

## УТВЕРЖДАЮ

Проректор по научной работе  
и общественным связям

ФГАОУ ВО Первый МГМУ

им. И.М.Сеченова Минздрава России

(Сеченовский университет)

кандидат медицинских наук, доцент

Д.В. Бутнару

« 02 » 09 2020 года



## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

**ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России  
(Сеченовский университет)**

на основании решения заседания кафедры патологической анатомии имени академика А.И. Струкова Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского

Диссертация «Патологическая анатомия и молекулярный профиль редких форм почечно-клеточных карцином и уротелиального рака лоханки» выполнена на кафедре патологической анатомии имени академика А.И. Струкова Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет).

Османов Юсиф Ислам оглы, 1975 года рождения, гражданин РФ, окончил Азербайджанский Государственный Медицинский Университет в 1998 году по специальности «Лечебное дело».

В 2009 г. в диссертационном совете (от 20.03.2009 г., №40) созданном на базе Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова, защитил диссертацию на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.02- Патологическая анатомия на тему «Синовиальная саркома: иммуногисто-химические критерии, дифференциальная диагностика».

В период подготовки диссертации являлся соискателем ученой степени доктора медицинских наук, доцентом кафедры патологической анатомии имени академика А.И. Струкова Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет).

В настоящее время работает заведующий отделением патологической анатомии с цитологической лабораторией в ЧУЗ ЦКБ «РЖД-Медицина».

**Научный консультант** - Коган Евгения Алтаровна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой патологической анатомии имени академика И.М. Струкова Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Тема диссертационного исследования была утверждена в редакции «Патологическая анатомия и молекулярный профиль редких форм почечно-клеточных карцином и уротелиального рака лоханки» на заседании Ученого совета Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), протокол № 1 от 25 января 2016 г.

Текст диссертации был проверен в системе «Антиплагиат» и не содержит заимствованного материала без ссылки на авторов.

По итогам обсуждения диссертационного исследования «Патологическая анатомия и молекулярный профиль редких форм почечно-клеточных карцином и уротелиального рака лоханки» на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.03.02 – Патологическая анатомия принято следующее заключение:

#### **Оценка выполненной соискателем работы**

Выполненная работа представляет собой законченную, самостоятельную научно-квалификационную работу. Полученные данные существенно расширяют наши представления о молекулярном патогенезе карцином почки, играют неопределимую роль в усовершенствовании дифференциальной диаг-

ностики и способствуют улучшению качества прогнозирования, выбора тактики лечения карцином почки;

### **Актуальность темы диссертационного исследования**

В структуре онкологической заболеваемости почечно-клеточная карцинома (ПКК) составляет примерно 3 % всех эпителиальных новообразований во всех возрастных группах и 90 % опухолей почки у взрослых. Встречаемость ПКК возрастает на 2,5% каждый год, а индивидуальный риск составляет 0,8 – 1,4 % в зависимости от пола и различных факторов риска. В настоящее время принято выделять три основных гистологических варианта ПКК. Среди них наиболее часто встречается светлоклеточный почечно-клеточный вариант опухоли, составляющий около 70-80 % наблюдений. По частоте встречаемости (10 – 15%) следующую позицию занимает папиллярная ПКК. Гораздо реже встречается (4-5%) хромофобный тип опухоли. Помимо основных типов, менее 1 % случаев составляют редкие гистологические варианты ПКК. Между тем на фоне появления современных критериев дифференциальной диагностики классификация ПКК продолжает расширяться. Так, в последние годы в литературе разными авторами обсуждаются новые, очень редкие гистологические варианты ПКК–гибридная онкоцитарная/хромофобная опухоль, ПКК с лейомиоматозной стромой, фолликулярная карцинома почки, эозинофильная солидно-кистозная ПКК, папиллярная ПКК с онкоцитарной дифференцировкой, бифазная альвеолярная плоскоклеточная карцинома, уртинподобная и солидная ПКК, не соответствующие гистологическим критериям известных вариантов ПКК. Следует подчеркнуть, что как дополнительные методы, иммуногистохимическое, электронно-микроскопическое и молекулярно-генетическое исследования играют важную роль в диагностике ПКК. Между тем, несмотря на детальное описание иммунофенотипических, электронно-микроскопических и молекулярных характеристик основных гистологических вариантов, ультраструктура,

иммуногистохимический и молекулярный профили редких форм ПКК недостаточно изучены и требуют дальнейшего исследования.

