

## УТВЕРЖДАЮ

Первый проректор  
проректор по научной работе  
РУДН, д.м.н., профессор,  
член-корреспондент РАН  
А.А. Костин



« 1 » ноября 2023 г.

## ОТЗЫВ

ведущей организации - Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» о значимости диссертационной работы Печниковой Валентины Викторовны на тему «Клинико-морфологические и иммуногистохимические особенности дисплазии и уротелиальной карциномы мочевого пузыря», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.2. Патологическая анатомия.

### Актуальность диссертационной темы

Диссертационное исследование В.В. Печниковой посвящено актуальной проблеме: изучению клинических, морфологических и иммуногистохимических особенностей воспалительных, предраковых и злокачественных новообразований мочевого пузыря, а именно реактивной атипии уротелия, дисплазии и уротелиальной карциноме. По данным литературы, в структуре онкологической патологии мочевыводящих путей, рак мочевого пузыря занимает лидирующую позицию, при этом, самым частым типом рака мочевого пузыря является уротелиальная карцинома. У 70% пациентов на момент первичной диагностики выявляют мышечно-неинвазивный уротелиальный рак. Данное заболевание имеет благоприятный

прогноз, однако, сопряжено с высокой частотой рецидивов у пациентов. Мышечно-инвазивная уротелиальная карцинома встречается у 20–25% пациентов. Такое новообразование отличается агрессивным течением, дает метастазы в регионарные лимфатические узлы и в отдаленные органы. Известно, что молекулярно-генетические пути, лежащие в основе данных подтипов рака мочевого пузыря, имеют различный набор мутаций: как правило, для мышечно-неинвазивной карциномы характерны мутации в гене *FGFR3*, для мышечно-инвазивного рака в генах *TP53*, *RB1*, *PTEN*. Наличие в опухоли определенных мутаций, по данным исследователей, обуславливает клиническое поведение карцином мочевого пузыря. Определение активированных молекулярных путей в уротелиальной карциноме представляется особенно важным в контексте определения прогноза заболевания у пациентов, однако, использование молекулярно-генетического исследования все еще не внедрено в рутинную практику патолога из-за трудоемкости методик. Одним из способов, позволяющих опосредованно выявить мутации в генах, ответственных за формирование злокачественных клеток в мочевом пузыре, является иммуногистохимическое исследование. В то же время, не существует валидированной панели иммуногистохимических антител, способной определить агрессивный потенциал новообразования.

Учитывая высокую распространенность рака мочевого пузыря в популяции и высокие затраты здравоохранения на лечение данного заболевания у пациентов, актуальным представляется предупреждение развития карциномы, а именно выявление пациентов с предраковым поражением уротелия – дисплазии. Патоморфологическая диагностика дисплазии является важным фактором выявления риска неопластической прогрессии, особенно в случаях ранее перенесенного в анамнезе рака мочевого пузыря. Однако, сложности выявления дисплазии на обычных гистологических препаратах и высокая частота гиподиагностики дисплазии на фоне воспаления в стенке мочевого пузыря заставляют искать методы уточняющей диагностики, среди которых первое место занимает иммуногистохимическое исследование. Несмотря на наличие работ,

показавших разный уровень экспрессии некоторых иммуногистохимических маркеров (а именно: CK20, CD44, P53) для выявления дисплазии, роль других иммуногистохимических маркеров для уточняющей диагностики дисплазии в спорных случаях дифференциальной диагностики реактивной атипии и дисплазии до сих пор не установлена. Поэтому, для улучшения качества дифференциальной диагностики, является актуальным иммуногистологическое исследование в случаях дисплазии и реактивной атипии.

Учитывая вышесказанное, актуальность работы Печниковой В.В. не вызывает сомнений.

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

В работе В.В. Печниковой изучались клинические, морфологические и иммуногистохимические характеристики воспалительных, предраковых и злокачественных поражений уротелия. Выявлено, что размер поражения при уротелиальной дисплазии был больше у пациенток женского пола. Автором впервые выявлена прямая связь между возрастом пациентов с мышечно-неинвазивными карциномами и мультифокальностью опухоли. Впервые продемонстрировано, что для пациентов молодой возрастной группы характерно наличие низкодифференцированных и более агрессивных злокачественных опухолей.

Автором дана иммуногистохимическая характеристика реактивной атипии и дисплазии, выделение которых позволило впервые сформировать панель иммуногистохимических антител для улучшения дифференциальной диагностики данных поражений.

Автором также впервые разработана панель иммуногистохимических маркеров для определения злокачественного потенциала карцином мочевого пузыря.

## **Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Диссертационное исследование основано на изучении биопсийного и операционного материала, полученного от пациентов с воспалительными, предраковыми и злокачественными поражениями уротелия. Количество исследованных случаев в группах сравнения является достаточным для получения достоверных данных.

