

105/8
«УТВЕРЖДАЮ»

Генеральный директор

ФГБУ «НМИЦ радиологии»

Минздрава России

академик РАН, профессор, д.м.н.

А.Д. Каприн

« 3 » сентября 2018 г.



ОТЗЫВ

ведущей организации о научно-практической ценности диссертации

Нургалиева Нуржан Сериковича

**на тему «КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ И ОЦЕНКА
ОТДАЛЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С МЫШЕЧНО-
ИНВАЗИВНЫМ РАКОМ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ» на соискание ученой степени
доктора медицинских по специальности: 14.01.12 - онкология**

Актуальность. Заболеваемость раком, в том числе и онкоурологическим, растет во всем мире. В структуре злокачественных новообразований мочеполовой системы рак мочевого пузыря занимает особое место. Причины возникновения рака мочевого пузыря неизвестны. Наиболее часто рак мочевого пузыря поражает лиц старшего и пожилого возраста. Ряд авторов отмечает корреляцию между вероятностью заболевания и наличием воспалительных заболеваний мочевыводящих путей, сопровождающихся признаками нарушения оттока мочи из мочевого пузыря. Высокая роль возникновения заболевания отмечается у курильщиков и у лиц, длительное время контактирующих с вторичными ароматическими аминами. Также имеются определенные отличия в уровнях заболеваемости по полу и этническим/расовым характеристикам. Имеются особенности и в локализации опухоли – примерно 70% больных имеют поверхностные формы, а в 30% - инвазивные.

Клиницисты всего мира сошлись во мнении, что в настоящее время стандартом радикального лечения инвазивного рака мочевого пузыря считается радикальная цистэктомия. При выборе методов отведения мочи после цистэктомии предпочтение отдается различным пластическим операциям по созданию нового мочевого пузыря из кишечника с восстановлением нормального акта мочеиспускания, что обеспечивает удовлетворительное качество жизни. Показано, что, несмотря на появление новых вариантов оперативного лечения, обеспечивающих удовлетворительное качество жизни пациентов, методов комбинированного и комплексного лечения больных, не отмечается заметного прогресса в улучшении отдаленных результатов. Так, после радикальной цистэктомии общая 5-летняя выживаемость (без учета стадии заболевания) составляет 40-73%. Поэтому принцип лечения должен складываться не только из оперативного вмешательства (радикальная цистэктомия), но и применением комбинированных, комплексных методов лечения.

Таким образом, лечение больных инвазивными формами остается наиболее актуальной, в то же время сложной и окончательно не решенной проблемой современной онкоурологии.

Связь работы с планами соответствующих отраслей науки и народного хозяйства.

Диссертационная работа Нургалиева Н.С. выполнена в соответствии с планом научно-исследовательской работы Казахского НИИ онкологии и радиологии Министерства здравоохранения Республики Казахстан.

Новизна исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.

Новизна исследований заключается в том, работа является первой в изучении уточненной онкологической заболеваемости населения раком мочевого пузыря в Казахстане с оценкой ее зависимости от регионального,

этнического и половозрастного факторов. Впервые проведен анализ эффективности применяемых в стране методов диагностики и лечения РМП с оценкой отдаленных результатов по показателям смертности, годичной летальности и 5-летней выживаемости. Также впервые проведен многофакторный анализ зависимости непосредственных и отдаленных результатов различных вариантов лечения, выявивший влияние факторов риска (глубины инвазии, степени дифференцировки опухоли, поражения лимфоузлов и возраста пациентов) на выживаемость пациентов. Представлены результаты анализа прогностической информативности иммуногистохимических маркеров Ki67, p53 и bcl-2 в опухолевой ткани при миРМП. Изучена роль мультимодального подхода в лечении миРМП с исходом в органосохранное и/или органосоносящее оперативное вмешательство

Значимость для науки и производства (практики) полученных автором диссертации результатов.

Теоретическая и практическая значимость исследования вытекает из полученных результатов. Теоретическая значимость диссертации заключается в том, что в ней уточнены и обоснованы определения ряда понятий, относящихся к организации диагностики и лечения рака мочевого пузыря. Поэтому необходим поиск новых методов диагностики, лечения и прогнозирования болезни. Результаты оценки значимости иммуногистохимических показателей в качестве прогностических факторов позволят внедрить принципы индивидуализированного подхода в выборе терапии больных раком мочевого пузыря. Указанные конкретные предложения по совершенствованию диагностики и лечения рака мочевого пузыря рекомендованы к практическому применению во всех областных онкологических центрах Республики Казахстан, а научным коллективам необходимо продолжить и развить соответствующие исследования.

Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и заключений.

Изложенные в диссертационном исследовании положения, выводы и рекомендации являются достоверными. Они надежно подтверждаются в рамках исследуемого объекта для всего класса предметов исследования. В работе подтверждена достоверность информации об исследуемом предмете и это базируется на всестороннем анализе, выполненным ранее научно-исследовательских работ по предмету исследования. Достоверность исследования также подтверждается использованием современных статистических методов, используемых в области дескриптивной эпидемиологии, описательной статистики и соблюдением требований и положений ВОЗ Международного Агентства по изучению рака. Автором также использована компьютерная программа одной из последней версии SPSS, с вычислением доверительных интервалов, стандартных ошибок, относительного риска, и анализа выживаемости.

Оценка содержания диссертации, ее завершенность в целом, замечания по оформлению.

Диссертация написана в традиционно классическом стиле, изложена на 301 страницах компьютерного текста и состоит из введения, 8 глав, выводов, практических рекомендаций, указателя литературы. Диссертация иллюстрирована 37 таблицами и 80 рисунками. Библиография представлена 333 источниками: 109 на русском и 224 на английском языках.

Необходимо обратить внимание на значительную долю литературных источников иностранного содержания, что свидетельствует о широком анализе изучаемой проблемы.

Собственный материал изложен в отдельных главах. Все данные сведены в таблицы с вычислением необходимых математических ожиданий. Заключение по работе представляет собой обсуждение полученных

результаты. Оно проведено на должном научном уровне, с привлечением, как собственных результатов, так и многочисленных литературных источников. Выводы работы полностью соответствуют представленному в диссертации материалу. Они отражают поставленные автором задачи и закономерно вытекают из результатов исследования. В них убедительно сформулированы все новые научные результаты, полученные соискателем. Автором сформулированы важные практические рекомендации в отношении мультимодальной терапии, сделан важный практический вывод о том, что старший возраст не может являться противопоказанием к радикальной терапии.