Уротелиальная карцинома (УК) чашечно-лоханочной системы составляет 5-10 % от всех случаев УК мочевыделительного тракта. Наиболее важной чертой УК является зависимость клинического течения, прогноза и лечебной тактики от наличия или отсутствия инвазивного компонента и, следовательно, разделение УК лоханки на 2 группы: поверхностные и мышечно-инвазивные имеет принципиальное значение. Гистологическая классификация уротелиальных опухолей мочевыделительной системы, начиная с 1973 несколько раз менялась, особенно это коснулось рубрики неинвазивных уротелиальных новообразований папиллярного строения. В последней Международной гистологической классификации (ВОЗ, 2016 г) неинвазивные сосочковые переходноклеточные новообразования разделены на папиллому, папиллярную уротелиальную опухоль с низким потенциалом малигнизации (PUNLMP) и папиллярные карциномы с низкой и высокой степенями клеточной анаплазии. Принято считать, что в отличие от мышечно-инвазивных форм, поверхностные УК характеризуются наиболее благоприятным прогнозом и требуют выполнения менее обширных хирургических вмешательств. Тем не менее, среди поверхностных и мышечно-инвазивных УК из этого правила бывают исключения, связанные с чрезвычайно вариабельным и часто непредсказуемым клиническим течением. Несмотря на низкий показатель заболеваемости по сравнению с мочевым пузырем, УК почечной лоханки отличается наиболее агрессивным клиническим течением и худшим прогнозом. В первую очередь это связано с клинико-морфологическими особенностями УК почечной лоханки, которые в отличие от рака мочевого пузыря изучены недостаточно.

Таким образом, диагностика широкого спектра различных вариантов ПКК и уротелиального рака почечной лоханки требует комплексный подход с использованием современных методов морфологического исследования. В связи с этим важнейшей научно-практической задачей онкоурологии на

сегодняшний день является разработка высокоэффективных диагностических алгоритмов с целью усовершенствования морфологической верификации, прогнозирования и выбора тактики лечения злокачественных эпителиальных опухолей почки.

В настоящее время в онкоурологии все большую актуальность приобретает изучение роли раковых стволовых клеток в канцерогенезе и разработка подходов к терапии карцином почки, основанных на использовании биомолекул способных избирательно инактивировать потенциально раковые стволовые клетки;

### **Личное участие соискателя учёной степени в получении результатов, изложенных в диссертации**

Османов Ю.И, лично научно обосновал изучение редких форм ПКК и уротелиального рака лоханки с использованием гистологической, гистохимической, иммуногистохимической, ультраструктурной, молекулярной методов диагностики. Он сформулировал методическую основу работы; осуществил сбор научного материала, провел статистический анализ результатов исследования, разработал более совершенные диагностические критерии для гистологических вариантов ПКК и уротелиального рака лоханки, написал рукопись диссертации и автореферата, непосредственно участвовал в подготовке статей. Автором, лично проведены гистологическое, гистохимическое, иммуногистохимическое, электронно-микроскопическое исследования и FISH-анализ операционного и биопсийного материала от 803 больных проходивших лечение в Урологической клинике ФГАОУ ВО ПМГМУ имени И.М. Сеченова и Урологическом центре Научного клинического центра (НКЦ) ОАО "РЖД" с 2010 по 2017 г;

### **Степень достоверности результатов проведенных исследований**

Большой объем морфологического материала, использование методов исследования адекватных поставленным задачам и применение современных методов статистического анализа подтверждают достоверность полученных

результатов. Поставленные задачи решены в ходе исследования, а цель достигнута. Выводы и положения к защите обоснованы и не вызывают сомнений, полностью отражают результаты проведенного исследования. Сформулированные в диссертации практические рекомендации строго аргументированы и логически вытекают из системного анализа результатов морфологического исследования и FISH-анализа операционного и биопсийного материала;

### **Научная новизна результатов проведенных исследований**

Впервые на большом гистологическом материале определены наиболее стабильные и информативные иммунофенотипические, ультраструктурные и молекулярные критерии, позволяющие дифференцировать различные гистологические варианты ПКК, включая ее редкие варианты. Установлен гистогенез светлоклеточного папиллярного, транслокационного, муцинозного тубулярного и веретенчаточного, тубулокистозного вариантов ПКК, медуллярной карциномы и ПКК, ассоциированной с приобретенной кистозной болезнью почки. Определены и изучены гибридная онкоцитарная/хромофобная опухоль, эозинофильная солидно-кистозная ПКК и фолликулярная карцинома почки, не входящие в последнюю Международную гистологическую классификацию опухолей почки (2016 г.). В результате комплексного морфологического исследования определены и изучены новые варианты классической папиллярной ПКК: уртинподобная, онкоцитарная, солидная и бифазная альвеолярная плоскоклеточная карциномы.

