

## ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Рыбаковой Маргариты Григорьевны на диссертационную работу Османова Юсифа Ислам оглы «Патологическая анатомия и молекулярный профиль редких форм почечно-клеточных карцином и уротелиального рака лоханки», представленную к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.03.02. – патологическая анатомия.

### **Актуальность темы**

В диссертационном исследовании Османова Юсифа Ислам оглы поставлена основная цель – изучить гистологические особенности редких форм почечно-клеточной карциномы и уротелиального рака лоханки и разработать диагностические критерии новообразований.

Среди почечных злокачественных новообразований почечно-клеточные раки доминируют, и о светлоклеточном варианте и его особенностях имеется достаточное количество исследований. Однако с каждым годом встречаемость этих новообразований увеличивается и вместе с этим возрастает количество редких гистологических форм, диагностика которых требует более расширенного современного методического подхода. В то же время информационное поле иммунофенотипических, электронно-микроскопических и молекулярных профилей таких редких опухолей, как гибридная онкоцитарная/хромофонная карцинома, почечно-клеточная карцинома с лейомиоматозной стромой, фолликулярная карцинома, эозинофильная солидно-кистозная почечно-клеточная карцинома и другие редкие формы достаточно узкое. Особенно это касается уротелиальной карциномы лоханки, которая схожа по гистологическим параметрам с другими локализациями, однако ее морфологические формы определяют клинику, лечебную тактику и прогноз. А учитывая еще и агрессивность течения, полноценная диагностика является важным условием прогнозирования течения заболевания.

Вполне понятно, что для разработки нового подхода к различным формам почечно-клеточного рака необходима комплексная современная оценка иммунофенотипических, молекулярно-биологических и других свойств злокачественных опухолей. Все вышеизложенное позволяет поставленную диссертантом цель оценить как **актуальную**.

Какие же задачи автор диссертации считает наиболее перспективными для реализации поставленной цели. Прежде всего, следует обратиться к материалам и методам. Чтобы получить достоверные результаты, необходим большой объем материала, т.к. речь идет о редких образованиях. Автор сумел это сделать. Далее необходимо применить такие методы морфологического исследования, которые бы позволили выделить наиболее информативные, стабильно выявляемые иммунофенотипические, ультраструктурные и молекулярные критерии новообразований почки, чтобы они имели критерии научной новизны. И в работе эти положения также отражены.

### **Научная новизна и значимость для науки и практики полученных результатов.**

Использованный большой гистологический материал злокачественных образований почки позволил с большой достоверностью дифференцировать различные морфологические варианты опухолей. Это достигнуто благодаря комплексному подходу к получению наиболее информативных критериев, позволяющих учитывать иммунофенотипические, ультраструктурные и молекулярно-биологические критерии. Автором использована огромная панель антител для верификации гистологических вариантов почечно-клеточных карцином и уротелиального рака лоханки. Важно отметить и тот факт, что оценка экспрессии различных маркеров осуществлялась полуколичественным методом. Поэтому установление гистогенеза мультилокуллярной кистозной опухоли с низким потенциалом злокачествления светлоклеточного папиллярного транслокационного, муцинозного, тубулярного и веретеноклеточного,

тубулокистозного варианта почечно-клеточного рака, медуллярной карциномы и почечно-клеточной карциномы, ассоциированной с приобретенной болезнью почек вполне можно отнести к научной новизне исследования. Полученные результаты по уротелиальной карциноме лоханки наравне с данными по редким злокачественным новообразованиям почки расширяют и современные представления о молекулярном патогенезе. Тот факт, что в исследовании показаны характерные иммунофенотипические, ультраструктурные и молекулярно-биологические признаки каждого гистологического варианта изучаемых новообразований, дает возможность провести клинико-морфологические параллели и с большой достоверностью использовать эти результаты для прогнозирования, оценки риска в лечении карцином почки.

Получены принципиально новые сведения о связи экспрессии маркеров стволовости с клинико-морфологическими параметрами почечно-клеточных карцином и уротелиального рака лоханки, что позволит более обосновано подходить к оценке риска лечения и прогнозирования карцином почки.

