

ОТЗЫВ

Официального оппонента на диссертацию Семенова Э.В. «Оптимизация подходов к диагностике и оценке риска развития рецидива у больных мышечно-неинвазивным раком мочевого пузыря», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология.

Актуальность диссертационной работы не вызывает сомнения. В структуре онкологических заболеваний населения России рак мочевого пузыря занимает 8-е место среди мужчин и 18-е среди женщин. Отмечается сохранение тенденции к постоянному увеличению числа заболевших. Заболеваемость раком мочевого пузыря в настоящее время составляет 11,9 у мужчин, и 1,7 на 100 тыс. населения у женщин. С клинической точки зрения РМП подразделяется на две группы: мышечно-неинвазивный рак мочевого пузыря и мышечно-инвазивный рак мочевого пузыря. Около 75-80% вновь выявленных больных имеют мышечно-неинвазивный рак. Известно, что рецидивирующее течение данной опухоли является ее характерной особенностью. Следовательно, прогнозирование течения заболевания является чрезвычайно актуальным. Это определяет не только тактику лечебных мероприятий, но и качество жизни пациентов. Также актуальным является разработка неинвазивных подходов в диагностике злокачественных новообразований, что облегчает использование данных методов в практике. В этом аспекте, исследование мочи, ее клеточного осадка является перспективным.

Научная новизна и практическая значимость работы обусловлена впервые полученными комплексными данными о количестве клеток, экспрессирующих антигены CD13⁺ CD45⁻, также CD15⁺CD45⁻, а также о распределении клеток по фазам клеточного цикла в осадке мочи.

Представлена значимость фенотипических свойств опухолевых клеток в качестве дополнительных диагностических маркеров. Впервые проведен комплексный анализ и представлена модель, позволяющая с учетом изучаемых параметров спрогнозировать риск развития рецидива мышечно-неинвазивного рака мочевого пузыря.

Основное содержание работы. Диссертация изложена на 138 страницах машинописного текста и состоит из введения, 3 глав, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы, списка иллюстративного материала и приложения. Список литературы представлен 177 источниками, из которых 80 – зарубежных авторов.

Во введении четко обосновывается актуальность работы, сформулирована цель и 5 задач, представлены основные положения, выносимые на защиту, научная новизна и практическая значимость работы.

Обзор литературы полный, освещены все основные аспекты диссертации. Сделан акцент на необходимости изучения дополнительных параметров, позволяющих оценить риск рецидивирования. Прогрессирование и развитие

инвазивного роста мышечно-неинвазивного рака мочевого пузыря наблюдается в 17% и 45% случаев на первом и пятом году после выявления, соответственно.

Представлены подходы для изучения особенностей клеточного цикла, так как развитие заболевания ассоциировано с мутационными изменениями циклинов и белко-онкосупрессоров, негативных регуляторов клеточного цикла (RB, PTEN, TP53).

В главе “Материалы и методы” четко изложены все основные методики, применявшиеся в данной работе, представлено подробное описание клинического материала. Стоит отметить подробное описание всех методов статистической обработки данных.

В 3 разделе, названным «Результаты собственных исследований и их обсуждение», представлены клинические данные и лабораторные показатели у пациентов в общей группе в сравнении с группой доноров, а также в зависимости от клинического течения заболевания. Достаточно подробно в разделе обсуждается экспрессия CD13, CD15 и CD45 у больных в осадке мочи, а также в зависимости от особенностей течения заболевания. Описаны количественные особенности клеток в зависимости от фазы клеточного цикла. Применены методы многомерной статистики, такие как дискриминантный и логистический регрессионный анализ. Дополнительно представлен анализ общей и безрецидивной выживаемости по методу Каплан-Майер с учетом уровня изучаемых показателей.

Однако в работе имеются неточности, так как в материалах и методах показано, что были выделены популяции клеток CD13+CD45- и CD15+CD45-, а в таблицах 3.20 и подобных показана общая популяция клеток, экспрессирующих данные маркеры. Более показательным было бы дополнить исследование изучением характера распределения СК7, СК17, чтобы позволило избежать многих вопросов.

Кроме того в таблице 3.16 правильнее было применить критерий Хи квадрат с поправкой Йетса, так происходит сравнение значимости различий у 3 пациентов с карциномой *in situ* в одной группе и 7 пациентов с подобной патологией в другой.

Однако высказанные замечания не носят принципиальный характер и не снижают значимость работы.

Обоснованность и достоверность полученных результатов и сформулированных выводов.

Достоверность научных результатов обусловлена высоким методическим уровнем работы, достаточным объемом клинико-диагностических исследований больных с мышечно-неинвазивным раком мочевого пузыря, адекватной статистической обработкой полученных результатов. Использование методов многомерного статистического анализа

(логистическая регрессия) позволило создать новую модель прогноза рецидива для больных с мышечно-неинвазивным раком мочевого пузыря.

Предложенные практические рекомендации следует широко использовать в практической деятельности онкологических лечебных учреждений, а также в научной-педагогической деятельности кафедр онкологии и кафедр смежного профиля (биохимии, молекулярной биологии, патологической физиологии) медицинских ВУЗов.

Автореферат соответствует содержанию диссертационной работы.

Принципиальных замечаний по работе нет. При анализе работы возникли вопросы дискуссионного характера:

1. Почему неблагоприятными признаками в отношении развития рецидива мышечно-неинвазивного рака мочевого пузыря является наличие карциномы *in situ* и размер опухоли 0,5 – 1 см? Являются ли эти показатели косвенными признаками инвазивного роста опухоли.
2. Каковы перспективы исследования стволовых опухолевых клеток в диагностике и прогнозировании течения рака мочевого пузыря, так как из обзора литературы показано, что мультицентричный рост опухоли, опосредуется поликлональностью опухоли? Не обусловлено ли изменение выявленных молекулярных маркеров поликлоновостью опухоли?
3. Каков молекулярный механизм развития рака мочевого пузыря с учетом роста опухолевых клеток, экспрессирующих CD13 и CD15?
4. В каких опухолях человека также отмечается рост CD13 и CD15 маркеров?
5. Почему особенности лечения данных больных отражаются на уровне базофилов крови?

Заключение.

Диссертация Семенова Эдуарда Васильевича «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 специальностям 14.01.12 – онкология, является законченной самостоятельной научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная задача по оценке фенотипических особенностей клеточного осадка мочи, характера распределения маркеров CD13 и CD15 на данных клетках и оценке фаз клеточного цикла с целью прогнозирования риска развития рецидива мышечно-неинвазивного рака мочевого пузыря и совершенствования алгоритма ведения данных больных.

По актуальности и уровню проведенных исследований, а также значению полученных результатов диссертационная работа полностью соответствует требованиям пункта 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013г. №842 (в ред. Постановления Правительства РФ от 21.04.2016 N335), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор, Семенов Э.В. заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12- онкология.

Старший научный сотрудник

лаборатории биохимии опухолей,

Федеральное государственное бюджетное

Научное учреждение «Томский национальный

исследовательский медицинский центр

Российской академии наук»,

Научно-исследовательский институт онкологии,

доктор медицинских наук

Л.В. Спирина

Подпись д.м.н. Спириной Л.В. заверяю

Ученый секретарь ТНИМЦ, к.б.н.



Хитринская И.Ю.

Дата

Данные об авторе отзыва: Спирина Людмила Викторовна – доктор медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории биохимии опухолей Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Научно-исследовательский институт онкологии, 634009, г.Томск, пер.Кооперативный, 5, тел. 3822-512529, E-mail: SpirinaLV@oncology.tomsk.ru