Диссертационная работа имеет полностью завершённый вид, что отражено в заключении, обсуждении работы, конкретизации полученных результатов, достаточным сроком наблюдения и анализом выживаемости.

Замечаний по оформлению диссертационной работы нет.

Соответствие автореферата основным положениям диссертации.

Автореферат написан хорошим стильным языком и содержит основные аспекты диссертационной работы. Как и положено, автореферат вкратце отражает актуальность исследования, цели и задачи работы, основные материалы и методы исследования. Большим разделом являются основные результаты проведенного исследования. В этом разделе отражены эпидемиологические закономерности по распространению рака мочевого пузыря в Республике Казахстан, предложен алгоритм диагностики и лечения, в том числе с применением иммуногистохимических исследований и изучения лечебного патоморфоза.

Содержание автореферата завершают выводы и практические рекомендации, которые являются четкими и конкретными, вытекающими из цели и задач данного исследования. В опубликованном списке опубликованных работ соискателя имеется необходимо и достаточное число публикаций, в которых отражены основные результаты диссертационной

работы. Некоторые опубликованные статьи изданы в известных журналах, рекомендованных ВАК Российской Федерации.

Подтверждения опубликованных основных результатов диссертации в научной печати.

Материалы диссертации доложены на нескольких съездах онкологов и онкоурологов стран СНГ, на мероприятиях онкологов России, Украины, Казахстана, Беларуси, Кыргызстана и Узбекистана. Всего опубликовано 45 научных работ, в том числе журналах, рекомендуемых ВАК России. Все публикации (статьи, тезисы, постерные доклады) отражают основное содержание диссертационной работы и являются неотъемлемой частью научного исследования. Также изданные работы соответствуют тематике диссертации, а именно эпидемиологическим, диагностическим и клиническим аспектам рака мочевого пузыря.

Заключение о соответствии диссертации критериям, установленным Положением о порядке присуждения ученых степеней.

Таким образом, диссертация Нургалиева Нуржан Сериковича является научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований разработаны теоретические положения, совокупность которых можно квалифицировать как научное достижение, где решена научная проблема, имеющая важное социально-экономическое значение, заключающиеся в совершенствовании комплексного лечения рака мочевого пузыря с использованием мультимодальной терапии и в зависимости от морфологического ответа, что соответствует требованиям п. 9 положения «О порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года № 842 (в редакции постановления Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 года № 335 и от 2 августа 2016 года № 748), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а сам автор

заслуживает присвоения искомой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.12 - онкология.

Диссертация и отзыв обсуждены и одобрены на межотделенческой конференции федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 7 от 30 августа 2018 года).

Соискатель и его научный руководитель не работают в федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Нашей организацией не ведутся НИР, в которых участвует соискатель.

Заместитель генерального директора по науке
ФГБУ «НМИЦ радиологии»
Минздрава России,
профессор, д.м.н.



Б.Я. Алексеев

Подпись профессора, д.м.н. Алексеева Б.Я. «заверяю»

Ученый секретарь
ФГБУ «НМИЦ радиологии»
Минздрава России
125284, г. Москва, 2-й Боткинский пр., д.3



Е.П. Жарова

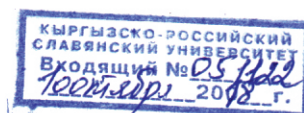
ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора Колесникова Геннадий Петровича на диссертационную работу Нургалиева Нуржан Сериковича на тему: «Клинико-эпидемиологический анализ и оценка отдаленных результатов лечения пациентов с мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря» представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.12- онкология.

Актуальность темы.

Актуальность проблемы лечения больных мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря обусловлена высокой распространенностью заболевания, не имеющей тенденции к снижению (В.А.Ситиков, И.Г.Кожевников и др., 2006; Каприн А.Д., Старинский В.В., 2015). В связи с высокой заболеваемостью лечение и реабилитация больных с данной патологией имеет большое не только медицинское, но и социальное и экономическое значение. В Казахстане по структуре онкологической заболеваемости на долю РМП приходится 4,5% мужчин и 1% женщин (Ж.А. Арзыкулов, Г.Д. Сейтказина, 2011). Рак мочевого пузыря – онкологическое заболевание, при котором развивается злокачественная опухоль из стенки мочевого пузыря. Наиболее часто встречающейся гистологической формой является переходно-клеточный рак (90%), реже – плоскоклеточный рак и аденокарцинома. У мужчин рак мочевого пузыря выявляется чаще, чем у женщин. Преимущественно заболевание встречается в возрастном диапазоне 40 – 60 лет. Различают инвазивный рак мочевого пузыря и неинвазивный. Инвазивный рак – это тяжелая форма с прорастанием опухоли сквозь стенки пузыря и переходом ее на другие органы. Неинвазивный рак имеет доброкачественное течение: образование не выходит за границы мочевого пузыря. Возможен переход формы из неинвазивной в инвазивную, т. е. прогрессирование опухоли. Среди больных с впервые установленным диагнозом 70% имеют поверхностную опухоль, 25% инфильтративную и 5% имеют метастазы (Б.П. Матвеев, 2003; Apolo A.V. et al., 2014). Анатомически различают: рак тела мочевого пузыря, рак дна мочевого пузыря, рак шейки мочевого пузыря. К сожалению, как для большинства злокачественных новообразований, в мире наблюдается рост заболеваемости раком мочевого пузыря.

Лечение больных мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря остается наиболее актуальной, в то же время сложной и окончательно не решенной проблемой современной онкоурологии. Остается много нерешенных вопросов по использованию химиотерапии в сочетании с хирургическим лечением, нет четких критериев использования адьювантной и неоадьювантной химиотерапии (Б.П. Матвеев, 2003; Каприн А.Д., 2014). Многообразие форм РМП, подходы в лечении их, особенно инвазивных форм, объемы оперативных и комбинированных методов лечения диктуют необходимость продолжения исследований в данном направлении.



В этой связи поиск путей улучшения результатов лечения больных раком мочевого пузыря, направленных на предупреждение рецидивов и прогрессирования заболевания, предупреждение осложнений, является актуальным и заслуживает всяческого одобрения.

Диссертационное исследование, предпринятое Нургалиевым Нуржан Сериковичем, направлено на разработку и решение актуальной проблемы диагностики, лечения и реабилитации больных мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря, создание алгоритмов комплексного лечения. Именно это и определяет ее актуальность и значимость для современной онкологии и урологии.

