

## ОТЗЫВ

**на автореферат диссертации Семёнова Эдуарда Васильевича  
«Оптимизация подходов к диагностике и оценке риска развития рецидива  
у больных мышечно-неинвазивным раком мочевого пузыря»,  
представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук  
по специальности 14.01.12 – онкология**

По данным Европейской ассоциации урологов в мире насчитывается 2,7 миллиона человек, страдающих раком мочевого пузыря. Ежегодно диагностируют более 400 тысяч новых случаев этого заболевания и 165 тыс. смертей от него. В Российской Федерации регистрируется более 16 тыс. заболевших, при этом прирост интенсивного показателя за последние 10 лет составил – 24,35%, стандартизованного – 11,76%.

Большинство случаев заболевания представлено мышечно-неинвазивным раком мочевого пузыря (МНРМП), характеризующимся непрерывно рецидивирующим течением. Учитывая данные биологические особенности, в лечении МНРМП наиболее часто используется комбинированный метод, сочетающий в себе оперативное лечение и адъювантную внутривезикулярную химио- или иммунотерапию. Однако примерно у половины пролеченных больных после комбинированного лечения наблюдаются рецидивы опухолевого процесса, при этом наиболее часто они возникают в течение первого года наблюдения.

Основными причинами такой высокой частоты рецидивов являются: диффузный характер неопластических изменений в уротелии, наличие очагов рака *in situ*, возможность имплантации опухолевых клеток во время операции, нерадикальное удаление самой опухоли под визуальным контролем и т.д. Вышеуказанное определяет актуальность внедрения новых неинвазивных методов как первичной диагностики МНРМП, так и его рецидива после проведенного лечения.

В диссертации Семёнова Э.В. впервые проведено комплексное изучение клинико-морфологических показателей, клеток осадка мочи, экспрессирующих

поверхностные антигены CD13, CD15, CD45 и параметров клеточного цикла у больных МНРМП в зависимости от характера течения заболевания.

На основании полученных данных автором впервые с помощью математического анализа выявлены наиболее информативные фенотипические параметры клеток осадка мочи в качестве дополнительных критериев диагностики первичной опухоли мочевого пузыря. Убедительно доказано, что при развитии рецидива заболевания после проведенного комбинированного лечения в клеточном осадке мочи обнаружено увеличение доли клеток в синтетическую фазу митотического цикла.

Особый интерес представляет разработанная логистическая модель оценки вероятности развития рецидива заболевания после комбинированного лечения на основании клинико-морфологических параметров и соотношения количества клеток в различных фазах митотического цикла.

Работа имеет теоретическую и практическую значимость, поскольку в ней выявлены особенности фенотипических параметров клеток осадка мочи, которые с одной стороны могут быть использованы в определении наличия опухолевого процесса в мочевом пузыре, с другой – имеют значение в оценке риска развития рецидива заболевания. Кроме того, разработанная автором программа для ЭВМ позволяет провести оценку риска развития рецидива заболевания у больных мышечно-неинвазивным раком мочевого пузыря и персонифицировать схему динамического наблюдения у данной категории больных.

Автореферат написан грамотным языком по традиционной схеме. Цель и задачи работы соответствуют заявленной теме. Выводы и практические рекомендации отвечают поставленным задачам и могут быть использованы в повседневной деятельности онкологов и урологов. Методики, использованные автором в ходе выполнения диссертационной работы, современны и обоснованы. Достоверность полученных результатов не вызывает сомнения.

Принципиальных замечаний по структуре автореферата, содержанию и оформлению нет. Работа прошла достаточную апробацию на конференциях



## **ОТЗЫВ**

**на автореферат диссертации Семёнова Эдуарда Васильевича  
«Оптимизация подходов к диагностике и оценке риска развития рецидива  
у больных мышечно-неинвазивным раком мочевого пузыря»,  
представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук  
по специальности 14.01.12 – онкология**

Рак мочевого пузыря занимает одно из ведущих мест в структуре заболеваемости среди злокачественных новообразований мочеполовой системы, при этом большинство случаев представлены мышечно-неинвазивной формой и только около 30% опухолей прорастают за пределы подслизистого слоя. Основной проблемой в лечении мышечно-неинвазивного рака мочевого пузыря (МНРМП) является его склонность к рецидивирующему течению, несмотря на проводимое комбинированное лечение: вероятность развития рецидива составляет более 60% в первый год наблюдения.

Золотым стандартом диагностики МНРМП является цистоскопическое исследование, а также применение методов лучевой диагностики. Помимо этого используются методы лабораторной диагностики, такие как цитологическое исследование мочи, тест-системы UBC, ВТА, NMP-22, UroVision и другие, однако их применение ограничено низкой диагностической точностью. В свете сказанного, диссертационная работа Семёнова Э.В., целью которой является определение значимости клинико-морфологических показателей и фенотипического спектра клеток осадка мочи в качестве дополнительных критериев диагностики первичной опухоли и оценки риска ее рецидива у больных мышечно-неинвазивным раком мочевого пузыря, является актуальной.

Автором, в соответствии с целью исследования, сформулированы конкретные задачи для ее достижения, разработан дизайн работы с использованием современных методов диагностики и высокоинформативных методов статистической обработки и математического моделирования.

