

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, заведующего 1-м патологоанатомическим отделением Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова Минздрава России, Асатуровой Александры Вячеславовны на диссертационную работу Урусовой Лилии Сергеевны на тему «Морфологические, иммуногистохимические, молекулярно-генетические диагностические характеристики и факторы прогноза аденокортикального рака», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.19. Эндокринология (медицинские науки), 3.3.2. Патологическая анатомия (медицинские науки).

Актуальность темы диссертации

Аденокортикальный рак (АКР) — это редкий вид злокачественной опухоли коры надпочечников, который обычно характеризуется агрессивным течением и неблагоприятным прогнозом. По данным международных публикаций общая 5-летняя выживаемость при данной опухоли составляет менее 40%. Большинство пациентов на момент постановки диагноза имеют метастатическое поражение других органов, что существенно ухудшает прогноз, их 5-летняя выживаемость составляет менее 15%. Как известно, одна из основных диагностических и терапевтических сложностей заключается в значительной гетерогенности АКР. Существуют по меньшей мере три различных морфологических варианта опухоли, и даже для классического подтипа АКР характерна высокая степень меж- и внутриопухолевой гетерогенности.

Более того, важной задачей остается обеспечение эффективного лечения АКР. Для пациентов с локализованной стадией опухоли радикальное хирургическое вмешательство в сочетании с адъювантной аденолитической терапией позволяет предотвратить рецидив заболевания только у 25-40%

случаев. При небольшой опухолевой нагрузке возможно применение монотерапии митотаном, который обладает адренолитической активностью и ингибирует стероидогенез. Однако препарат имеет узкий терапевтический диапазон, что ограничивает его эффективность и может вызвать значительные побочные эффекты. Для неоперабельного рака коры надпочечника или распространенного метастатического процесса применяется комбинация митотана и химиотерапевтических препаратов, однако ее эффективность ограничена (не превышает 20-30%). В связи с этим возникает необходимость исследования новых лекарственных комбинаций и поиска молекулярно-биологических мишеней, определяющих чувствительность опухоли к проводимому лечению. Применение митотана может вызвать недостаточность надпочечников и развитие токсических эффектов, при этом данный препарат не всегда позволяет достичь нужного эффекта. В качестве потенциальных предикторов ответа на митотан рассматриваются уровни экспрессии рибонуклеотидредуктазы M1 (RRM1), цитохрома P450 2W1 (CYP2W1) и ацил-КоА-холестеролацилтрансферазы 1 (SOAT1). Идентификация прогностически значимых биомаркеров и их валидация может помочь избежать нецелесообразного применения препарата и развития побочных эффектов у нечувствительных к нему пациентов.

Учитывая вышеизложенное, представленная диссертационная работа Урусовой Лилии Сергеевны, посвященная вопросам своевременного выявления АКР, дифференциальной диагностики, лечения, прогнозирования риска рецидива опухоли и динамического наблюдения пациентов, является актуальной и представляет несомненный научно-практический интерес.

Научная новизна исследования, полученных результатов и практических рекомендаций

Проведенное в рамках диссертации исследование обладает достаточной научной новизной, поскольку ее автором впервые в РФ были описаны характеристики морфологических паттернов различных подтипов

адренокортикального рака. Установлено, что у пациентов с классическим подтипом этого рака наблюдаются патологические митозы, некрозы и инвазия в синусоиды значительно чаще, чем при других вариантах опухоли. Также были выявлены наиболее чувствительные и специфичные маркеры гистогенеза адренокортикального рака, такие как SF-1, Melan A, Inhibin A. На основе морфологических и иммуногистохимических характеристик опухолевой ткани была разработана трехэтапная модель дифференциальной диагностики адренокортикального рака и адренокортикальной аденомы. Были определены факторы, влияющие на общую и безрецидивную выживаемость у пациентов с различными морфологическими подтипами адренокортикального рака. Также было показано, что активность ферментов RRM1, цитохромов P450W1 и SOAT1 связана с показателями безрецидивной выживаемости у пациентов с АКР. Получены новые данные об особенностях опухолевой иммунной инфильтрации в различных морфологических вариантах изучаемой опухоли. Впервые представлены результаты single-cell секвенирования адренокортикального рака с изучением геномов единичных клеток, на основании которых дана характеристика транскриптомного профиля клеток этой опухоли.