Цель и задачи исследования посвящены выявлению наиболее значимых и ранних методов диагностики мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря, сравнению результатов радикальной цистэктомии и комплекса лечебных мероприятий при невозможности или отказе от цистэктомии, позволяющих получить наиболее удовлетворительные ближайшие и отдаленные результаты лечения, разработке комплекса реабилитационных мероприятий, способствующих профилактике осложнений лечения и сохранению функции почек.

Таким образом, диссертационная работа Нургалиева Н.С. посвящена актуальной проблеме современной онкоурологии – совершенствованию методов ранней диагностики, профилактики и адекватного лечения рака мочевого пузыря, имеющей важное значение для медицины.

Научная новизна исследования.

Работа является первой в изучении уточненной онкологической заболеваемости населения РМП в РК. Впервые проведен анализ эффективности применяемых в стране методов диагностики и лечения РМП с оценкой отдаленных результатов по показателям смертности, годичной летальности и 5-летней выживаемости.

Новым является проведенный многофакторный анализ зависимости результатов различных вариантов лечения мышечно-инвазивного РМП, выявивший влияние факторов риска (глубины инвазии, степени дифференцировки опухоли, поражения лимфоузлов и возраста пациентов) на выживаемость пациентов. Впервые показана прогностическая информативность иммуногистохимических маркеров Ki67, p53 и bcl-2 в опухолевой ткани при миРМП.

Впервые изучена роль мультимодального подхода в лечении миРМП с исходом в органосохранное и/или органосоносящее оперативное вмешательство.

Практическая значимость.

Оценка различных подходов в мультимодальной терапии РМП позволит дифференцированно подходить к выбору наиболее оптимального лечебного комплекса у каждого пациента. Внедрение иммуногистохимических

показателей в качестве прогностических факторов позволят внедрить принципы индивидуализированного подхода в выборе терапии больных РМП.

Методика комбинированной терапии РМП позволит улучшить ближайшие и отдаленные результаты лечения мышечно-инвазивного РМП. Мультиmodalный метод лечения может быть внедрён в областные специализированные медицинские учреждения, где проводится лечение больных инвазивным РМП.

Оценка уровня диссертации.

Диссертация имеет традиционную структуру и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, представления собственных результатов и их обсуждения, заключения, выводов, списка цитированной литературы (333 источниками: 109 на русском и 224 на английском языках). Диссертация изложена на 301 странице компьютерного текста и состоит из введения, 8 глав, выводов, практических рекомендаций, указателя литературы. Диссертация иллюстрирована 37 таблицами и 80 рисунками. Оформление работы соответствует правилам написания диссертаций.

В первой главе сформулированы актуальность темы, цель и задачи исследования, новизна подходов к достижению поставленной цели. Целью диссертанта было изучить основные закономерности распространения РМП в Республике Казахстан и улучшить результаты лечения мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря. Сформулированные задачи соответствуют цели исследования.

Глава **Обзор литературы** даёт полное представление о современном состоянии вопроса этиологии рака мочевого пузыря, при этом, основной акцент сделан на факторы риска, влияющие на развитие рака. Анализ литературы позволил автору убедительно обосновать оригинальность исследовательской цели, направленной на выявление особенностей распространения, методов диагностики и лечения рака мочевого пузыря в РК.

В разделе **Материалы и методы** исследования дана характеристика большого эпидемиологического материала, содержащего более 6100 случаев рака мочевого пузыря за 10-летний период наблюдения и достаточного клинического материала. Отрадно отметить, что диссертант мог набрать, обработать и проанализировать такой большой клинический материал. В эпидемиологическом материале проведен анализ исходных групп для сравнения по возрастному, региональному, половому и этническому составу. Дано подробное описание методов дескриптивного статистического анализа, а также арсенал методов обследования, необходимых и достаточных для достижения поставленной цели и решения задач исследования.

Раздел, посвящённый **Результатам и их Обсуждению** дает представление о ситуации относительно рака мочевого пузыря в РК. Всего в Казахстане за 10 лет (2004 – 2013 гг.) было зарегистрировано 6184 больных

раком мочевого пузыря. Показано, что имеются регионы с относительно высоким, средним и низким уровнем заболеваемости раком мочевого пузыря, также отмечается половая, повозрастная и этническая неравномерность в распространении данной патологии. Смертность от рака мочевого пузыря имеет четкую тенденцию к снижению, особенно это заметно с 2009 года, когда она снизилась с 2,2 на 100 тысяч населения до 1,2 в 2016 г., при этом обозначена тенденция к увеличению выявляемости ранних стадий.

Раздел собственных результатов в клинической части представлен сплошной выборкой с отслеженной продолжительностью жизни (345 пациентов). Положительный статус регионарных лимфоузлов (N+) выявлен в 39 случаях (11,3%), а отрицательный – у 306 (88,7%) пациентов. Все пациенты с мРМП были поделены на две группы: получившие органоуносящее лечение с/без неоадьювантной терапией и группа, которым проведено органосохранное лечение. Общая 5-летняя выживаемость в целом у пациентов с мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря составила 52,5%. Значимыми прогностическими факторами риска оказались степень дифференцировки опухоли G, глубина инвазии опухоли – T, статус региональных лимфатических узлов.

В разделе Заключение автор выносит все основные закономерности и обобщения, логично вытекающие из анализа клинических и экспериментальных данных. На основании популяционного анализа установлена зависимость частоты рака мочевого пузыря от географической зональности, от возрастных аспектов и этнической принадлежности. Отмечена существенная разница в медиане выживаемости пациентов с G2 и G3 опухолевыми дифференцировками (88,9 и 34,5 месяца соответственно), 5-летняя выживаемость при умеренной степени дифференцировки опухоли была выше на 13,6%, а относительный риск смерти на 31% меньше чем при G3. Разработан алгоритм диагностики и лечения. Вся совокупность результатов корректно нашла своё отражение в выводах. Каждый вывод диссертации соответствует полученным автором данным и поставленным задачам.

Принципиальных замечаний к работе нет. Диссертационная работа Нургалиева Н.С. написана корректным научным языком. Все главы диссертации логично связаны между собой, а также с исходно заявленной целью и задачами исследования. Иногда в тексте встречаются опечатки и стилистические погрешности, но они не искажают сути работы и не влияют на научную ценность диссертации.

Структура автореферата полностью отражает содержание диссертации и обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций.

В целом диссертационное исследование Нургалиева Н.С. выполнено на высоком научном и методическом уровне с использованием комплекса современных статистических, клинических и морфологических методов исследования. Результаты сопровождаются подробным иллюстративным материалом и их достоверность не вызывает сомнений.

