

## **ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА**

доктора медицинских наук, профессора кафедры патологической анатомии  
ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России

Юлии Юрьевны Андреевой

на диссертационную работу Печниковой Валентины Викторовны на  
тему: «Клинико-морфологические и иммуногистохимические особенности  
дисплазии и уротелиальной карциномы мочевого пузыря», представленную  
на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности  
3.3.2. Патологическая анатомия

### **Актуальность выбранной темы**

Тема диссертационного исследования посвящена актуальной теме – изучению клинико-морфологических и иммуногистохимических особенностей реактивно-воспалительных, диспластических и раковых поражений мочевого пузыря.

Рак мочевого пузыря является значимой проблемой здравоохранения, ввиду неуклонного роста показателей онкологической заболеваемости за последнее десятилетие. Рак мочевого пузыря без инвазии в мышечный слой стенки (мышечно-неинвазивный) встречается чаще и составляет 75% от всех выявляемых опухолей, в то время как мышечно-инвазивный рак мочевого пузыря выявляется у 25% пациентов. В зависимости от стадии первичной опухоли, имеются разные варианты клинического течения заболевания, при этом, мышечно-инвазивный тип обладает более высокой частотой метастатического распространения и, общая выживаемость пациентов с метастазами составляет всего лишь 10%. Для прогнозирования течения и исходов уротелиальной карциномы можно применять молекулярно-генетические исследования, но ввиду отсутствия клинической валидации и высокой стоимости методик они не применяются в повседневной практике. Иммуногистохимическое исследование является более доступным инструментом в рутинной диагностике патологии мочевого пузыря, который можно было бы использовать для определения прогностически значимых и дифференциально-диагностических маркеров, что может быть востребовано в клинической практике для определения прогноза заболевания и тактики лечения. Поэтому, для выявления карцином мочевого пузыря с неблагоприятным прогнозом требуется поиск и валидация маркеров, которые могут иметь практическое значение.

Другим важным аспектом является выявление уротелиальной дисплазии в биопсийном и операционном материале мочевого пузыря ввиду риска дальнейшей прогрессии в карциному *in situ* и уротелиальную карциному (при наличии рака в анамнезе). Дисплазия – плохо воспроизводимый патологоанатомами диагноз, иногда ошибочно трактуемый как реактивная атипия уротелия. Поэтому при реактивно-репаративных и воспалительных процессах, в том числе после проведенного лечения дифференциальная диагностика дисплазии и реактивной атипии является особенно трудно задачей. Использование дополнительных методов

исследования, может способствовать улучшению диагностики этих поражений слизистой оболочки мочевого пузыря.

Учитывая все вышеизложенное, можно сделать вывод о том, что диссертационное исследование В.В. Печниковой является актуальным, современным, оригинальным, затрагивающим важные проблемы современной патологической анатомии.

### **Достоверность и степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Обоснование достоверности результатов исследований подтверждаются адекватным применением методов статистического анализа, что обеспечивает высокий доказательный уровень исследования.

Работа выполнена с использованием достаточного количества биопсийного и операционного материала на современном методическом и методологическом уровне. Цель исследования сформулирована четко. Поставленной цели исследования соответствуют задачи, для выполнения которых использованы признаваемые научным сообществом методы и подходы в области патологической анатомии, гистологии, иммуногистохимии, морфометрии. Методология и методы исследования выбраны адекватно поставленным задачам. Обоснованность научных положений, выводов и практических рекомендаций по итогам данной работы не вызывает сомнений. Результаты, полученные в ходе выполнения работы позволяют логически обосновать сформулированные в диссертации положения и выводы. Положения, выносимые на защиту, являются научно обоснованными и представляют значимый интерес для патологической анатомии и фундаментальной медицины. Выводы аргументированы, логичны и соответствуют полученным результатам, которые подвергнуты критическому анализу.

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

В ходе выполнения работы были получены важные фундаментальные данные, позволившие сформулировать научные положения, ценность и новизна которых не вызывает сомнений. Автором проанализированы особенности реактивной атипии, дисплазии и уротелиальных карцином с учетом различных клинико-морфологических факторов, при этом продемонстрирована высокая частота встречаемости мультифокального мышечно-неинвазивного рака мочевого пузыря у пациентов пожилого возраста.

Показано, что реактивная атипия характеризуется позитивной экспрессией маркеров CK20, Vcl-2, HER2, Uroplakin III, FGFR3, GATA3 и негативной реакцией с маркером p53. Дисплазия, напротив, демонстрирует негативную реакцию с маркерами Vcl-2, HER2, Uroplakin III, низкую экспрессию CK20, FGFR3 и GATA3, а также выраженную позитивную иммуногистохимическую реакцию с маркером p53.

Установлено, что в случае мышечно-неинвазивной уротелиальной карциномы отмечается выраженная экспрессия CK20, CD44, HER2, Uroplakin III и GATA3, слабая экспрессия p53. В мышечно-инвазивных карциномах p53 позитивен, реакция с маркерами CK20, CD44, HER2, Uroplakin III – негативная, экспрессия GATA3 выражена слабо.

На основе полученных данных, автором сформулирован алгоритм дифференциальной диагностики воспалительных, предраковых и раковых поражений на основании их иммуногистохимических характеристик.

Полученные выводы и положения, выносимые на защиту, можно оценить, как новые и важные для патологической анатомии и фундаментальной медицины.