Детально изучены гистологические особенности и иммунопрофиль редких гистологических форм уротелиального рака почечной лоханки: УК с плазмацитоидной и перстневидной дифференцировкой, железистой метаплазией, тубулярным компонентом и канцеризацией канальцев, а также лимфоэпителиомоподобной, липоидной, микропапиллярной, светло-

клеточной, низкодифференцированной, саркоматоидной, микролюминальной и инвертированной УК.

Впервые на основании классификации, приведенной в «Атласе ракового генома (TCGA)», установлены молекулярные профили гистологических вариантов поверхностных и мышечно-инвазивных УК.

Получены принципиально новые сведения о связи экспрессии маркеров стволовости — ALDH1A1, CXCR4, CD24, CD82, CD105, CD133, SOX-2, OCT4 и NANOG — с клинико-морфологическими параметрами ПКК и уротелиального рака, что, в свою очередь, позволяет использовать эти результаты для прогнозирования, оценки риска и лечения карцином почки;

### **Практическая значимость проведенных исследований**

Обнаруженные данные существенно расширяют наши представления о молекулярном патогенезе ПКК и уротелиального рака почечной лоханки. В исследовании показаны характерные иммунофенотипические, ультраструктурные и молекулярно-биологические признаки каждого гистологического варианта ПКК и уротелиального рака почечной лоханки, что, в свою очередь, отражает особенности сигнальных путей VHL-HIF1 $\alpha$ , PTEN/PI3K/AKT/mTOR и RTK/RAS/MAPK, лежащих в основе их канцерогенеза.

Разработан комплекс диагностических критериев для гистологических вариантов ПКК и уротелиального рака лоханки почки в результате выявленных иммунофенотипических, ультраструктурных и молекулярных особенностей опухолевых клеток. Установлены наиболее информативные диагностические признаки, позволяющие дифференцировать редкие варианты ПКК и дивергентные формы мышечно-инвазивного уротелиального рака лоханки почки. Полученные результаты способствуют улучшению диагностики, качества прогнозирования, выбора тактики лечения карцином почки и являются оригинальными в мировых и отечественных исследованиях;

## **Ценность научных работ соискателя ученой степени**

Основные положения и результаты диссертации полностью отражены в 14 научных работах, опубликованных в ведущих отечественных и зарубежных рецензируемых изданиях, в том числе в журналах, индексируемых международными системами цитирования Web of Science и Scopus;

### **Внедрение результатов диссертационного исследования в практику**

Важнейшие положения диссертационной работы используются в научной работе кафедры патологической анатомии имени академика А.И. Струкова Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), внедрены в диагностический и исследовательский процессы в центральном патологоанатомическом отделении Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского и в отделении патологической анатомии с цитологической лабораторией ЧУЗ ЦКБ «РЖД-Медицина»;

### **Этическая экспертиза научного исследования в Локальном этическом комитете (по медицинским и фармацевтическим наукам)**

Протокол исследования рассмотрен и одобрен на заседании Локального этического комитета (по медицинским и фармацевтическим наукам) ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), протокол №11-16 от 14.12.2016 г;

### **Научная специальность, которой соответствует диссертация**

Область исследований, результаты которых отражены в диссертации, соответствует пп. 2 «Прижизненная диагностика и прогнозная оценка болезней на основе исследований биопсийных материалов, научный анализ патологического процесса, лежащего в основе заболевания» и 3 «Исследование патогенетических механизмов развития заболеваний в целом и отдельных их проявлений (симптомы, синдромы), создание основ патогенетической

терапии» паспорта научной специальности 14.03.02 – Патологическая анатомия;

**Полнота изложения материалов диссертации в работах,  
опубликованных соискателем**

По результатам исследования автором опубликовано 14 статей в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора медицинских наук.

Статьи в журналах, включенных в перечень рецензируемых изданий Университета:

1. Османов Ю.И, Гаибов Ж.А, Турсунов Х.З, Демяшкин Г.А. Морфологические и иммуногистохимические аспекты диагностики инвазивных уротелиальных карцином мочевыделительной системы. Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. 2018; 8(3): 96-101.
2. Османов Ю.И, Гаибов Ж.А, Турсунов Х.З, Демяшкин Г.А. Современная морфологическая классификация и иммунофенотипическая диагностика неинвазивных карцином мочевыделительной системы. Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. 2018; 8(4): 80-85.
3. Османов Ю.И, Рапопорт Л.М, Коган Е.А, Демяшкин Г.А, Гаибов Ж.А и др. Иммунофенотипическая характеристика эмбриональных маркеров ОСТ4, NANOG и эндоглина в канцерогенезе уротелиального рака почечной лоханки и мочевого пузыря. Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. 2019; 9(1): 32-39.
4. Османов Ю.И, Гаибов Ж.А, Турсунов Х.З, Демяшкин Г.А, Барзак Р.И. Молекулярная характеристика уротелиальных карцином мочевыделительной системы. Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. 2019; 9(2):76-83.