Заключение.

Таким образом, диссертация Нургалиева Нуржан Сериковича на тему: «Клинико-эпидемиологический анализ и оценка отдаленных результатов лечения пациентов с мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря» является законченным научным исследованием, содержащим новое решение актуальной проблемы – совершенствование диагностики, лечения и реабилитации больных раком мочевого пузыря, что имеет существенное значение для медицины, и в частности - для онкологии. Работа по своей актуальности, новизне и значимости полученных результатов полностью соответствует всем требованиям п. 9 "Положения о порядке присуждении учёных степеней", утверждённого постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 по диссертациям на соискание учёной степени доктора медицинских наук, а её автор Нургалиев Нуржан Серикович заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.12 - онкология.

Официальный оппонент:

доктор медицинских наук, профессор,

зав отделением онкоурологии

поликлиники Московской городской

онкологической больницы № 62

125130, Москва, Старопетровский проезд, 6

 Г.П. Колесников

Подпись Г.П.Колесникова заверяю

Начальник отдела кадров МГ ОБ-62



 Н.Ф. Тимошина

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертацию
Нургалиева Нуржан Сериковича на тему: «Клинико-эпидемиологический анализ и оценка отдаленных результатов лечения пациентов с мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря» по специальности 14.01.12 – онкология на соискание ученой степени доктора медицинских наук

Актуальность избранной темы. Рак мочевого пузыря является одной из наиболее распространенных опухолей мочеполовой системы. Уровни заболеваемости высокие в странах Западной Европы и США. Имеется географическая, этническая и половозрастная вариабельность в распространении рака мочевого пузыря. Так, заболеваемость выше у мужчин, чем у женщин, а соотношение составляет 5 к 1.

Лечение рака мочевого пузыря – это сложная задача для онкоурологов. В настоящее время стандартом радикального лечения инвазивного рака мочевого пузыря считается радикальная цистэктомия. В последние годы, несмотря на появление новых вариантов оперативного лечения, обеспечивающих удовлетворительное качество жизни пациентов, методов комбинированного и комплексного лечения больных, не отмечается заметного прогресса в улучшении отдаленных результатов. Так, после радикальной цистэктомии общая 5-летняя выживаемость (без учета стадии заболевания) составляет около 50%. Лечение рака мочевого пузыря должно быть своевременным и адекватным, в зависимости от распространенности процесса, с использованием хирургического и/или комплексного методов.

Мышечно-инвазивный рак мочевого пузыря характеризуется высокой частотой отдаленного метастазирования. Большая часть пациентов погибает вследствие диссеминации опухолевого процесса. Поэтому, ряд клиницистов предлагают использовать различные варианты предоперационной химиотерапии. Кроме того мышечно-инвазивный рак мочевого пузыря расценивается как агрессивное заболевание, сопровождающееся быстрым прогрессированием процесса, что требует своевременной диагностики и в свою очередь тоже агрессивного лечения.

Выбранная тема научного исследования весьма актуальная и затрагивает вопросы лечения больных инвазивными формами рака мочевого пузыря. Автор показал, что лечение его остается сложной и окончательно не решенной проблемой современной онкоурологии.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.

Автор достаточно корректно использует известные научные методы обоснования полученных результатов, выводов и рекомендаций. Автором изучены и критически анализируются достижения и теоретические положения других авторов по вопросам эпидемиологии, диагностики и лечения рака мочевого пузыря. Список использованной литературы содержит достаточное число наименований. Обоснованность результатов, выдвинутых соискателем, основывается на согласованности данных применения новой методики лечения и научных выводов. Так, опытным путем установлено, что инвазия опухоли, статус лимфоузлов, стадия опухоли являются важными прогностическими факторами. Близкий результат был получен и при расчете значений по выживаемости в зависимости от прогностических факторов.

Достоверность и новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации. Достоверность исследования подтверждается использованием современных статистических методов, используемых в области дескриптивной эпидемиологии, описательной статистики и соблюдением требований и положений ВОЗ, а также Международного Агентства по изучению рака. Автором также использована компьютерная программа SPSS, с вычислением доверительных интервалов, стандартных ошибок, относительного риска, и анализа выживаемости. Использованы графики кривых выживаемости (Каплан-Мейера и “forest-plot”), достоверность различий оценивалась с помощью Log-rank test (Mantel- Cox).

Новизна исследований заключается в том, что впервые на большом эпидемиологическом материале (6184 больных) установлены основные закономерности распространения рака мочевого пузыря в Республике Казахстан. Впервые оценены результаты лечения и выживаемость больных со злокачественными опухолями мочевого пузыря в зависимости от различных факторов, определен патоморфоз опухоли. Впервые в условиях республики предложены и внедрены новые методы лечения в зависимости от иммуногистохимического статуса. Впервые предложены методы усовершенствования лечения с использованием методик комплексной терапии, в том числе хирургической и мультимодальной терапии и проведена оценка выживаемости.

Полученные результаты закономерно вытекают из поставленной цели и решенных задач исследования, достоверность которых не вызывает сомнения. Достоверность выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации высокая. Выводы четкие, конкретные и соответствуют задачам исследования.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов.

Результаты диссертационной работы позволят создать объективную научную основу для определения диагностических критериев и групп повышенного риска развития рака мочевого пузыря. Изучение пространственных и временных характеристик может явиться предметом теоретических исследований, позволит создать предпосылки к выявлению возможных факторов риска в развитии опухолевого процесса.

Анализ тенденций в заболеваемости раком мочевого пузыря позволит прогнозировать и соответственно запланировать необходимые профилактические мероприятия по раннему выявлению опухоли среди определенного контингента населения.

Оценка различных вариантов мультимодальной терапии рака мочевого пузыря позволит дифференцированно подходить к выбору наиболее оптимального лечебного комплекса методов в каждом индивидуальном случае.

Результаты оценки значимости иммуногистохимических показателей в качестве прогностических факторов позволят внедрить принципы индивидуализированного подхода в выборе терапии больных раком мочевого пузыря.

Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации.

Методические рекомендации с указанием на частоту возникновения рецидивов рака мочевого пузыря в зависимости от возраста, стадии, глубины инвазии опухоли, краев резекции, степени гистологической дифференцировки и статуса регионарных лимфатических узлов способствуют выбору оптимального метода лечения, и помогают прогнозировать течение заболевания после проведенного лечения. Внедрение методов изучения лечебного патоморфоза опухоли и иммуногистохимии позволит провести адекватное и персонифицированное лечение. Все это позволит улучшить выживаемость больных раком мочевого пузыря.

