больных позволяет высказаться о достоверности полученных данных.

Третья глава «КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ТКАНЕЙ»

заклучалась в оценке чувствительности и специфичности определяемых генов. В ходе работы автору удалось выявить три группы генов. Высокочувствительные и высокоспецифичные гены, гены со средним уровнем специфичности и чувствительности и гены не имеющие клинического значения. В главе был выполнен анализ взаимосвязи выявленных генов с клинико-морфологическими параметрами опухоли.

В четвертой главе «ИНТЕРПРЕТАЦИЯ, КЛИНИЧЕСКОЕ И ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ» автором проведен анализ безрецидивной выживаемости в группе в корреляции с экспрессией генов. Были определены гены достоверно влияющие на безрецидивную выживаемость: BIRC5, Ki67, CCNB1, MYBL2, MMP11, TLR2, STK15 из которых к генам-маркерам при мышечно-неинвазивном раке мочевого пузыря были отнесены – Ki67, CCNB1, MYBL2, BIRC5. Автором выполнен многофакторный анализ сочетания генов и БРВ, в результате чего были определены группы неблагоприятного прогноза: MYBL2>80 + TLR2 >70, MYBL2 >80 + MMP11>20, BIRC5 >60 + Ki67> 35.

В «Заключении» автор структурировано раскрывает ключевые моменты каждого из разделов диссертационной работы и подводит итоги своему научному исследованию. Заключение построено логично, четко и верно в соответствии с результатами исследований других глав.

Выводы и практические рекомендации четко сформулированы, обоснованы и логично вытекают из результатов собственных исследований автора и полностью отражают суть поставленных задач исследования.

Основные данные проведенного исследования опубликованы в научной печати, доложены на научных конференциях

Существенных замечаний по диссертационной работе не выявлено.

Диссертационное исследование Дзидзария Александра Гудисовича «Молекулярно-генетические особенности мышечно-неинвазивного рака мочевого пузыря» является завершенным научным трудом, выполненным на высоком научном и методическом уровне с использованием современных методов исследования, и

посвящено решению актуальной научной проблемы – создание персонафицированного лечебно-диагностического алгоритма лечения пациентов с мышечно-неинвазивным раком мочевого пузыря, благодаря изучению и оценке фенотипа и клинико-морфологических особенностей опухоли.

По своей актуальности, научной новизне, способу решения поставленных задач и практической значимости диссертационная работа Дзидзария А.Г. полностью соответствует критериям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденным постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г., № 842 (в редакции постановления Правительства РФ от 21.04.2016 г. № 335), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а ее автор заслуживает присуждения ему ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.6. – Онкология, лучевая терапия.

Член-корреспондент РАН Д.м.н. профессор
Матвеев Всеволод Борисович



Подпись член-корреспондента РАН, профессора В.Б. Матвеева заверяю:

Ученый секретарь
ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина»
Минздрава России Кандидат медицинских наук
Кубасова Ирина Юрьевна



01.02.2023

115478, г. Москва, Каширское шоссе, д. 23
Тел: +7 (499) 324-24-24
Email: info@ronc.ru

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

СВЕДЕНИЯ ОБ ОФИЦИАЛЬНОМ ОППОНЕНТЕ

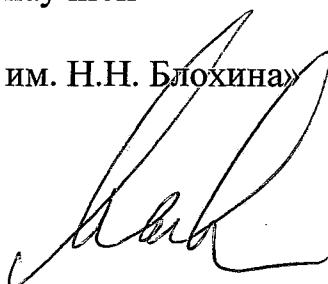
по диссертации Дзидзария Александра Гудисовича
«Молекулярно-генетические особенности мышечно-неинвазивного рака
мочевого пузыря», представленную на соискание ученой степени доктора
медицинских наук по специальности 3.1.6. – Онкология, лучевая терапия