Теоретическая и практическая значимость полученных результатов

Результаты данного диссертационного исследования имеют большое практическое значение, так как классификационная трехэтапная модель, разработанная автором представленного исследования для проведения дифференциальной диагностики адренокортикального рака и аденомы, позволит решить проблему субъективности и сложности интерпретации критериев ряда алгоритмов диагностики, используемых в клинической практике.

Как уже отмечалось, идентификация морфологических подтипов адренокортикального рака и использование панели специфических иммуногистохимических маркеров, разработанной диссертантом, позволяют

оценить биологические характеристики опухоли и прогноз заболевания. Исследование показало, что панель маркеров, включающая SF-1, Melan A, Inhibin A, обладает высокой чувствительностью для подтверждения коркового гистогенеза опухоли надпочечника.

Была разработана трехэтапная модель для дифференциальной диагностики адренокортикального рака и аденомы, которая помогает устранить субъективность и сложность интерпретации критериев диагностики, используемых в клинической практике. Это способствует стандартизации дифференциальной диагностики адренокортикальных опухолей.

Также были выявлены факторы, влияющие на выживаемость пациентов с различными морфологическими подтипами адренокортикального рака, что может быть использовано при разработке тактики лечения больных этим заболеванием.

Важной особенностью данной работы является возможность применения полученных результатов в обычных условиях патоморфологических лабораторий и патологоанатомических отделений: все показатели, необходимые для использования новой гистологической системы, а также факторы для прогнозирования риска рецидива у пациентов, в большинстве случаев оцениваются при рутинном исследовании гистологического материала. Также важно, что применение новой диагностической модели позволяет преодолеть субъективность оценки и интерпретации ранее используемых гистологических систем.

Научная обоснованность и достоверность положений, результатов и выводов диссертации

Поставленная в работе цель была достигнута благодаря хорошо продуманному дизайну исследования. Обоснованность и достоверность научных положений рецензируемой диссертации не вызывает сомнений. Изложенные в работе выводы и рекомендации основаны на тщательном

анализе современной научной литературы, данных предшествующих исследований, а также достаточном объеме клинического материала. Диссертант лично проводил гистологические и иммуногистохимические исследования операционного материала, полученного в ходе хирургического лечения 73 пациентов с новообразованиями надпочечников, осуществил статистический анализ полученных материалов. Клиническое и лабораторное обследование пациентов проведено основательно. Более того, необходимо подчеркнуть, что создание в 2020 году Референс-центра на базе НМИЦ эндокринологии Минздрава России позволило автору создать регистр пациентов с этим редким заболеванием и собрать уникальную коллекцию клинических и патоморфологических данных не только из г. Москвы, но и из других регионов Российской Федерации. Статистическая обработка материала проведена корректно с использованием современных методов статистической обработки и адекватной интерпретацией результатов. Выводы и практические рекомендации основаны на объективном анализе полученных результатов и соответствуют поставленным цели и задачам.

Оценка содержания диссертации

Диссертационная работа Урусовой Л.С. написана по классическому образцу в соответствии с требованиями ВАК Российской Федерации и состоит из введения, обзора научных публикаций, раздела, посвященного материалам и методам, использованным автором для выполнения работы, результатов собственных исследований с обсуждением и заключения, включающим выводы и практические рекомендации. Работа изложена на 278 страницах, включает 148 рисунков и 48 таблиц. Список литературы включает 332 источника, в том числе 28 русскоязычных и 204 англоязычные публикации.

В разделе «**Введение**» обоснована актуальность темы, указаны цель и задачи, обоснована научная новизна и практическая значимость работы, а также положения, выносимые на защиту и личный вклад автора.

Глава 1 «Адренокортикальный рак: современные представления о патогенезе, патоморфологических характеристиках и лечении опухоли (обзор

литературы)» содержит системный анализ современных научных исследований и тенденций по изучаемой проблематике. Выборка источников актуальная и достаточная. Анализ обзора литературы написан грамотно и понятно и свидетельствует о глубоком понимании диссертантом изучаемой темы, и логично подводит к обоснованию цели и задач исследования.

В Главе 2 «Материалы и методы исследования» были определены критерии отбора пациентов, методы формирования выборок, их характеристики, а также детально описаны материалы и методы, использованные автором. Методы исследования, примененные в диссертации, соответствуют поставленным целям и задачам работы. Полученные данные были обработаны с использованием современных методов статистического анализа, что подтверждает их достоверность.