Содержание диссертации, ее завершенность. Диссертационная работа состоит из введения, 8 глав, выводов, практических рекомендаций, указателя литературы. Отмечается довольно большое количество иллюстрационного материала, включающего в себя 37 таблиц и 80 рисунков. Библиография также содержит большое количество материала (333 источника русско- и англоязычной литературы).

Диссертационная работа имеет полностью завершённый вид, что отражено в заключении, обсуждении работы, конкретизации полученных результатов, что подтверждается достаточным сроком наблюдения и анализом выживаемости.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации.

Диссертационная работа Нургалиева Н.С. написана четко и корректным научным языком. Сложность в чтении отмечена при описании результатов лечения каждого метода в отдельности, когда идет сравнение результатов лечения, данных по выживаемости в зависимости от прогностических факторов. Но это показывает, с какой скрупулёзностью автор подошел к решению поставленных задач, что в свою очередь является достоинством данной работы. Все главы диссертации логично связаны между собой, а также с исходно заявленной целью и задачами исследования. Обращает внимание следующий момент. Судя по результатам проведенного исследования, автором не выявлено статистически значимых преимуществ от проведения неoadьювантной химиотерапии, и только у пациентов с локализованным процессом и умеренной степенью дифференцировки опухоли отмечался некоторый положительный эффект. Эти заключения несколько не соответствуют принятым общемировым стандартам, где неoadьювантная химиотерапия улучшает общую 5-летнюю выживаемость до 8%. Тем не менее, это самостоятельный труд, со своими обоснованными научными выводами, которые могут отличаться от других исследований. К тому же в литературе есть ряд работ, авторами которых также не было выявлено явных преимуществ от проведения неoadьювантной химиотерапии. В заключении хотелось бы подчеркнуть об отсутствии принципиальных замечаний. Структура автореферата отражает содержание диссертации и обоснованность научных положений, выполнена соответственно требованиям ВАК.

Заключение.

На основании вышеизложенных данных можно заключить, что диссертационная работа Нургалиева Нуржан Сериковича на тему «**Клинико-эпидемиологический анализ и оценка отдаленных результатов лечения пациентов с мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря**» на соискание ученой степени доктора наук является завершённой научно-квалификационной работой. В работе приводится решение научной проблемы по установлению закономерностей распространения и лечению тяжелого контингента больных раком мочевого пузыря, имеющее важное социально-экономическое значение в улучшении выживаемости, что соответствует п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней»,

утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013г. №842 (в редакции Постановления Правительства Российской Федерации от 21.04.2016г. №335), а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени доктора медицинских наук.

Официальный оппонент
доктор медицинских наук, профессор,
член-корреспондент РАН

Матвеев Всеволод Борисович

Место работы: ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина» Минздрава России.

Должность: заместитель директора по научной и инновационной работе.

Адрес: 115478, Россия, г.Москва, Каширское шоссе д.24.

Телефон: +7-499-324-11-14, mail: kanc@ronc.ru

Подпись _____

Дата _____

Подпись Матвеева В.Б. заверяю

Ученый секретарь

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина»

Минздрава России

К.М.Н



Кубасова И.Ю.

ОТЗЫВ

Официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора Токтомушева Асанбек Токтомушевича на диссертацию Нургалиева Нуржан Сериковича «Клинико-эпидемиологический анализ и оценка отдаленных результатов лечения пациентов с мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности

14.01.12 – онкология

Актуальность. Рак мочевого пузыря составляет 3-4% всех злокачественных новообразований. Среди больных впервые установленным диагнозом $\frac{1}{4}$ часть больных поступают инвазивным процессом. Контингент больных тяжелый, начало диссеминации процесса. В отношении выбора тактики лечения разноречивы.

На сегодняшний день, золотым стандартом терапии при лечении инвазивного рака мочевого пузыря является радикальная цистэктомия. Если 40 - 50 лет тому назад этот вид оперативного вмешательства являлся слишком заманчивым и рискованным, то в настоящее время, с улучшением современной анестезиологии и усовершенствованием хирургической технологии, расширились показания к лечению инвазивного рака мочевого пузыря. С применением адекватных методик деривации мочи улучшилось качество жизни больных. Не зависимо от сказанного, к сожалению, более половины больных умирают от отдаленных метастазов, которые клинически выявляются позже.

Достоверность и новизна полученных результатов

Диссертант набрал достаточное количество клинического материала (350 пациентов). Полученные информации со всех регионов Казахстана подвергнуты статистической обработке, соответственно определенных



санитарно-медицинских нормативов, трендов и других требований, и естественно, они в какой-то степени систематизированы. Учтены проблемы региона: изучен этнический состав населения, их влияние на заболеваемость. Определена выживаемость в зависимости: от гистологических параметров опухоли (TNM, G), от метода терапии. По результатам лечения проведен сравнительный анализ органосохраняющего и органосохраняющего методов лечения. Изучены онкомаркеры (Ki67, P53, bcl-2).

Реализация цели и задачи

Цель и задачи предстоявшего исследования изначально сформированы правильно. Они являются логическим завершением диссертационной работы. Статистические методы соответствуют предъявлению требования современным международным стандартам. Литературные источники по тематике охватывают все проблемы касающихся рака мочевого пузыря.

Научная новизна.

Органы здравоохранения Казахстана впервые вооружены определенными новыми собственными научными данными по лечению инвазивного рака мочевого пузыря. На основании новых полученных данных исследований дополнены санитарно-медицинские нормативные документы здравоохранения страны, что благоприятно влияет онкоурологической службе здравоохранения республики. Составлен алгоритм тактики лечения зависимостью от прогностических факторов биологии опухоли и различных клинических ситуаций. В данной исследовательской работе итоги лечения МИРМП примерно такие же, как среднестатистические результаты других аналогичных исследований в этом направлении, но заслуги автора и новизна работы заключается в том, что применены современные агрессивные и не агрессивные методы лечения и их результаты раскрыты в полном формате. Здесь эпидемиология болезни и динамическая статистика населения не остались на стороне.

Практическая значимость

Данные аналитических и дескриптивных эпидемиологических исследований РМП в Казахстане является путеводным направлением для молодых ученых. Получены новые данные в распространенности патологии в регионах. На основании клинических данных выработаны тактика лечения соответственно каждому виду лечения. В диагностической процедуре включен набор современных иммуногистохимических исследований. Для этой цели использованы онкомаркеры: Ki67, p53 и BCL-2. Это потенцирует важность проделанной работы.