Фамилия, имя, отчество	Матвеев Всеволод Борисович
Полное наименование места работы, должность	Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заместитель директора по научной и инновационной работе
Сокращенное название места работы почтовый адрес телефон E-mail	ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. 115478, г. Москва, Каширское шоссе 24 8 (499) 324-24-24 info@ronc.ru
Ученая степень Шифр специальности по которой была защищена докторская диссертация	доктор медицинских наук 14.01.12 - онкология 14.01.23 - урология
Ученое звание	Профессор, член-корреспондент РАН
Список публикаций в рецензируемых научных изданиях за последние 5 лет	1. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака мочевого пузыря / О. А. Гладков, В. Б. Матвеев, Т. В. Митин [и др.] // Злокачественные опухоли. - 2019. - Т. 9. - № 3S2. - С. 507-518. - DOI 10.18027/2224-5057-2019-9-3s2-507-518. EDN YRWGPV. 2. Консультационный совет по комбинированной иммунохимиотерапии уротелиального рака /В.Б. Матвеев, Б. Я.

	Алексеев, В. А. Атдуев, [и др.] // Онкоурология. – 2020. – Т. 16. – № 3. – С. 209-211. – DOI 10.17650/1726-9776-2020-16-3-209-211. – EDN KEXFWZ. 3. Тактика применения препарат а винфлунин, определение наилучшей поддерживающей терапии при злокачественных новообразованиях мочевого пузыря III-IV стадии / В. Б. Матвеев, М. И. Волкова, А. В. Снеговой [и др.] // Онкоурология. – 2019. – Т. 15. – № 3. – С. 160-162. – EDN MPEХTE. 4. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака мочевого пузыря / О. А. Гладков, В. Б. Матвеев, Т. В. Митин [и др.] // Злокачественные опухоли. – 2019. – Т. 9. – № 3S2. – С. 507-518. – DOI 10.18027/2224-5057-2019-9-3s2-507-518. – EDN YRWGPV. 5. Мелкоклеточный рак мочевого пузыря: обзор литературы / К. О. Цеденова, М. И. Комаров, В. Б. Матвеев [и др.] // Онкоурология. – 2018. – Т. 14. – № 4. – С. 103-109. – DOI 10.17650/1726-9776-2018-14-4-103-109. – EDN YTGJTV.
--	--

Согласен на обработку персональных данных

Заместитель директора по научной
и инновационной работе
ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина»
Минздрава России.



Матвеев Всеволод Борисович

Подпись член-корреспондента РАН, профессора В.Б. Матвеева заверяю:
Ученый секретарь ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава
России, кандидат медицинских наук




Кубасова Ирина Юрьевна

Отзыв официального оппонента

доктора медицинских наук, профессора Б.Я. Алексеева на диссертационную работу Дзидзария Александра Гудисовича «Молекулярно-генетические особенности мышечно-неинвазивного рака мочевого пузыря», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.6. – Онкология, лучевая терапия

Актуальность работы.

Актуальность научного исследования очевидна, поскольку рак мочевого пузыря (РМП) – одна из самых распространенных опухолей мочеполовой системы.

Современные тенденции в развитии молекулярной генетики позволяют все глубже изучать особенности РМП, благодаря чему в лечении мышечно-инвазивной (МИРМП) формы удалось достигнуть хорошего развития за последнее десятилетие: более точно определить группы риска пациентов, изучить клинические характеристики групп и ответы на лечение, дополнить клинико-морфологическую картину результатами анализа геномного секвенирования. Но не смотря на значимость, успехи и новые терапевтические подходы в лечении МИРМП, в мышечно-неинвазивной (МНИРМП) форме остаются открытыми многие клинические вопросы требующие решения.

В настоящий момент EORTC, EAU разработаны прогностические таблицы для оценки краткосрочных и долгосрочных рисков рецидива, но анализ и применение номограмм в МНИРМП

Рост молекулярно-генетических альтераций в клетках РМП играет огромную роль в прогрессировании и рецидивировании злокачественного процесса, что подтверждается большим количеством публикаций. Однако современные классификации не полностью отражают гетерогенность заболевания и не позволяют на раннем этапе определить оптимальный вариант лечения для конкретного пациента, в настоящее время существуют номограммы EORTC, EAU, но оценки краткосрочных и долгосрочных рисков рецидива при применении этих таблиц показало низкую

прогностическую информативность при МНИРМП. Молекулярная генетика активно применяется с большим успехом при лечении многих других заболеваний (рак молочной железы, колоректальный рак ттд.). Информативность оценки молекулярных тестов достигает до 90%

Таким образом, целью работы Дзидзария А.Г. явилось улучшение результатов лечения пациентов с мышечно-неинвазивным раком мочевого пузыря с учетом клинико-морфологических и молекулярно-генетических характеристик опухоли.