В работе показано, что экспрессия поверхностных антигенов CD13,

CD15, CD45 и доля клеток осадка мочи в разных фазах митотического цикла существенно отличаются у пациентов с МНРМП в сравнении со здоровыми донорами, что может свидетельствовать о возможном их использовании для диагностики опухолей уротелия. Кроме того, соискатель обнаружил изменения в клеточном цикле в зависимости от характера течения МНРМП, которые могут быть ассоциированы с повышенным риском развития рецидива заболевания.

Семёновым Э.В. с помощью комплексного математического анализа выявлены наиболее информативные предикторы рецидивирующего течения заболевания: количество опухолей, наличие гематурии, количество клеток осадка мочи в синтетическую фазу митотического цикла и фазу покоя. На основании полученных данных с использованием методов дискриминантного и логистического регрессионного анализа разработаны дискриминантные и регрессионные модели, позволяющие определить вероятность рецидива заболевания после проведенного комбинированного лечения с высокой чувствительностью и специфичностью. Данные модели апробированы автором и внедрены в клиническую практику.

Выводы соответствуют поставленным задачам и логично вытекают из основных полученных результатов. Принципиальных замечаний к автореферату диссертационной работы нет.

Из автореферата следует, что диссертация Семёнова Эдуарда Васильевича на тему: «Оптимизация подходов к диагностике и оценке риска развития рецидива у больных мышечно-неинвазивным раком мочевого пузыря», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология, является законченной научно-квалификационной работой, в которой автором разработан новый подход, позволяющий оценить вероятность рецидива заболевания после проведенного лечения, а также выявлены новые дополнительные информативные критерии первичной диагностики МНРМП. Диссертационная работа соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 г.,

предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор – Семёнов Э.В. заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология.

Профессор кафедры хирургических болезней  
Федерального государственного бюджетного  
образовательного учреждения высшего  
образования “Нижегородская государственная  
медицинская академия”,  
доктор медицинских наук, профессор



В.А. Атдурев

Подпись профессора В.А. Атдурева заверяю:

Ученый секретарь  
ФГБОУ НижГМА  
Минздрава России, д.б.н.



 Андреева Н.Н.

« \_\_\_\_\_ » 2017 г.

Адрес: 603005 г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, дом 10/1;  
тел. +7-831-439-09-43, эл. почта: [rector@nizhgma.ru](mailto:rector@nizhgma.ru)

## ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Семёнова Эдуарда Васильевича  
«Оптимизация подходов к диагностике и оценке риска развития  
рецидива у больных мышечно-неинвазивным раком мочевого пузыря»,  
представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских  
наук по специальности 14.01.12 – онкология

Диссертационная работа Семёнова Эдуарда Васильевича посвящена вопросам поиска новых дополнительных информативных критериев диагностики мышечно-неинвазивного рака мочевого пузыря, а также определению вероятности развития рецидива заболевания после проведенного комбинированного лечения.

Данная тематика представляет большой клинический интерес в связи с отсутствием чувствительных методов цитологической диагностики мышечно – неинвазивного рака мочевого пузыря и высокой вероятностью развития рецидива заболевания после комбинированного лечения. На сегодняшний день около 70% первичного рака мочевого пузыря представлено мышечно-неинвазивными формами, лечение которых включает трансуретральную резекцию с последующей внутрипузырной иммуно – или химиотерапией. Однако, несмотря на проводимое лечение, риск рецидива у этих пациентов составляет не менее 50%.

Наиболее значимыми факторами, прогнозирующими течение рака мочевого пузыря, считают размеры опухоли, множественность очагов поражения, глубину инвазии, наличие метастазов, степень дифференцировки, наличие участков карциномы *in situ*. Однако анализ перечисленных критериев не дает возможности индивидуального прогнозирования течения заболевания. Учитывая вышесказанное, актуальность диссертационного исследования Э.В. Семёнова не вызывает сомнений.

Поставленные диссертантом цель и задачи исследования конкретны и содержательны, имеют значение в разработке новых подходов к диагностике первичной опухоли и её рецидивов. В работе автором изучены клинико-морфологические факторы и проведена оценка их влияния на характер течения заболевания. Выполнен анализ экспрессии поверхностных антигенов CD13, C15, CD45 на клетках осадка мочи, а также оценка доли клеток в различных фазах клеточного цикла в зависимости от характера течения мышечно-неинвазивного рака мочевого пузыря, а также в сравнении со здоровыми донорами. Особый интерес представляют разработанные и внедренные в клиническую практику математические модели, позволяющие с довольно высокой диагностической точностью прогнозировать развитие рецидива заболевания на основании клинико-морфологических параметров и фенотипических характеристик клеток осадка мочи у больных мышечно-неинвазивным раком мочевого пузыря. Работа выполнена на большом

клиническом материале с применением современных методов исследования и статистической обработки полученных результатов. Автором корректно представлены научная новизна и практическая значимость. Основные положения, выносимые на защиту и выводы, логично вытекают из задач и результатов исследования. Работа прошла достаточную апробацию. Принципиальных замечаний по автореферату нет.