Личное участие диссертанта

Он целиком и полностью выполнил все необходимое, что требуется диссертационной работе: выезжал по регионам для сбора материалов диссертации и внедрил методики цистэктомии в отдаленных онкологических диспансерах, демонстрировал «мастер класс». Возглавлял группы экспертов по составлению протоколов лечения больных. Базовым материалом для этого служили результаты диссертационного материала. Прекрасно освоил современный пакет статистических расчетов. Для клинициста это прогресс.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Выводы и рекомендации для практического здравоохранения в диссертационной работе Нургалиева Н.С. обоснованы и достоверны. Выносимые положения на защиту автором имеют также важное научно-практическое значение.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Значимость полученных результатов для практического здравоохранения определяется внедрением в клиническую практику

комплексных методов лечения. Личный рациональный подход к исследованию свидетельствует наличие трех инновационных патентов. В дальнейшем, проблемы рака мочевого пузыря, в целом по стране, будет нивелироваться и систематизироваться на основании результатов диссертационной работы.

Внедрение результатов исследования

Результаты данного исследования внедрены в практическую работу КазНИИОР, Западно-Казахстанского, Восточно-Казахстанского и Южно-Казахстанского областных онкодиспансеров и Алматинского областного онкологического диспансера.

Оценка содержания диссертации, ее завершенность

Докторская диссертация Нургалиева Н.С. изложена на 286 страницах компьютерного набора. По теме диссертации опубликовано 45 научных работ. Работа написана на русском языке. Настоящая научная работа оформлена в традиционном порядке: введения, обзора литературных источников, 8 глав собственных исследований, заключения, выводов практических рекомендаций и списка литературных источников.

Во введении отражена актуальность темы диссертации, представлены цель и задачи, научная новизна, практическая значимость и основные положения диссертации, выносимые на защиту.

В первой главе «Обзор литературы» подробно отражены основные аспекты заболеваемости и современное состояние проблемы рака мочевого пузыря. Данные литературы позволили всеобъемлюще обосновать актуальность заболевания. В подразделе 1.2., автор подробно остановился на предполагаемые факторы риска как: генетическая, этническая принадлежности. Далее курение, профессиональные, диетические факторы и ятрогенные или медицинские вредности. Анализирует современные

возможности лечения. Тем не менее, нет критических воззрений на отдельные работы, поскольку мнения диссертанта, как неплохого клинициста-хирурга было бы интересным. Нет захватывающих клинических наблюдений с иллюстрацией, которые интересовали бы читателя.

Во второй главе «Материалы и методы исследования» дана общая характеристика клинического материала, описания методов исследования и способов диагностики. В этом разделе почему-то не отражено качество жизни пациентов, перенесших столь тяжелое оперативное вмешательство как цистэктомия. Считаю, что когда речь идет о некоторых видах деривации мочи, особенно после способов операции Штюдера и Хаутмана, качество жизни пациентов должно учитываться.

В третьей главе «Эпидемиология и этнические особенности распространения заболеваемости» отражено очень сдержанно. К сожалению, у нас в Кыргызстане этот вопрос изучен тоже не достаточно. Думаю, Казахстан довольно крупная страна, здесь кроме аналитического подхода в изучении эпидемиологии дескриптивный анализ проблемы не помешал бы. Возможность в этом есть.

Четвёртая глава диссертации называется: «Оказание онкологической помощи больным раком мочевого пузыря». В такой стране как Казахстане, а именно в его столице Алматы, имеется двадцати пяти коечное отделение, где размещены онкоурологические больные. Считается единственным специализированным отделением по республике, где контролируется все вопросы касающейся онкоурологической службы здравоохранения. Для этого это недостаточно. Причем ежегодно регистрируется 600 новых случаев РМП. Мне кажется в дальнейшем, решение вопроса остается за диссертантом как квалифицированного ученого.

В пятой главе подробно изложены результаты лечения, перенесшей цистэктомии с различными вариантами комплексной терапии. Показаны

алгоритм применения различных лечебных методик в зависимости от клинической ситуации. Разделены на 7 видов альтернативных методов лечения инвазивного рака мочевого пузыря в этой схеме. Это «богатый» выбор.

Седьмая и восьмая глава диссертации тоже посвящены результатам цистэктомии с учетом прогностических факторов опухолевого процесса и метода терапии. Параметры биологии опухоли верифицированы. Оценены влияния этих факторов на течение болезни. Этот раздел весьма привлекательный и серьезной раздел в плане выбора методики лечения.

В заключении приводится обсуждение полученных результатов исследования.

По теме диссертационной работы отражено 45 научных работ. Получено 3 инновационных патента.

В автореферате отражены все разделы и положения диссертации. Принципиальных замечаний нет.

Заключение

Диссертационная работа к.м.н. Нургалиева Нуржан Сериковича «Клинико-эпидемиологический анализ и оценка отдаленных результатов лечения пациентов с мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря» по специальности 14.01.12 – онкология, является законченной научной квалификационной работой. В ней содержатся новые подходы решения актуальной научно-практической задачи, совершенствования комплексной и комбинированного методов лечения непредсказуемого течения инвазивного рака мочевого пузыря. В итоге, диссертант изменил концепцию лечения инвазивного рака мочевого пузыря в республике и естественно диссертант заслуживает искомой степени доктора медицинских наук.

По актуальности и значимости полученных результатов, а также их достоверности настоящей работы, полностью соответствует пункту 9 работы: «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 года № 842 по диссертациям на соискания ученой степени доктора медицинских наук, а ее автор Нургалиев Н.С. достоин присуждения искомой степени по специальности 14.01.12. - онкология.

Отзыв обсужден (05.09.2018 г.) на специальном заседании в отделении онкологической урологии Национального центра онкологии и гематологии Республики Кыргызстан. Участвовали врачи, аспиранты и научные сотрудники Центра.

Заведующий онкоурологическим отделением Национального центра онкологии и гематологии Республики Кыргызстан д.м.н., ведущий научный сотрудник, профессор А.Т. Токтомушев.