Поставленные задачи отражают пути решения цели исследования. Решение различных задач, направленных на улучшение результатов лечения больных МНИРМП с использованием молекулярно-генетических характеристик опухоли определяет своевременность и актуальность работы Дзидзария А.Г. «Молекулярно-генетические особенности мышечно-неинвазивного рака мочевого пузыря».

Достоверность полученных результатов.

Диссертационная работа Дзидзария А.Г. основана на достаточном по объему клиническом материале, включающем в себя результаты лечения 308 пациентов, из них 238 пациентов с МНИРМП. Сбор, систематизация и анализ полученной информации соответствовали современным требованиям, предъявляемым к подобного рода изысканиям. Математическая обработка данных осуществлялась с использованием современных программных пакетов. Все вычисления проводились на персональном компьютере с помощью математических пакетов «STATISTICA-12» и SPSS-22.

Высокий научно-профессиональный уровень проведения исследования и изложения полученных данных дает основание считать результаты, представленные исследователем, достоверными.

Выполненная работа дает ответы на многие важные практические вопросы современной диагностики и лечения МНИРМП. Выводы и практические рекомендации логичны и полностью обоснованы полученными

результатами. Их обоснованность подтверждается реальной практической реализацией.

Научно-практическая значимость работы.

Результаты, полученные в ходе исследования, позволили Дзидзария А.Г. сформулировать практические рекомендации по клиническому применению данных молекулярно-генетического профиля опухоли у больных всех клинико-морфологически-детерминированных групп риска прогрессирования и рецидива.

Автору удалось повысить эффективность лечения МНИРМП через более точное определение групп риска рецидива и прогрессии. Удалось дополнить и уточнить классические подходы диагностики и лечения на основании оценки экспрессии мРНК генов в ткани опухоли.

На основании анализа широкой панели генов автору удалось определить высокочувствительные и высокоспецифичные гены: Ki67, CCNB1, MYBL2, BIRC5, TPA и оценить их взаимосвязь с клинико-морфологическими параметрами МНИРМП и клиническим течением. При многофакторном анализе результатов экспрессии м-РНК белков генов определены прогностически-значимые гены и продемонстрирована корреляция MYBL2+MMP11, MYBL2+TLR2, BIRC5 + Ki67 с рецидивом и прогрессированием на фоне специализированного лечения.

Разработанный алгоритм обследования и лечения пациентов, а также четкое определение в данном алгоритме роли молекулярной-генетики, дает возможность оптимизации стандартного протокола лечения и наблюдения пациентов с МНИРМП.

Основные положения диссертационного исследования Дзидзария А.Г. были представлены на научных заседаниях, конгрессах, в том числе с международным участием. Результаты, полученные соискателем, внедрены в учебную и практическую деятельность ФГБУ РНЦРР Минздрава России.

Научная новизна.

Настоящее исследование обладает научной новизной, как с точки зрения стратегии, использования инновационных технологий, так и с точки зрения высокой значимости для практического здравоохранения, в связи с объемом клинических наблюдений (автором выполнено свыше 25 0000 ПЦР исследований) и статистически достоверным анализом результатов, за счет чего автор решает важную онкологическую проблему.

Настоящая работа основана на анализе роли молекулярно-генетического профиля опухолевой ткани МНИРМП. Лечение, диагностика, наблюдение пациентов и оценка корреляций выполнена в одном медицинском учреждении - ФГБУ «Российский научный центр Рентгенорадиологии» Минздрава России. Автором были изучены молекулярно-генетические профили 3 групп пациентов: Из 238 пациентов первичной группы в исследовательскую группу I после анализа данных были отобраны первичные онкологические больные (n=83) с диагнозом мышечно-неинвазивный рак мочевого пузыря. Во вторую группу были включены пациенты (n=81) с мышечно-неинвазивным раком мочевого пузыря, которым было выполнено специализированное противоопухолевое лечение (ТУР мочевого пузыря + полный курс внутривезикулярной химиотерапии). Группа 3 (n=70) – контрольная группа, состоящая из пациентов с онкологическими заболеваниями других локализаций, а также из пациентов с ДГПЖ, МКБ. Таким образом, клинический материал диссертационной работы - достаточен для решения поставленных задач и получения статистически достоверных результатов.

