

## **ОТЗЫВ**

**Официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора, академика РАН, заведующего кафедрой патологической анатомии ФГБОУ ДПО РМАНПО Министерства здравоохранения Российской Федерации Франка Георгия Авраамовича на диссертацию Рогожина Дмитрия Викторовича «Дифференциальная диагностика гигантоклеточных поражений костей у детей», представленную к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.03.02 – патологическая анатомия.**

### **Актуальность избранной темы**

Диссертационная работа Рогожина Дмитрия Викторовича «Дифференциальная диагностика поражений костей у детей», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук, не вызывает сомнений в плане актуальности проблемы, степени обоснованности научных положений, выводов и практических рекомендаций. В работе использован комплексный подход к решению сформулированной цели и поставленных задач, который заключается не только в примененных современных методах морфологического исследования (иммуногистохимическое исследование с использованием высокоспецифичных маркеров G34W и K36M, FISH-исследование с зондом USP6), но и сопоставлением результатов с клиническими данными и результатами секвенирования по Сенгеру.

### **Степень обоснованности научных положений**

Полученные в результате диссертационного исследования данные сопоставимы с результатами последних зарубежных работ. Так, например, была доказана высокая специфичность антител G34W для верификации гигантоклеточной опухоли, а K36M для хондробластомы [Fernanda Amary et al., 2017; Julian Luke et al., 2017]. Особым преимуществом исследования Рогожина Д.В. является изучение гигантоклеточных поражений костей именно в детской популяции, от момента рождения до 18 лет включительно.

Отраженные в исследовании закономерности и выводы подтверждены не только в результате широкого спектра использованных методов

морфологического анализа (оценка гистологической картины, иммуногистохимическое и FISH-исследование), но и корреляцией полученных результатов с данными секвенирования и соотношением с клинической информацией о пациенте. Несмотря на междисциплинарный характер выполненного исследования, диссертация Рогожина Д.В. полностью соответствует рамкам специальности 14.03.02 – патологическая анатомия.

Рогожин Д.В. в своем исследовании обобщил труды отечественных и зарубежных ученых, занимающихся вопросами дифференциальной диагностики гигантоклеточных поражений костей, что подчеркивает актуальность и научно-практическую значимость диссертации. Одним из главных итогов работы являются выводы и критерии дифференциальной диагностики. Доказательность полученных результатов, которые легли в основу 14 выводов и разработанного алгоритма не вызывают сомнений.

Научные положения, выводы и практические рекомендации диссертации используются в практической работе патологоанатомов, а также в процессе лекционного и практического обучения студентов 3 курса, интернов, ординаторов и стажеров кафедры патологической анатомии и клинической патологической анатомии лечебного факультета ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, о чем свидетельствуют соответствующие справки о внедрении.

Материалы диссертации были представлены на 10th AsiaPacificMusculoskeletalTumorSociety (APMSTS) Meeting. 9-11 Apr. 2014. Melbourne, Australia, 26th EuropeanCongressofPathology, London, 2014, P. S196, 27th AnnualMeetingoftheEuropeanMusculo-SkeletalOncologySociety (E.M.S.O.S.). May 21-23, 2014 – Vienna, Austria, 28th AnnualMeetingoftheEuropeanMusculo-SkeletalOncologySociety. 29 April – 1 May, 2015, Athens, Greece, TheInternationalSkeletalSocietyMeeting 2015, GrandWailea – A WaldorfAstoriaResortMaui, Hawaii, USA, TheInternationalSkeletalSocietyMeeting 2016, Paris, France, TheInternationalSkeletalSocietyMeeting 2017, NewYork, USA. Материалы

диссертации использовались при проведении школ-семинаров по диагностике и лечению опухолей костей и мягких тканей в Санкт-Петербурге 16-17 февраля 2017 года, в Чебоксарах 29-30 мая 2017 года, в Москве 6-7 октября 2017 года, в Краснодаре 3-4 ноября 2017 года, в Тюмени 18-19 января 2018 года. По теме диссертации было опубликовано 19 печатных работ, в том числе 10 из них в изданиях, рекомендованных ВАК.

### **Доказательства достоверности и новизны результатов**

Доказательства достоверности и новизны результатов диссертационной работы Рогожина Д.В. подтверждаются использованием большого массива исследованного материала (от 997 пациентов с опухолями костей), использованием современных методик сбора и обработки материала и исходной информации, оцифровкой результатов гистологического и иммуногистохимического исследования (Leica Aperio System), а также использованием в качестве теоретической и методологической базы трудов ведущих отечественных и зарубежных ученых по изучаемой проблеме. Безусловно, доказательность результатов могло стать еще выше, если бы автор использовал статистическую обработку материала.

### **Обоснование новизны научных результатов**

Полученные в работе Рогожина Д.В. результаты имеют весомое значение для науки и практики и вносят вклад в развитие современной патологической анатомии, онкологии, лучевой диагностики, травматологии и ортопедии.