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

Исследование является важным как для патологической анатомии, так и для практической онкологии. Результаты работы способствуют расширению представлений о реактивной атипии, дисплазии и уротелиальных карциномах мочевого пузыря.

Автором установлена диагностическая значимость клинических и морфологических факторов воспалительных, предраковых и раковых поражений уротелия.

Выявлены значимые отличия в экспрессии антител CK20, p53, CD44, Bcl-2, HER2, Uroplakin III, FGFR3 и GATA3 в случаях реактивной атипии и уротелиальной дисплазии мочевого пузыря, на основании чего сформирована панель для дифференциальной диагностики данных поражений.

На основании данных иммуногистохимического исследования разработана панель антител, состоящая из маркеров CK7, CK20, Ki-67, p53, HER2, Uroplakin III и GATA3, позволяющая оценить злокачественный потенциал мышечно-неинвазивных и мышечно-инвазивных уротелиальных карцином.

Полученные в исследовании данные о различиях в иммуногистохимических профилях реактивной атипии, дисплазии, мышечно-неинвазивных и мышечно-инвазивных карцином следует учитывать при дифференциальной диагностике воспалительных и предраковых поражений уротелия в патолого-анатомической практике, а также для определения прогноза рака мочевого пузыря у пациентов для выбора адекватной терапии.

### **Оформление диссертации и ее содержание**

Диссертация построена по традиционному плану. Работа написана хорошим научным литературным языком, текст изложен на 221 странице машинописного текста, включающей введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты исследования и отдельный раздел, содержащий их всестороннее обсуждение. Рукопись иллюстрирована 17 микрофотографиями хорошего качества, 81 диаграммой и 35 таблицами. Список литературы включает 13 российских и 271 зарубежных источников.

Выводы диссертации логично вытекают из текста работы и соответствуют полученным результатам и задачам исследования.

Работа имеет традиционную для кандидатской диссертации структуру, во введении дан необходимый объем обоснования актуальности, представлены цели и задачи, а также положения, которые автор выносит на защиту. В обзоре литературы удобным для читателя образом совмещены как фундаментальные данные из области патологической анатомии, онкологии, гистологии, иммуногистохимии и молекулярной генетики, так и представлен достаточный объем данных, обосновывающих клиническую значимость поставленной в работе проблемы. Подробно изложены современные представления об этиологии, факторах риска, патоморфологических и молекулярных классификациях рака мочевого пузыря. Отдельного внимания заслуживает тщательность документирования материалов и методов, которые представлены подробнейшим образом, что позволяет предполагать высокую воспроизводимость результатов, представленных в настоящей работе. Результаты представлены текстом, таблицами и рисунками. Автором приведено значительное количество литературных источников, сведения из которых обобщены. Следует отметить, что автор не только объясняет полученные результаты с позиции поставленной задачи, но и привлекает имеющиеся в этой области знания.

По материалам диссертации опубликовано 9 печатных работ, в том числе 5 статей в научных журналах, индексируемых в базах данных Web of Science и Scopus. Результаты работы доложены на отечественных и зарубежных конференциях.

Автореферат полностью соответствует основному содержанию диссертации и соответствует требованиям п. 25 «Положения о присуждении ученых степеней». Принципиальных замечаний по содержанию и изложению работы не имею.

Однако, в процессе анализа работы, возникло несколько вопросов:

- 1) Как связана градация опухоли с уровнем инвазии мышечно-неинвазивной карциномы?
- 2) Объясните выбор изучения именно экспрессии белка HER2.
- 3) С чем связана выраженная экспрессию Vcl-2 при реактивной атипии уротелия?

### **Заключение**

Диссертационная работа Печниковой В.В. «Клинико-морфологические и иммуногистохимические особенности дисплазии и уротелиальной карциномы мочевого пузыря», выполненная под руководством члена корреспондента РАН, профессора, доктора медицинских наук Л.М. Михалевой, является научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная научная задача – определены клинико-морфологические и иммуногистохимические особенности реактивных, диспластических и раковых поражений мочевого пузыря, которые крайне важны для улучшения патолого-анатомической диагностики и определения дальнейшего прогноза

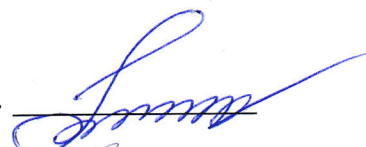
заболевания у пациентов. Результаты диссертационного исследования имеют большое научно-практическое значение для патологической анатомии и практической медицины.

По актуальности, новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов диссертационная работа Печниковой Валентины Викторовны соответствует требованиям п.9-14 «Положения о присуждении ученых степеней» (Постановление Правительства РФ от 24.09.2013 г. №842 (ред. от 18.03.2023г)), предъявляемым к диссертациям, представленным на соискание ученой степени кандидата наук по специальности 3.3.2. Патологическая анатомия, а сам автор заслуживает присвоения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.2. Патологическая анатомия.

**Официальный оппонент:**

профессор кафедры патологической анатомии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, доктор медицинских наук (14.03.02 (3.3.2.) Патологическая анатомия)

Андреева Ю. Ю.



10 октября 2023 г.

Подпись Андреевой Ю.Ю. «заверяю»:

ученый секретарь ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор

Чеботарева Т. А.



Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования "Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования" Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России).

125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1,  
телефон: 8 (495) 680-05-99, e-mail: rmapo@rmapo.ru