Структура и содержание диссертации.

Диссертация состоит из введения, четырех глав (обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты собственных исследований, клиническое значение результатов молекулярно-генетического исследования тканей, интерпретация и прогностическое значение результатов молекулярно-генетического исследования), заключения, выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы. Текст

диссертации изложен на 248 страницах машинописного текста, иллюстрирован 129 таблицами, 38 рисунками. Библиографический указатель включает 247 источников: из них 8 русскоязычных, 239 зарубежных.

Во введении автор излагает общее состояние затронутой темы, определяет научную новизну, практическую значимость работы и положения, выносимые на защиту, обосновывая необходимость своих исследований.

Глава 1. Обзор литературы написан на хорошем уровне, в нем подробно изложены вопросы эпидемиологии рака мочевого пузыря. В достаточном объеме обсуждены существующие научные достижения и терапевтические подходы в лечении МНИРМП. Описаны общие вопросы, касающиеся диагностики. Автором подробно описаны современные методы, достижения и результаты изучения молекулярно-генетического профиля МНИРМП. Автору удалось в достаточной мере раскрыть современное состояние проблемы молекулярной-диагностики лечения неинвазивной формы РМП, а также описать актуальность и обоснованность необходимости современной разработки лечебно-диагностического алгоритма, дополнив классические подходы результатами анализа генетического профиля ткани.

Глава 2. Материалы и методы исследования. Глава характеризует выделенные автором группы больных, основные методы их исследования, лечения и наблюдения, генетическую панель, принципы статистической обработки полученных данных.

Адекватная современная статистическая обработка результатов исследования разных групп больных позволяет высказаться о достоверности полученных данных.

Глава 3. «Клиническое значение результатов молекулярно-генетического исследования тканей». В данной главе автором представлены результаты анализов 64 генов в исследуемых группах (свыше 25 000 ПЦР исследований), дана оценка их чувствительности и специфичности. На основании анализа результатов было выделено три

группы генов. Гены без клинической достоверности (51-75%), гены с умеренной (средней) чувствительностью и специфичностью, а так же гены с чувствительностью и специфичностью (свыше 75%). Все клинически-значимые гены, во всех группах были изучены на предмет взаимосвязи с клинико-морфологическими параметрами опухоли и клиническими данными пациента.

Глава 4. «Интерпретация, клиническое и прогностическое значение результатов молекулярно-генетического исследования». Все выявленные клинически-значимые гены с чувствительностью и специфичностью 51%+ были проанализированы автором на предмет корреляции с безрецидивной выживаемостью в группах. В результате чего автором сформирована группа высокочувствительных генов-маркеров с достоверной корреляцией с БРВ: Ki67, CCNB1, MYBL2, BIRC5, а при многофакторном анализе выявлена статистически достоверная зависимость БРВ и сочетания генов: MYBL2>80 + TLR2 >70, MYBL2 >80 + MMP11>20, BIRC5 >60 + Ki67> 35.

Так же автором описана и апробирована технология применения объемообразующего биodeградирующего геля для обеспечения протекции прямой кишки и снижения гастро-интерстициальных токсических реакций. Доказана его высокая эффективность.

В «Заключении» автор структурировано раскрывает ключевые моменты каждого из разделов диссертационной работы и подводит итоги своему научному исследованию. Заключение построено логично, четко и верно в соответствии с результатами исследований других глав.

Выводы и практические рекомендации сформулированы, обоснованы и логично вытекают из результатов собственных исследований автора.

Существенных замечаний по диссертационной работе не выявлено.