Многочисленные трудности, возникающие в дифференциальной диагностике гигантоклеточных поражений костей постоянно побуждали исследователей различных медицинских специальностей (патологов, онкологов, хирургов) проводить сравнительный анализ данных, доступный на тот момент для соответствующего уровня развития медицинской науки и знаний. Так например, американский патолог Н. Jaffe в 1953 году впервые описал центральную гигантоклеточную гранулему как гигантоклеточную опухоль,

отличающиеся по некоторым морфологическим признакам от классической ГКО других локализаций. Позже появилось много работ, авторы которых постоянно сравнивали эти опухоли по разным критериям [Resnic CM, Margolis J. et al., 2010]. Несмотря на некоторые различия в возрастных группах, морфологическая картина при данных заболеваниях может быть практически неразличимой. Это послужило основой считать их одним заболеванием [Auclair PL, Cuenin P., 1988]. Однако, обнаружение в гигантоклеточной опухоли мутации H3.3 (H3F3A), не найденной в центральной гигантоклеточной грануле, позволило окончательно разграничить данные новообразования [Adrienne M. Flanagan et al., 2014].

В 2013 году SamBehjatietal. впервые опубликовали данные исследования о наличии драйверных мутаций при ГКО (H3F3A) и ХБ (H3F3B) [92]. Коллективом авторов было показано, что 92% ГКО (49 из 53) несут мутацию H3.3 в H3F3A, причем только в неопластических моноклеарных клетках. При исследовании гигантских многоядерных клеток в ГКО, генетических поломок обнаружено не было.

Основываясь на вышеописанные публикации, Рогожиным Д.В. была сформулирована важная проблема дифференциальной диагностики гигантоклеточных поражений костей у детей. Результаты, полученные в данном диссертационном исследовании полностью соотносятся с аналогичными исследованиями других авторов [Julian Luke et al., 2017; Cleven AN et al., 2015]. Однако, преимуществом работы Рогожина Д.В. является наиболее комплексное решение обозначенной проблемы на большом массиве материала в детской популяции.

### **Доказательства полученных результатов для теории**

Основные положения и выводы диссертационной работы Рогожина Д.В. развивают и дополняют теоретические положения зарубежных ученых о критериях дифференциальной диагностики гигантоклеточных поражений костей, в частности:

1. Результаты секвенирования по Сенгеру показали корреляцию выявленных мутаций H3F3A и H3F3B с иммуногистохимически определяемой экспрессией соответствующих гистоновых белков G34W и K36M. Следовательно, данные антитела могут быть рекомендованы для рутинной диагностики гигантоклеточной опухоли и хондробластомы у детей в практической работе патологоанатомов [Fernanda Amary, MD, PhD et al., 2017; Sam Behjati et al., 2013].
2. В клетках вторичной аневризмальной костной кисты при гигантоклеточной опухоли и хондробластоме, экспрессируются гистоновые белки G34W и K36M. Данное обстоятельство может быть полезным в целях дифференциальной диагностики гигантоклеточных поражений костей у детей при малом объеме биопсии в сложных диагностических случаях [Fernanda Amary, MD, PhD et al., 2017].
3. Гигантские многоядерные клетки при всех гигантоклеточных поражениях костей у детей не являются субстратом опухоли, не несут на себе экспрессии характерных гистоновых белков (G34W и K36M) и не содержат специфических мутаций, являясь таким образом всего лишь элементом «реактивного» клеточного микроокружения [Julian Luke et al., 2017].

### **Заключение**

Принципиальных замечаний по диссертации нет.

Таким образом, диссертация Рогожина Дмитрия Викторовича **«Дифференциальная диагностика гигантоклеточных поражений костей у детей»**, представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук, является законченной научно-квалифицированной работой, в которой на основании выполненных автором комплекса исследований разработаны теоретические положения, совокупность которых можно квалифицировать как новое научное

достижение в дифференциальной диагностике гигантоклеточных поражений костей у детей.

По актуальности решенной проблемы, новизне полученных результатов, теоретической и практической значимости диссертация соответствует требованиям п.9 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24.09.2013 г. (с изменениями в редакции постановлений Российской Федерации №335 от 21.04.2016 г., №748 от 02.08.2016 г.), а ее автор Рогожин Дмитрий Викторович заслуживает присвоения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.03.02 – патологическая анатомия.

Официальный оппонент:

Доктор медицинских наук, профессор, академик РАН(14.03.02 – патологическая анатомия)

заведующий кафедрой патологической анатомии

ФГБОУ ДПО РМАНПО

Министерства здравоохранения

Российской Федерации

«21» марта 2019 год

 Франк Георгий Авраамович

125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1 Телефон: +7 (499) 252-21-04

Факс: +7 (499) 254-98-05 e-Mail: [rmapo@rmapo.ru](mailto:rmapo@rmapo.ru)

Личную подпись Г.А. Франка заверяю

Ученый секретарь

Кандидат медицинских наук, доцент



 Савченко Л.М.