5. Османов Ю.И, Коган Е.А, Демяшкин Г.А. Нугуманов Р.Г. Клинико-морфологические и иммуногистохимические характеристики почечно-клеточных опухолей с эозинофильной цитоплазмой. Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. 2019; 9(3):84-91.
6. Османов Ю. И, Коган Е. А, Демяшкин Г. А, Нугуманов Р. Г. Особенности морфологии и иммунофенотипа саркоматоидной почечно-клеточной карциномы. Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. 2020; 10(1): 35-46.
7. Османов Ю.И, Коган Е.А, Демяшкин Г.А, Нугуманов Р.Г. Морфологическая характеристика и иммунофенотип светлоклеточных почечно-клеточных карцином. Журнал Клиническая и экспериментальная морфология. 2020; 9(2): 40-51.
8. Коган Е.А, Османов Ю.И, Щекин В.И, Демяшкин Г.А, Каем А.В. Морфологические особенности и иммунофенотипические аспекты гибридной опухоли. Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. 2020; (2):12-21.
9. Османов Ю. И, Коган Е.А, Демяшкин Г.А, Щекин В.И, Каем А.В. Особенности экспрессии маркеров стволовых клеток в почечно-клеточных карциномах. Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. 2020;(2):28-39.

Статьи в изданиях, индексируемых Scopus и Web of Science:

1. Османов Ю.И, Гаибов Ж.А, Коган Е.А, Раденска-Лоповок С.Г, Турсунов Х.З. Сравнительная морфологическая характеристика и иммунофенотип уротелиальных карцином почечной лоханки и мочевого пузыря. Журнал Архив патологии. 2018; (5): 23-32.
2. Османов Ю.И, Коган Е.А, Севергина Л.О, Рапопорт Л.М и др. Клинико-морфологические особенности и иммунный профиль почечно-клеточных опухолей со светлой цитоплазмой. Журнал Онкоурология. 2019; 15(3):126-131.

3. Османов Ю.И, Гаибов Ж.А, Коган Е.А, Раденска-Лоповок С.Г, Турсунов Х.З. Морфологическая и иммуногистохимическая характеристика молекулярных подтипов уротелиальных карцином. Журнал Архив патологии. 2019; 81(5): 35-44.
4. Османов Ю.И, Коган Е.А, Раденска-Лоповок С.Г Морфологическая характеристика и иммунофенотип почечно-клеточных карцином с эозинофильной цитоплазмой. Журнал Архив патологии. 2020; 82(2): 20-29.
5. Blinova E, Roshchin D, Kogan E, Samishina E, Demura T, Deryabina O, Suslova I, Blinov D, Zhdanov P, Osmanov U, Nelipa M and Kaprin A. Patient-Derived Non-Muscular Invasive Bladder Cancer Xenografts of Main Molecular Subtypes of the Tumor for Anti-Pd-11 Treatment Assessment. J Cells. 2019; (8):1-13.

Основные положения диссертации были доложены и обсуждены на научных конференциях:

- Научно-практическая конференция с международным участием «Реконструктивно-пластические и органосохраняющие операции в онкологии» (Москва, 2016 г);

- V Съезд Российского общества патологоанатомов (Челябинск, 2017);

- The 35th World Congress of Endourology (Vancouver, Canada 2017);

- Заседание Московского общества патологоанатомов (Москва, 2019);

- Международная научная конференция, посвященная 170-летию кафедры патологической анатомии имени академика А.И. Струкова (Москва, 2019).

- The 31st European Congress of Pathology (Nice, France 2019).

Диссертация соответствует требованиям п. 19 Положения о присуждении ученых степеней Университета и не содержит заимствованного материала без ссылки на авторов.

Первичная документация проверена и соответствует материалам, включенным в диссертацию.

Диссертация «Патологическая анатомия и молекулярный профиль редких форм почечно-клеточных карцином и уротелиального рака лоханки» по специальности 14.03.02 – Патологическая анатомия Османова Юсифа Ислам оглы рекомендуется к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук.

Заключение принято на заседании кафедры патологической анатомии имени академика А.И. Струкова Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет).

Присутствовало на заседании 29 чел., в том числе 18 – чел., имеющих ученую степень. Результаты голосования: «за» – 29 чел., «против» – нет, «воздержалось» – нет. Протокол №2 от 02 сентября 2020 года.

Председательствующий

д.м.н., профессор кафедры патологической анатомии имени академика А.И. Струкова Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет) \_\_\_\_\_ В.С. Пауков