Диссертационное исследование Дзидзария Александра Гудисовича «Молекулярно-генетические особенности мышечно-неинвазивного рака мочевого пузыря» является завершенным научно-квалификационным

трудом, выполненным на высоком научном и методическом уровне с использованием современных методов исследования, и посвящено решению актуальной научной проблемы – улучшению результатов лечения пациентов с мышечно-неинвазивным раком мочевого пузыря с учетом клинко-морфологических и молекулярно-генетических характеристик опухоли, имеющим существенное значение для онкологии.

Диссертационная работа соответствует критериям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденным постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 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 ему ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.6. – Онкология, лучевая терапия.

Заместитель генерального директора по науке
ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России
доктор медицинских наук, профессор


Алексеев Борис Яковлевич

Ученый секретарь МНИОИ им. П.А. Герцена –
филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии»
Минздрава России

25.01.2023 г.

ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России
125284, г. Москва, 2-ой Боткинский проезд, д. 3
Тел. +7(495) 945-64-97
e-mail: mnioi@mail.ru



В диссертационный совет Д 208.081.01 на базе
ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

СВЕДЕНИЯ ОБ ОФИЦИАЛЬНОМ ОППОНЕНТЕ

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

Фамилия, имя, отчество	Алексеев Борис Яковлевич
Полное наименование места работы, должность	Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава Российской Федерации, заместитель генерального директора по науке.
Сокращенное название места работы	ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России
почтовый адрес	125284, Москва, 2-ой Боткинский пр., д. 3
телефон	+7 (495) 945-23-09
E-mail	mnioi@mail.ru
Ученая степень	доктор медицинских наук
Шифр специальности по которой была защищена докторская диссертация	14.01.12 - онкология 14.01.23 - урология
Ученое звание	Профессор
Список публикаций в рецензируемых научных изданиях за последние 5 лет	1. Мутации FGFR3, TERT, TP53 и экспрессия гена FGFR3 как прогностические критерии при раке мочевого пузыря / Алексеев Б.Я., С. А. Сергиенко, Е. Б. Кузнецова [и др.] // Онкоурология. – 2021. – Т. 17. – № 1. – С. 89-100. – DOI 10.17650/1726-9776-2021-17-1-89-100. – EDN THNRGZ. 2. Новые возможности терапии

распространенного уротелиального рака: комбинация атезолизумаба с химиотерапией / Б. Я. Алексеев, И. М. Шевчук // Онкоурология. – 2020. – Т. 16. – № 2. – С. 104-117. – DOI 10.17650/1726-9776-2020-16-2-104-117. – EDN WFOQDQ. 4.

3. Лейомиома мочевого пузыря большого размера: клинический случай / Алексеев Б.Я., О. А. Маилян, М. П. Головащенко, К. Ю. Канукоев [и др.] // Онкоурология. – 2020. – Т. 16. – № 4. – С. 215-219. – DOI 10.17650/1726-9776-2020-16-4-215-219. – EDN MIJFBZ.

4. Методики формирования неоцистуретроанастомоза при ортотопической пластике мочевого пузыря после радикальной цистэктомии / П. С. Козлова, К. М. Ньюшко, В. А. Горбач, Б. Я. Алексеев // Исследования и практика в медицине. – 2020. – Т. 7. – № 2. – С. 109-115. – DOI 10.17709/2409-2231-2020-7-2-10. – EDN UEXIYZ.

5. Модели подкожного и ортотопического ксенографтов рака мочевого пузыря человека у мышей nude для исследования воздействий, нацеленных на рецептор эпидермального фактора роста / Алексеев Б.Я., М. С. Воронцова, Т. А. Кармакова [и др.] // Российский биотерапевтический журнал. – 2018. – Т. 17. – № 2. – С. 31-40. – DOI 10.17650/1726-9784-2018-17-2-31-40. – EDN XPUTVR.

6. Сравнительная оценка прогностических систем EORTC и CUETO при мышечно-неинвазивном раке мочевого пузыря / А. Д. Каприн, О. И. Аполихин, Б. Я. Алексеев [и др.] // Онкоурология. – 2018. – Т. 14. – № 2. – С. 162-170. – DOI 10.17650/1726-9776-2018-14-2-162-170. – EDN OVDKfV.