Подпись д.м.н., профессора А.Т. Токтомушева

заверяю



О т з ы в

на автореферат Нургалиева Н.С. на соискание ученой степени доктора медицинских наук на тему «Клинико-эпидемиологический анализ и оценка отдаленных результатов лечения пациентов с мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря», по специальности 14.01.12- онкология

В структуре онкоурологических заболеваний рак мочевого пузыря вышел в России на второе место, составляя 40% и почти сравнявшись с раком предстательной железы. Прирост заболеваемости в 2016 г. по сравнению с 2006 г. составил почти 50%. Летальность в течение первого года с момента установления диагноза по данным Чиссова В.И. составляет 23,1%. Но, такое положение дел встречается не везде, т.к. имеется географическая вариабельность. Частота, по данным статистики зависит также и от уровня здравоохранения в каждом конкретно взятом регионе страны. Среди впервые выявленных случаев злокачественных опухолей мочевого пузыря чаще всего встречается поверхностные формы переходноклеточного рака и несколько реже - инвазивный. Безусловно, наиболее важной специфической чертой переходноклеточного рака мочевого пузыря является зависимость клинического течения, прогноза и лечебной тактики от инвазии опухоли в мышечный слой. Поэтому разделение новообразований мочевого пузыря на две группы — поверхностные и мышечно-инвазивные — имеет принципиальное значение.

Считается, что поверхностные опухоли мочевого пузыря характеризуются наиболее благоприятным прогнозом и не требуют выполнения обширных хирургических вмешательств. Однако, как показывает практика, течение рака мочевого пузыря чрезвычайно вариабельно и часто непредсказуемо, особенно при инвазивных формах. Учитывая количество рецидивов от 40 до 80-90%, а также высокий риск прогрессии, актуальным остаётся поиск методов, улучшающих



результаты лечения больных инвазивным раком мочевого пузыря с наличием не благоприятных факторов прогноза.

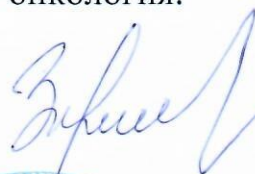
Поэтому цель автором была выбрана верно. Задачи исследования были четко поставлены и выполнены. Научно-практическая значимость данной работы очень высокая и заключается в решении многих аспектов эпидемиологии и лечения рака мочевого пузыря в Республике Казахстан.

Использованные методы исследования современные и новые, в том числе иммуногистохимические, морфологические, которые выявили прогностическую значимость изучаемых маркеров, влияющих на результаты лечения и выживаемость.

Выводы научного исследования последовательно вытекают из поставленной цели и задач работы. Выводы четкие, обоснованные и имеют практическое значение. Результаты работы могут быть использованы в практике лечебных учреждений не только в Казахстане, но и в других странах.

Таким образом, на основании высокой научно-практической значимости научного исследования Нургалиева Н.С. считаю, что автореферат соответствует всем требованиям ВАК РФ, предъявляемым к докторским диссертациям, а соискатель достоин присвоения ученой степени доктор медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология.

Проректор по научно-исследовательской
и клинической работе, заведующий кафедрой
урологии ФГБОУ ВО «Уральский государственный
медицинский университет» Минздрава России
д.м.н., доцент



А.В.Зырянов

Адрес: 620028, Свердловская область,
г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3
E-mail: zav1965@mail.ru
Тел.: +7(343) 214-86-67



Подпись А.В.Зырянова удостоверяю
Начальник Управления кадров
ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России



В.Д.Петренюк

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Нургалиева Нуржан Сериковича на тему: «Клинико-эпидемиологический анализ и оценка отдаленных результатов лечения пациентов с мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря» по специальности 14.01.12- онкология на соискание ученой степени доктора медицинских наук

В любой научной работе в первую очередь должны быть использованы, статистические данные, т.е. эпидемиологические особенности, чтобы знать у кого, где и насколько поражается население определенными видами опухолей. Поэтому автор изучил эпидемиологические особенности рака мочевого пузыря в Республике Казахстан.

Общеизвестно, что после установления диагноза рак мочевого пузыря, лечение нужно начать как можно быстрее, а главное убедиться, что выбранная стратегия лечения будет наиболее эффективна и атравматична. Онкологию всегда лучше лечить на начальной стадии, тогда положительный прогноз в разы выше и вероятность рецидива значительно снижается. Выбор тактики лечения будет прямо зависеть от выявленной стадии рака. Помимо этого, обязательно учитываются индивидуальные особенности - возраст пациента, ранее перенесенные болезни и общее самочувствие на момент начала терапии. Среди основных методик борьбы с раком выделяют: хирургию, лучевую терапию и химиотерапию. Помимо этого, вне зависимости от стадии онкологии, каждому пациенту назначается иммунотерапия, которая состоит в приеме лекарств повышающие иммунитет.

Нургалиев Н.С. показал себя зрелым специалистом в области онкоурологии и достаточно корректно использовал мировые достижения в области статистики, диагностики и лечения рака мочевого пузыря. Список использованной литературы содержит достаточное число наименований. Для анализа результатов исследования по лечению применена методика мультимодальной терапии, позволяющая выявить общие закономерности рецидивирования, метастазирования и контроля над болезнью. Обоснованность результатов, выдвинутых соискателем, основывается на согласованности данных применения различных методов лечения мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря и научных выводов.

Научная новизна исследований высокая и заключается в том, что впервые на большом эпидемиологическом материале (более 6100 больных) установлены основные закономерности распространения рака мочевого пузыря в Республике Казахстан. Впервые оценены результаты лечения и выживаемость больных со злокачественными опухолями мочевого пузыря в зависимости от различных

Автор также предлагает практические рекомендации, которые предназначены для врачей онкологов, урологов и химиотерапевтов. Рекомендации с указанием на частоту возникновения рецидивов рака мочевого пузыря в зависимости от возраста, стадии, глубины инвазии опухоли, краев резекции, степени гистологической дифференцировки и статуса регионарных лимфатических узлов способствуют выбору оптимального метода лечения и определения прогноза данного заболевания.

Замечаний по написанию автореферата нет, полностью поддерживаю эту работу, так как она имеет важное научно-практическое значение.

Kaner

Тел.: +7 (391) 228-08-76, e-mail: rector@krasgmu.ru



УДОСТОВЕРЯЮ:
 _____ управления кадров:

 (расшифровка подписи)
 «31» 07 2018г.

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Нургалиева Нуржана Сериковича «Клинико-эпидемиологический анализ и оценка отдаленных результатов лечения пациентов с мышечно- инвазивным раком мочевого пузыря» на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности онкология

Несмотря на то, что заболеваемость раком мочевого пузыря составляет 3% от всех впервые выявляемых злокачественных новообразований, опухоли данной локализации являются весьма актуальной проблемой современной урологии. Подавляющее большинство опухолей мочевого пузыря выявляются без признаков инвазии в мышечный слой. Тем не менее, до 30% поверхностных форм рака мочевого пузыря может прогрессировать в мышечно-инвазивную форму.