Таким образом, автореферат диссертационной работы Семёнова Э.В. «Оптимизация подходов к диагностике и оценке риска развития рецидива у больных мышечно-неинвазивным раком мочевого пузыря» в полной мере отражает результаты проведенного научно-квалификационного исследования. По актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости диссертационная работа соответствует требованиям, установленным п. 9 положения о присуждении ученых степеней, утвержденного Постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 г., предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальности 14.01.12 – онкология.

Заведующий  
отделением урологии  
ГБУЗ «Московский  
клинический научно-  
практический центр  
имени А.С. Логинова  
ДЗМ»,  
доктор медицинских наук

Зингиренко М.Б.

Подпись д.м.н. Зингиренко М.Б. «ЗАВЕРЯЮ»

Ученый секретарь  
ГБУЗ «Московский  
клинический научно-  
практический центр  
имени А.С. Логинова ДЗМ»,  
кандидат медицинских наук



Косачева Т.А.

Адрес: 111123, г. Москва, шоссе Энтузиастов, 86.

Тел. 8(495) 304-30-39. [www.mknc.ru](http://www.mknc.ru)

## ОТЗЫВ

**на автореферат диссертации Семенова Эдуарда Васильевича «Оптимизация подходов к диагностике и оценке риска развития рецидива у больных мышечно-неинвазивным раком мочевого пузыря», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология**

В России за последние 10 лет отмечается прирост стандартизованного показателя заболеваемости раком мочевого пузыря более чем на 20%. Биологические особенности развития данного заболевания определяют его склонность к рецидивирующему течению, несмотря на применение современных хирургических и комбинированных методов лечения. В настоящее время поиску эффективных маркеров диагностики или прогноза развития рецидивов рака мочевого пузыря посвящено множество исследований, особое внимание в них уделяется изучению молекулярных предикторов, характеристики которых отражают фундаментальные основы развития опухолевой ткани. Это подтверждает актуальность представленной работы Э.В. Семенова, посвященной комплексному исследованию молекулярных маркеров, ассоциированных с развитием мышечно-неинвазивного рака мочевого пузыря.

В своем исследовании автор использует клинико-морфологические параметры пациентов с мышечно-неинвазивным раком мочевого пузыря до и после комбинированного лечения. Кроме того, используется флуоресцентный анализ поверхностных маркеров клеточного осадка мочи и соотношение разных фаз митотического цикла. Данный количественный метод неинвазивен, а исследуемый анализ достаточно легко получить, что является неоспорим преимуществом среди других методов диагностики.

Были охарактеризованы клинико-морфологические параметры, ассоциированные с риском развития рецидива мышечно-неинвазивного рака мочевого пузыря, такие, как гематурия, количество базофилов в крови, размер и низкая степень дифференцировки первичной опухоли, наличие рака *in situ*. В осадке мочи пациентов с раком мочевого пузыря было обнаружено увеличение количества CD13+, CD15+ и CD45+ клеточных элементов, а также уменьшение доли клеток в синтетической фазе и увеличение в G1- и G2-фазах клеточного цикла. При развитии рецидива доля клеток в S-фазе митотического цикла снижалась.

На основании проведенного исследования автором разработаны математические модели, имеющие серьезную прогностическую ценность в отношении развития рецидива заболевания. Эти модели могут быть использованы для

оптимизации динамического наблюдения за пациентами с мышечно-неинвазивным раком мочевого пузыря после комбинированного лечения.

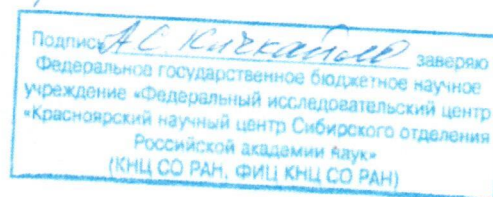
Результаты, представленные в диссертационном исследовании Э.В. Семенова, имеют высокую научную и теоретическую новизну. Также, они обладают серьезным практическим потенциалом, что подтверждается внедрением используемого подхода в практику Красноярского онкологического диспансера, а также разработанными методическими рекомендациями.

Таким образом, диссертация Э.В. Семенова «Оптимизация подходов к диагностике и оценке риска развития рецидива у больных мышечно-неинвазивным раком мочевого пузыря», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук является законченной и оригинальной научно-квалификационной работой. По объему исследования, методическому уровню, новизне полученных результатов и их научно-практической значимости диссертационная работа полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» Постановления Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 (в ред. Постановления Правительства РФ от 21.04.2016 № 335), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук. Автор работы заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 - онкология.

Д.б.н., ведущий научный сотрудник  
Лаборатории управляемых цифровых лекарств  
и роботизированных систем тераностики  
(специальность – 03.01.04 биохимия)

А.С. Кичкайло

Подпись А.С. Кичкайло заверяю



Федеральное государственное бюджетное научное учреждение  
«Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского  
отделения Российской академии наук»

Адрес: ул. Академгородок, 50, Красноярск, Красноярский край, 660036  
Телефон: 8 (391) 243-34-25, E-mail: fic@ksc.krasn.ru