7. Роль молекулярно-генетических изменений в прогнозе эффективности адъювантной внутрипузырной терапии немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря / Б.Я. Алексеев, С. А. Сергиенко, И. Н. Заборский [и др.] // Онкоурология. – 2018. – Т. 14. – № 4. – С. 124-138. – DOI

	10.17650/1726-9776-2018-14-4-124-138. – EDN YTGJVB. 8. Рак мочевого пузыря (классика и новации) / Б. Я. Алексеев, А. С. Андронов, В. А. Атдуев [и др.]. – Москва: Медфорум, 2017.–262 с. – EDN ZTYIQH.
--	--

Согласен на обработку персональных данных

Заместитель генерального директора
по науке ФГБУ «НМИЦ радиологии»
Минздрава России, доктор
медицинских наук, профессор



Алексеев Б.Я.

Подпись д.м.н. Алексеева Б.Я. заверяю
Ученый секретарь МНИОИ им. П.А. Герцена –
Филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии»
Минздрава России



Жарова Е.П.

125284, г. Москва, ул. 2-й Боткинский пр., д3
+7(495)9450725

Официальный сайт: nmicr.ru
mnioi.ru



Отзыв официального оппонента

академика РАН, профессора Камалова Армаиса Альбертовича на диссертационную работу Дзидзария Александра Гудисовича «молекулярно-генетические особенности мышечно-неинвазивного рака мочевого пузыря», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.6. – Онкология, лучевая терапия.

Актуальность темы. Рак мочевого пузыря (РМП) занимает одно из ведущих место в структуре онкоурологической патологии и во многих странах выходит на первое место среди причин смертности от онкоурологических заболеваний. Несмотря на современные способы диагностики, доступность медицинской помощи, число пациентов с запущенными стадиями заболевания не уменьшается за последние 10 лет.

Современные подходы к лечению рака мочевого пузыря требуют понимания молекулярно-генетических особенностей опухоли, патогенетических путей ее развития, что позволит выявить биомаркеры, влияющие на прогноз заболевания и определить тактику лечения. В настоящее время имеющиеся данные о молекулярных подтипах мышечно-неинвазивного рака мочевого пузыря (МНИРМП) весьма ограничены. Необходимо продолжить работу в этом направлении, поиск маркеров прогноза заболевания должен помочь в выявлении пациентов с высоким риском рецидива и/или прогрессирования заболевания. Для мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря на сегодняшний день несколько групп предложили сопоставимые молекулярные классификации, которые были связаны с конкретными биологическими особенностями, клиническими исходами и эффективностью лечения.

Основной проблемой МНИРМП является высокая частота рецидивов, в связи с чем появляется необходимость более раннего выявления опухолей с потенциалом прогрессирования. Риск рецидива после выполнения внутрипузырной химиотерапии варьирует между опухолями низкого, высокого и промежуточного прогноза, в также при выполнении немедленного или отсроченного лечения.

Наращение количества молекулярно-генетических событий в клетках опухоли играет большую роль в прогрессировании злокачественного процесса, что подтверждается большим количеством публикаций. Поиск генов-маркеров и их сочетаний для оценки прогноза заболевания и выбора тактики лечения является важнейшим направлением развития клинической онкологии.

Важной целью определения генов-маркеров является возможность оценить прогноз заболевания и улучшить процесс принятия клинических решений. На сегодняшний день, недостаточно просто выявить статистически значимую связь маркера и прогноза заболевания, а необходимо показать улучшенную прогностическую точность многофакторной модели в сочетании с уже имеющимися клиническими признаками

Работа Дзидзария А.Г. «Молекулярно-генетические особенности мышечно-неинвазивного рака мочевого пузыря» на сегодняшний день является современной и актуальной и направлена на решение задач, направленных на улучшение результатов лечения пациентов с мышечно-неинвазивным раком мочевого пузыря с учетом клинико-морфологических и молекулярно-генетических характеристик опухоли.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций. Достоверность полученных данных, приведенных в работе, не вызывает сомнений. Работа Дзидзария А.Г. основана на анализе 308 пациентов, получивших специальное лечение в Российском Научном Центре Рентгенорадиологии за период с 2017 по 2020г. Систематизация и анализ полученных данных соответствовали современным требованиям, предъявляемым к подобного рода исследованиям. Для создания первичной базы данных для анализа использовался табличный редактор MS Excel 2013. Все вычисления проводились на персональном компьютере с помощью математических пакетов «STATISTICA-12» и SPSS-22.