В Главе 3 «Морфологическая и иммуногистохимическая характеристика вариантов аденокортикального рака» выявлено, что при патологоанатомическом исследовании, классический морфологический вариант аденокортикального рака обнаруживается в большинстве случаев (67,1%). Онкоцитарный тип опухоли обнаруживается в 20,5% случаев, а миксоидный тип опухоли - в 12,3% случаев. У пациентов с классическим типом опухоли наблюдается инвазия в синусоиды статистически значимо чаще, чем у пациентов с онкоцитарным типом опухоли. В исследовании приведена иммуногистохимическая панель маркеров, включающая SF-1, Melan A, Inhibin A, которая позволяет со 100%-ной чувствительностью подтвердить корковый гистогенез опухоли надпочечника. Подчеркивается, что значимыми факторами, влияющими на общую выживаемость пациентов с аденокортикальным раком, являются: стадия заболевания по классификации ENSAT, митотическая активность, значение индекса Ki-67, морфологический вариант опухоли. Подчеркивается, что значимыми факторами, влияющими на безрецидивную выживаемость больных аденокортикальным раком, являются: классический морфологический вариант опухоли, избыточная секреция альдостерона, митотическая активность, индекс Ki-67, наличие

атипических митозов.

В исследовании приводятся важные выводы относительно распределений уровней иммунореактивности при трех вариантах аденокортикального рака. Классический вариант аденокортикального рака характеризуется относительно равномерным распределением уровней иммунореактивности, оцененной по экспрессии молекул SOAT1, CYP2W1 и RRM1. Проанализировано количество CD45⁺ иммунных клеток в паренхиме и строме аденокортикальной опухоли классического морфологического, онкоцитарного и миксоидного варианта рака. Охарактеризован транскриптомный профиль клеток аденокортикального рака, подчеркивается множественных сегментарных амплификаций/делеций в гормонально-активной опухоли, а также наличием множественных полнохромосомных вариаций количества копий, при этом в клетках рецидивной опухоли выявляется значительное число амплификаций, на фоне полного отсутствия делеций.

Немаловажным достоинством диссертации является разработка классификационной трехэтапной модели для дифференциального диагноза аденокортикального рака и аденомы, на первых двух этапах которой используются отрезные точки следующих показателей: масса опухоли, максимальный размер опухоли и значение индекса Ki-67. На третьем этапе используется логистическая регрессионная модель на основании 11-регуляризации. Точность предложенного способа диагностики составляет 100% (95%-й доверительный интервал – 96-100%).

В заключении проведено обобщение и анализ основных результатов диссертационного исследования. Выводы и практические рекомендации соответствуют поставленным задачам исследования, полностью обоснованы, конкретны и вытекают из содержания диссертационной работы. Работа написана грамотным научным языком, охватывает все аспекты изучаемой проблемы и свидетельствует о профессиональном знании диссертантом

анализируемой тематики, а также овладении им методологией научного исследования.

Сведения о публикациях по теме диссертации

По теме диссертации всего опубликовано 36 печатных работ, в том числе 11 в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки для публикации основных результатов диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук, 12 статей опубликованы в рецензируемых научных изданиях, входящих в международную базу данных SCOPUS.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Автореферат диссертации Урусовой Л.С. соответствует основным положениям диссертации, в нем отражены актуальность темы, цель и задачи исследования, научная новизна, основные результаты, выводы и практические рекомендации.

Принципиальных замечаний к содержанию и оформлению диссертации не имеется, отмечаются единичные стилистические ошибки, дублирования, которые не снижают качества данной диссертационной работы.

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Урусовой Лилии Сергеевны на тему: «Морфологические, иммуногистохимические, молекулярно-генетические диагностические характеристики и факторы прогноза аденокортикального рака», является самостоятельным законченным трудом, содержащим новое решение актуальных вопросов выявления АКР, ведения пациентов с АКР, что имеет существенное практическое и теоретическое значение для эндокринологии.

По своей актуальности, новизне, теоретической и научно-практической значимости, достоверности полученных результатов диссертация Урусовой

гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства
здравоохранения Российской Федерации.

Адрес: 117513, Россия, г. Москва, ул. Академика Опарина, 4.

Телефон: +7 495 531 44 44

E-mail: info@oparina4.ru Web-сайт: https://ncagp.ru/index.php?_t8=8