### **Степень обоснованности и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций**

Результаты диссертационного исследования Османова Юсифа Ислам оглы, выполненного на высоком методическом уровне, научно обоснованы. Большой объем представленного материала, адекватный современный подход к методической составляющей, использование в оценке полуколичественного анализа оценки экспрессии различных маркеров и тщательная статистическая обработка позволяют высоко оценить достоверность рецензируемой работы. Полученные данные в целом сопоставимы с результатами международных исследований и согласуются с отечественными и зарубежными публикациями по данной проблеме.

Выводы диссертации соответствуют задачам исследования, объективны, корректны и целиком вытекают из ее содержания.

Особо следует остановиться на достоинствах практических рекомендаций. Их 9 и они представлены в тексте и дифференциально-диагностических таблицах, которые в полной мере позволяют патологоанатому использовать их на практике.

Целесообразно было бы выделить определенные гистологические формы, при диагностике которых решающая роль принадлежит молекулярно-генетическим методам.

Положительным является факт признания приоритетного гистологического исследования, являющегося основой для использования иммуногистохимических и молекулярно-биологических методов.

В целом заканчивая обзор представленных данных к защите, учитывая морфологическое разнообразие почечно-клеточных раков, следует поддержать создание референсных центров, где есть возможность наиболее объективной диагностики.

С практической точки зрения, результаты исследования могут послужить фундаментом для индивидуализированного подхода к ведению пациентов с карциномами почки на основании особенностей клинико-морфологических и молекулярно-генетических проявлений гистологических вариантов опухоли.

### **Объем и структура диссертации**

Работа построена по традиционному плану, изложена на 464 страницах машинописного текста, проиллюстрирована 211 рисунками и 103 таблицами. Библиография включает в себя 469 источников, из которых 30% давностью менее 5 лет (с 2015 года), и содержит 44 источников на русском языке, и 425 на английском языке.

В «Введении» автор формулирует цели и задачи исследования, научную новизну, теоретическую и практическую значимость, основные положения, выносимые на защиту, а так же обосновывает актуальность темы исследования.

В главе «Обзор литературы» диссидентом суммируются современные представления о морфологических, молекулярно-генетических аспектах и патогенезе гистологических вариантов почечно-клеточной карциномы и уротелиального рака мочевыделительной системы. Особое внимание уделено редким гистологическим формам и субвариантам карцином почки, в том числе не входящих в последнюю Международную гистологическую классификацию опухолей почки. В главе дан обзор описанных случаев с перечислением опухолей имитирующих их на светооптическом уровне и анализируются результаты ультраструктурного анализа и исследований экспрессии иммуногистохимических и молекулярных маркеров в этих новообразованиях. Таким образом, обзор литературы представляет собой анализ проведенных исследований по теме диссертации. Данная аналитическая оценка имеющихся сведений, их недостаточности и вытекающая необходимость проведения работы, представленной к защите.

В главе «Материал и методы» приведены данные о количестве пациентов, их распределение по группам, описание методов гистологического, гистохимического, иммуногистохимического, электронно-микроскопического и FISH-исследований. Приведены методы полукачественного анализа экспрессии исследованных маркеров, а также методов статистической обработки полученных результатов.

Глава «Результаты собственных исследований» состоит из нескольких подразделов, в которых подробно отражена гистологическая картина и иммунофенотип опухолей паренхимы почки со светлой и эозинофильной цитоплазмой (распределение опухолей в подгруппах зависимости от морфоиммуногистохимической характеристики); морфоиммуногистохимическая характеристика саркоматоидных почечных карцином почки и распределение их в зависимости от канцероматозного компонента. Большой акцент сделан на установление критериев для дифференциальной диагностики с мезенхимальными опухолями почки. Также дана сравнительная оценка выраженности экспрессии

диагностических и прогностических маркеров в карциноматозном и саркоматоидном компонентах. Достаточно подробно описаны ультраструктурные особенности и приведены данные FISH-исследований почечно-клеточных карцином (273 и 195 случаев соответственно). Результатам экспрессии маркеров стволовых клеток в почечно-клеточных карциномах (оценка взаимосвязи между экспрессией маркеров стволовости и клинико-морфологическими параметрами почечно-клеточной карциномы) посвящен отдельный подраздел.