Уровень и глубина научных исследований, а также изложение полученных данных дает основание считать результаты работы достоверными.

Научные положения, выводы и практические рекомендации диссертационной работы обоснованы, имеют научное и практическое значение.

Обоснованность их подтверждается использованием большого количества клинического материала для исследования.

Диссертационная работа отвечает на важные вопросы лечения МНИРМП, с применением молекулярно-генетического анализа тканей опухоли. В частности, выявлены прогностически-значимые гены и гены-маркеры неблагоприятного прогноза, значимо коррелирующие с развитием рецидива и прогрессирования.

Научно-практическая значимость и внедрение результатов исследования. В результате проведенной работы А.Г. Дзизария удалось повысить эффективность проводимого лечения благодаря более точному выявлению групп риска рецидива и прогрессии на основании оценки экспрессии мРНК генов в ткани опухоли мочевого пузыря, что имеет очень большую клиническую ценность в повседневной онкоурологической практике.

Основываясь на результатах работы можно смело заявлять о важности молекулярно-генетического анализа не только у пациентов с высоким риском прогрессии и рецидива, установленного на основании клинических и морфологических данных, поскольку оценка экспрессии Ki67, CCNB1, MYBL2, BIRC5 и сочетаний MYBL2+TLR2, MYBL2+MMP11, BIRC5 + Ki67 может с высокой достоверностью определить пациента в группу высокого риска, даже не имеющего ни единой предпосылки к этому при классических подходах стратификации рисков.

Благодаря выявленным генам, их сочетаниям и корреляцией с безрецидивной выживаемостью (БРВ) удалось более точно определить группы пациентов нуждающихся в полном курсе внутривузырной терапии, поддерживающих курсах терапии и ранней цистэктомии, а в спорных случаях различать возможно имплантационные отсевы с мультифокальным поражением и истинным рецидивом.

Созданный в ФГБУ РНЦРР Минздрава России алгоритм определения групп риска МНИРМП позволяет врачам практического звена, с большей достоверностью и эффективностью находить наиболее оптимальный вариант проведения специального лечения в любой клинической ситуации.

Научная новизна. Научная новизна представленной работы заключается в том, что на достаточно большом собственном клиническом материале автором изучена экспрессия 66 генов ответственных за апоптоз, пролиферацию, ангиогенез, адгезию, ремоделирование межклеточного матрикса, маркеры и факторов врожденного и приобретенного иммунитета, рецепторы эстрогенов и прогестерона, ароматазу и определены информативные молекулярные маркеры негативного прогноза МНИРМП и прогностически-значимые гены.

Автором проведено сравнение и оценена взаимосвязь клинικο-морфологических характеристик первичной опухоли, экспрессии генов и клинического течения пациентов после специализированного лечения МНИРМП.

На основании анализа полученных данных для каждого из определяемых генов проведен анализ и дана оценка специфическим клиническим и морфологическим характеристикам опухоли.

На основании полученных данных автором определены генетически-детерминированные группы риска прогрессии и рецидива и создан алгоритм на основе дополнения классических подходов диагностики, лечения и прогноза МНИРМП.

Существенных замечаний по диссертационной работе не выявлено, но хотелось бы отметить клинический интерес возникающий относительно прогностически значимых генов. Возможно увеличение численности групп пациентов, после последующего анализа позволит более точно оценить их достоверность и возможность использовать их применения в формировании прогноза. Так же хотелось бы отметить малое количество отечественных источников литературы, что увы является не упущением автора, а отражением ситуации имеющейся с недостатком исследований в современной Российской науке, что повышает значимость выполнения подобных работ.