Для решения поставленных задач автором использован комплекс современных методов исследования: клинический, гистологический, иммуногистохимический и морфометрический. Статистическая обработка данных проведена адекватно их качественно-количественным характеристикам. Сформулированные автором выводы достоверны, логически следуют из фактических результатов, полученных в ходе исследования, и отражают их в полном объеме. Обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций сомнений не вызывает.

### **Значимость для науки и практики полученных автором результатов**

На основании проведенного комплексного клинико-морфологического исследования проанализированы половые и возрастные различия у пациентов с реактивной атипией, дисплазией и уротелиальной карциномой.

Впервые разработан алгоритм дифференциальной диагностики для пациентов с реактивной атипией, уротелиальной дисплазией, мышечно-неинвазивной и мышечной-инвазивной уротелиальной карциномой в зависимости от особенностей иммуногистохимических реакций.

Разработанная диагностическая панель иммуногистохимических маркеров для уточнения наличия дисплазии способствует повышению качества дифференциальной диагностики воспалительных и предраковых поражений в практике врачей-патологоанатомов.

## **Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов работы**

Применение в клинической практике разработанного автором алгоритма иммуногистохимического исследования при воспалительных и предраковых поражениях мочевого пузыря обеспечит повышение качества дифференциальной диагностики между реактивной атипией и дисплазией. Использование иммуногистохимической панели с маркерами CK20, P53, CD44, Vcl-2, HER2, Uroplakin III, FGFR3 и GATA3 позволит избежать гипо- и гипердиагностики дисплазии в спорных случаях. В то время, как панель иммуногистохимических маркеров состоящая из антител к CK7, CK20, Ki-67, P53, HER2, Uroplakin III и GATA3 позволит выявить группу пациентов с неблагоприятным течением рака мочевого пузыря, влияющая на дальнейшую тактику ведения пациентов врачами-онкологами и урологами.

Результаты исследования внедрены в практическую работу патологоанатомического отделения ГБУЗ «ГКБ №31 им. академика Г. М. Савельевой ДЗМ».

### **Личное участие автора**

Печникова В.В. самостоятельно проанализировала отечественную и зарубежную литературу по теме исследования, произвела сбор материала исследования, клинических и морфологических данных. Автор выполнила морфометрическое исследование иммуногистохимических реакций, а также провела статистическую обработку и анализ полученных результатов, сопоставление их с литературными источниками и подготовку публикаций к печати.

Диссертация написана хорошим литературным языком и построена по традиционной схеме. Текст работы изложен на 221 странице машинописного текста. Диссертация иллюстрирована 98 рисунками, а также включает 35 таблиц. Библиографический указатель состоит из 284 российских и зарубежных источников. В обзоре помимо основополагающих работ, широко представлены работы последних 5 лет.

Выводы диссертации логично вытекают из текста работы и соответствуют полученным результатам и задачам исследования. Автореферат и публикации в полной мере отражают основные положения диссертации.

По материалам диссертации опубликовано 9 научных работ, из них 4 статьи в журналах, входящих в базу данных Scopus, и 1 статья, входящая в базу данных Web of Science, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук. Результаты доложены на Всероссийских и международных конференциях.

Принципиальных замечаний по представленной работе нет.

### **Заключение**

Таким образом, диссертация Печниковой Валентины Викторовны на тему «Клинико-морфологические и иммуногистохимические особенности дисплазии и уротелиальной карциномы мочевого пузыря», выполненная под руководством д.м.н., профессора, член-корреспондента РАН Михалевой Людмилы Михайловны, представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная научная задача – определены клинико-морфологические и иммуногистохимические особенности дифференциальной диагностики реактивной атипии, дисплазии и уротелиальной карциномы мочевого пузыря, и их влияние на прогноз заболевания. Результаты диссертационного исследования имеют большое научно-практическое значение для патологической анатомии.

Диссертационная работа полностью соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. №842 (в ред. Постановления Правительства РФ от 30.07.2014 №723, от 21.04.2016 №335, от 02.08.2016 №748, от 29.05.2017 N 650, от 28.08.2017 N 1024), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор Печникова В.В. достойна присуждения искомой

ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.2. патологическая анатомия.

Настоящий отзыв подготовлен заведующим кафедрой патологической анатомии медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», доктором медицинских наук, профессором Бабиченко Игорем Ивановичем, обсужден и утвержден на заседании кафедры патологической анатомии медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», протокол № 5 от «01» ноября 2023 года.

Отзыв составили:

Заведующий кафедрой патологической анатомии медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» доктор медицинских наук (14.03.02 (3.3.2.) Патологическая анатомия), профессор

И.И. Бабиченко

Директор медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», доктор медицинских наук

А.Ю. Абрамов

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы»

117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д.6.

Тел. (495) 787-38-03, (495) 434-42-12, (495) 434-66-82

e-mail: rector@rudn.ru; rudn@rudn.ru

Отзыв ведущей организации о значимости диссертационной работы Печниковой Валентины Викторовны на тему «Клинико-морфологические и иммуногистохимические особенности дисплазии и уротелиальной карциномы мочевого пузыря», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.2 – патологическая анатомия.