Гистологическая картина и иммунофенотип уротелиальных карцином почечной лоханки, связанная с распределением опухолей в подгруппах зависимости от морфоиммуногистохимической характеристики отражена в сравнении новообразования мочевого пузыря. Распределению уротелиальных карцином в молекулярных подгруппах зависимости от иммунопрофиля на основании классификации, приведенной в «Атласе ракового генома», и сопоставлению с гистологическими вариантами уротелиальной карциномы с молекулярными ее подтипами также отведен отдельный подраздел. И, наконец, в последнем подразделе анализируется особенности экспрессии маркеров стволовых клеток в уротелиальных карциномах – оценка взаимосвязи между экспрессией маркеров стволовости, клинико-морфологическими параметрами и молекулярными подтипами уротелиальной карциномы. Следует отметить, что в конце каждого подраздела автор четко дает краткое заключение по результатам исследования.

В главе «Результаты собственных исследований» дана глубокая с логической последовательностью оценка полученных данных, которые сопоставлены с литературными источниками.

Выводы и практические рекомендации соответствуют поставленной цели и задачам исследования. Автореферат полностью отражает содержание диссертационной работы. Диссертация и автореферат выполнены в соответствии с требованиями ВАК РФ ГОСТ Р.7.0.11-2011.

## **Полнота изложения материалов диссертации в опубликованных работах.**

По материалам диссертации опубликовано 21 научная работа, из них 14 – оригинальные статьи в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК при Минобрнауки Российской Федерации для публикации основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата и доктора наук, из которых 5 статей – в изданиях, индексируемых международной системой цитирования Scopus.

Принципиальных замечаний по существу и оформлению работы нет. Тем не менее есть ряд дискуссионных вопросов.

1. В задаче №4 автор ставит разработку и выделение наиболее информативных морфологических критериев гистологических вариантов почечно-клеточного рака. В своем исследовании автор использовал более 70 моноклональных антител и в приложении приведены информативные дифференциально диагностические критерии. Целесообразно было бы разделить рекомендуемые антитела на первичные и дополнительные.

2. Насколько сопоставимы ядерная градация хромофобного рака по Paner (2010) с ядерной градацией Furman светлоклеточных раков.

3. Одним из методов исследования была электронная микроскопия. В выводе 9 отмечены электронно-микроскопические признаки мультилокулярной кистозной опухоли и др. Эти признаки можно/нужно использовать в диагностике или это чисто научное обоснование гистогенеза опухолей – соответствия клеткам петли Генле.

4. Какие из множества исследованных опухолей почки для окончательного диагноза требуют молекулярно-генетического исследования.

## **Заключение**

Диссертационная работа Османова Ю.И. на тему «Патологическая анатомия и молекулярный профиль редких форм почечно-клеточных карцином и уротелиального рака лоханки», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.03.02 –

«патологическая анатомия», является самостоятельным законченным научно-квалификационным трудом, в котором содержится решение актуальной научной проблемы – определения новых нозологических единиц и гистологических субвариантов рака почки, и молекулярных факторов значимых в патогенезе различных форм карцином почки с разработкой алгоритма диагностики этих опухолей, что имеет существенное значение для науки и практики.

По актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов и обоснованности выводов диссертационная работа Османова Юсифа Ислам оглы соответствует требованиям п.15 Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом ректора от 31.01.2020 года № 0094/Р, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук, а ее автор заслуживает присуждения учёной степени доктора медицинских наук по специальности 14.03.02 – патологическая анатомия.

Официальный оппонент:  
заведующая кафедрой патологической анатомии  
ФГБУ ВО ПСПбГМУ им.И.П.Павлова  
Минздрава России  
доктор медицинских наук  
(14.03.02-патологическая анатомия),  
профессор

Рыбакова Маргарита Григорьевна



Согласна на сбор, обработку и хранение персональных данных

*М.Г.Рыбакова* М.Г.Рыбакова

Подпись доктора медицинских наук, профессора М.Г. Рыбаковой  
удостоверяю

Ученый секретарь ФГБУ ВО ПСПБГМУ им.И.П.Павлова  
Минздрава России  
д.м.н., профессор



Беженар Виталий Федорович

«29» января 2021

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный  
медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства  
здравоохранения Российской Федерации. ФГБУ ВО ПСПБГМУ  
им.И.П.Павлова Минздрава России.

Адрес: 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д.6-8

Телефон: +7(812)338-78-95

Email: info@1spbgmu.ru