Диссертационное исследование Дзидзария Александра Гудисовича «Молекулярно-генетические особенности мышечно-неинвазивного рака мочевого пузыря» является завершенной научно-квалификационной работой, содержащей решение актуальной научной проблемы – повышение

Диссертационная работа соответствует критериям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденным постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г., № 842 (в ред. 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 ему ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.6. – Онкология, лучевая терапия.

Директор Университетской клиники
МГУ имени М.В. Ломоносова,
заведующий кафедрой урологии и андрологии
ФФМ МГУ имени М.В. Ломоносова
академик РАН, доктор наук, профессор

Камалов Армаис Альбертович

20, 01, 2023

Подпись акад. РАН, д.м.н. Голубов А.А. Камалова заверяю:



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

СВЕДЕНИЯ ОБ ОФИЦИАЛЬНОМ ОППОНЕНТЕ

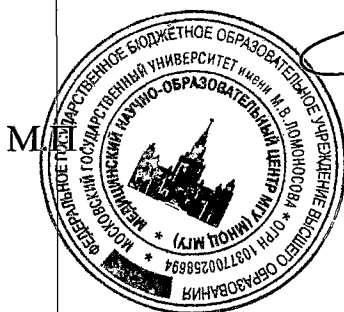
по диссертации А.Г.Дзидзария «Молекулярно-генетические особенности мышечно-неинвазивного рака мочевого пузыря», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.6.
– Онкология, лучевая терапия

Фамилия, имя, отчество	Камалов Армаис Альбертович
Полное наименование места работы, должность	Медицинский научно-образовательный центр Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова» Директор Университетской клиники
Сокращенное название места работы	МНОЦ МГУ имени М.В. Ломоносова
почтовый адрес	119234, Москва, Ломоносовский просп., 27 корпус 10
телефон	8 (495) 531-27-27
E-mail	dogovor@mc.msu.ru info@mc.msu.ru
Ученая степень	доктор медицинских наук
Шифр специальности по которой была защищена докторская диссертация	14.01.23 – урология
Ученое звание	Академик РАН, профессор
Список публикаций в рецензируемых научных изданиях за последние 5 лет	1. Роль тканевого резонансного взаимодействия в выявлении онкологических заболеваний / Камалов А.А., М. Е. Чалый, Д. А. Охоботов, Е. В. Афанасьевская [и др.] // Технологии живых систем.

	– 2022. – Т. 19. – № 1. – С. 5-13. – DOI 10.18127/j20700997-202201-01. – EDN EUABHS. 2. Роль инфекции, вызванной вирусами герпеса и папилломы человека, в канцерогенезе предстательной железы и мочевого пузыря / Л. М. Михалева, А. А. Камалов, Г. Г. Марьин [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. – 2021. – Т. 20. – № 4. – С. 153-161. – DOI 10.20538/1682-0363-2021-4-153-161. – EDN OECLYX. 3. Клинико-морфологические особенности немышечноинвазивного рака мочевого пузыря: влияние на лечение, прогноз и рецидив заболевания (обзор литературы) / А. А. Камалов, Л. М. Михалева, М. А. Гусниев [и др.] // Онкоурология. – 2021. – Т. 17. – № 1. – С. 134-141. – DOI 10.17650/1726-9776-2021-17-1-134-141. – EDN EEKHSR. 4. Суперселективная эмболизация артерий мочевого пузыря в лечении рецидивирующей макрогематурии при опухолях мочевого пузыря / А. А. Камалов, С. А. Капранов, Б. М. Шапаров, А. А. Камалов // Урология. – 2020. – № 5. – С. 133-138. – DOI 10.18565/urology.2020.5.133-138. – EDN VWOQWB. 5. Технические аспекты лазерной en bloc резекция стенки мочевого пузыря с опухолью при мышечно-неинвазивном раке мочевого пузыря / А. А. Камалов, Н. И. Сорокин, А. М. Дымов [и др.] // Хирургическая практика. – 2020. – № 1(41). – С. 53-58. – DOI 10.38181/2223-2427-2020-1-53-58. – EDN OGJPL.
--	--

Согласен на обработку персональных данных

Директор Университетской клиники
МГУ имени М.В.Ломоносова



Камалов Армаис Альбертович