Актуальность проблемы мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря обусловлена достаточно агрессивным течением заболевания с низкой раково-специфической выживаемостью. Успех лечебных мероприятий при данном заболевании зависит от выбора лечебной тактики, базирующейся на определении диагностических критериев и групп риска.

Следует отметить, что до конца неизученными остаются вопросы сравнения отдаленных результатов применения органоуносящих и органосохранных методик лечения. Не выработано четких критериев использования мультимодальных подходов при лечении рака мочевого пузыря. Проведение подобных обсервационных исследований, в свою очередь, может помочь в формировании дальнейшей стратегии лечения и поиска новых эффективных схем и способов терапии пациентов с мышечно-инвазивной формой заболевания.

Работа Нургалиева Н.С. выполнена на большом количестве материала. В ретроспективном исследовании изучены основные



эпидемиологические показатели рака мочевого пузыря, проведена оценка этнических и географических особенностей данного заболевания. Оценены и сравнены между собой отдаленные результаты органосохранного и органоуносящего лечения в зависимости от определенных прогностических факторов и групп риска, сформулированы практические рекомендации по выбору тактики лечения при анализе группы пациентов, численностью 345 человек.

Установлено, что за 10-летний период в Республике Казахстан отмечена тенденция к снижению заболеваемости раком мочевого пузыря, при этом выживаемость пациентов с установленным диагнозом увеличилась. В работе выявлена этническая вариабельность при раке мочевого пузыря, так, уровень заболеваемости раком мочевого пузыря среди русского населения оказался выше в сравнении с коренными жителями (почти в 8 раз).

Статистически определены оптимальные методы лечения мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря. Проведен анализ эффективности возможных методов лечения и их сочетания, определены значимые прогностические факторы риска. Доказана эффективность мультимодального подхода. Так, неoadъювантная полихимиотерапия в сочетании с радикальной цистэктомией, является наиболее подходящей лечебной тактикой при мышечно-инвазивном раке мочевого пузыря. При этом, схожие результаты выявлены в группе пациентов с проведенным органосохранным лечением, при условии строгого выполнения протокола обследования.

Несомненное практическое значение имеет определение иммуногистохимических маркеров, что позволило выявить критерии, влияющие на прогноз выживаемости.

Выводы автора убедительны и обоснованы, непосредственно вытекают из существа работы и соответствуют цели и задачам

диссертации. Следует отметить грамотность и простоту изложения, четкость формулировок. Замечаний по оформлению и содержанию автореферата нет.

Считаю, что диссертационная работа Н.С. Нургалиева полностью соответствует высоким требованиям, предъявляемым к диссертационным исследованиям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук.

Заместитель директора по научной работе
Республиканского научно-практического центра
онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова
доктор медицинских наук, профессор,
член-корреспондент Национальной
академии наук Беларуси



С.А. Красный

Подпись
удостоверяю



О т з ы в

на автореферат Нургалиева Н.С. на соискание ученой степени доктора медицинских наук на тему «Клинико-эпидемиологический анализ и оценка отдаленных результатов лечения пациентов с мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря», по специальности 14.01.12- онкология

В процессе борьбы со злокачественными новообразованиями мочевого пузыря используются методы, направленные как на устранение первичной проблемы заболевания, так и на предупреждение рецидивов рака, благодаря высококвалифицированным специалистам, широкому спектру диагностических и лечебных манипуляций. Дифференциальный подход к больным с раком мочевого пузыря и комплексное решение онкологической проблемы обеспечивает успех даже на поздних стадиях развития новообразования. Все эти вопросы автор поднимает в своей диссертационной работе.

В лечении онкологических заболеваний урологического направления важным этапом является своевременная постановка диагноза и наличие достоверных результатов обследования. Классификация раковых образований по системе TNM базируется на результатах инструментальных и гистологических исследований, которые визуализируют опухоль, определяют ее размеры, глубину прорастания и строение атипических клеток.

Автор рассматривает вопросы диагностики и лечения рака мочевого пузыря, когда опухоль уже переходит на мышечный слой. Если задета только мышечная оболочка, и в том случае, если рак пока не перешел на лимфатическую систему, можно говорить о локализованном процессе. В этом случае своевременно проведенное лечение будет эффективным и имеет место благоприятный прогноз. Выход опухоли за пределы органа с поражением около пузырной клетчатки или близлежащих структур говорит о местно-распространенном процессе. Прогноз в данной ситуации хуже и требует тщательного комплексного подхода. Наличие метастазов, к сожалению, подразумевает проведение паллиативного лечения и неблагоприятный исход.

Автор также рассматривает важные эпидемиологические аспекты, которые обязательно должны быть учтены при любом научном исследовании. При этом автором выявлены определенные закономерности распространения опухоли в Казахстане, в частности региональные,



этнические и половозрастные. В своей работе автором приведена дескриптивная характеристика заболеваемости раком мочевого пузыря в нашей республике за 10-летний период, показана зависимость от этнического состава, по возрастной характеристика заболеваемости. Заболевание в общей популяции не входит в десятку часто встречающихся онкопатологий. Тем не менее, если взять в отдельности половую принадлежность, то у мужчин рак мочевого пузыря занимает 10 ранговое место. Повозрастная характеристика показывает, что пик заболеваемости приходится на возраст 70 лет и старше, а у людей старше 65 лет риск заболеваемости в 10 раз выше, чем у людей молодого и среднего возраста (40-60 лет). Таким образом, заболеванию чаще подвержены лица пенсионного возраста, т.е. социально уязвимые слои населения и в этой связи данная работа, направленная на «раскрытие» этого заболевания и методов её лечения, имеет социальную значимость.

По автореферату видно, что автор опубликовал большое количество статей и тезисов, выступал с многочисленными докладами на различных конференциях, в том числе и международного уровня, что значительно повышает качество представленного материала и результаты исследования.

Выводы научного исследования последовательно вытекают закономерно из поставленной цели и задач работы. Имеется ряд патентов и изобретений, которые отражают сущность работы и рекомендованы в практику.

Таким образом, на основании достаточно высокой научно-практической значимости научного исследования Нургалиева Н.С., актуальности работы по решению крупной проблемы в онкоурологии, считаю, что автореферат соответствует всем требованиям ВАК РФ, предъявляемым к докторским диссертациям, а соискатель достоин присвоения ученой степени доктор медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология.

Заведующий кафедрой
Урологии и андрологии КазМУНО,
д.м.н., профессор

Шалекенов Б.У.

