

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, заведующего отделением абдоминальной онкологии №4 (эндокринной хирургии) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава РФ, Бохяна Вагана Юриковича, на диссертационную работу Урусовой Лилии Сергеевны на тему «Морфологические, иммуногистохимические, молекулярно-генетические диагностические характеристики и факторы прогноза аденокортикального рака», представленной 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) представляет собой редкое, но агрессивное заболевание, характеризующееся сложностью диагностики и лечения. В свете того, что общая 5-летняя выживаемость при этом онкологическом заболевании остается низкой и не превышает 40%, а у пациентов с метастатической формой заболевания выживаемость снижается до 15%, исследование Урусовой Л.С. приобретает особую значимость.

АКР характеризуется гетерогенностью, что требует глубокого понимания морфологических и молекулярных особенностей АКР для эффективной диагностики и выбора стратегии лечения. У пациентов с локализованными формами заболевания после хирургического вмешательства и адъювантной терапии, прогноз может сильно варьировать согласно публикациям разных авторов, что косвенно подтверждает биологическую гетерогенность этой опухоли.

Одной из ключевых проблем в лечении аденокортикального рака является ограниченная эффективность существующих терапевтических подходов.

Сложность в лечении АКР усугубляется ограниченными возможностями медикаментозной терапии. Препарат митотан, применяемый в монотерапии, обладает узким терапевтическим диапазоном, ограниченной эффективностью и может вызывать значимые побочные эффекты. Его комбинация с цитотоксической химиотерапией для лечения неоперабельного или метастатического аденокортикального рака демонстрирует ограниченную эффективность. В этом контексте, поиск новых лекарственных комбинаций и молекулярно-биологических мишеней, которые могли бы расширить возможности лекарственного лечения, становится критически важным.

Диссертационная работа Урусовой Л.С. анализирует такие биомаркеры как рибонуклеотидредуктаза M1 (RRM1), цитохром P450 2W1 (CYP2W1) и ацил-КоА-холестеролацилтрансфераза 1 (SOAT1), которые могут оказаться потенциальными предикторами ответа на митотан или прогностическими маркерами. Это намечает путь для персонализированного подхода к лечению АКР, минимизируя риск ненужного применения препаратов и развития побочных эффектов у пациентов, нечувствительных к терапии, что является актуальной тенденцией современной онкологии.

В этом контексте, диссертационная работа Урусовой Л.С., направленная на изучение морфологических, иммуногистохимических и молекулярно-генетических аспектов АКР, а также на идентификацию факторов прогноза заболевания, является актуальным и значимым вкладом в область онкологии, эндокринологии и патологической анатомии. Исследование способствует улучшению понимания этого сложного заболевания и разработке новых подходов в лечении, что крайне важно для повышения качества жизни и выживаемости пациентов с АКР.

Научная новизна исследования, полученных результатов и практических рекомендаций

В рамках диссертации было проведено исследование, в ходе которого диссертант впервые в России описал характеристики морфологических паттернов различных подтипов адренокортикального рака. Было установлено, что у пациентов с классическим подтипом этого рака наблюдаются патологические митозы, некрозы и инвазия в синусоиды гораздо чаще, чем при других вариантах опухоли. Помимо этого, 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, которые влияют на общую и безрецидивную выживаемость у пациентов с различными морфологическими подтипами адренокортикального рака. Также было показано, что активность ферментов RRM1, цитохромов P4502W1 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.

Кроме того, представлены первые 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

В диссертационном исследовании Урусовой Л.С. впервые в России был проведен глубокий анализ морфологических паттернов различных подтипов адренокортикального рака (АКР), что представляет собой значительный вклад в научное понимание этого заболевания. В ходе работы было установлено, что у пациентов с классическим подтипом АКР чаще

наблюдаются патологические митозы, некрозы и инвазия в синусоиды, что отличает его от других вариантов опухоли.

Определение ключевых маркеров гистогенеза, таких как SF-1, Melan A, Inhibin A, позволило значительно повысить точность диагностики АКР. Разработанная в рамках диссертации трехэтапная модель дифференциальной диагностики между аденокортикальным раком и аденокортикальной аденомой, основанная на морфологических и иммуногистохимических характеристиках опухолевой ткани, представляет собой значимый прорыв в области диагностики. Также в исследовании были выявлены факторы, влияющие на общую и безрецидивную выживаемость у пациентов с различными морфологическими подтипами АКР, а также показана связь активности ферментов RRM1, цитохромов P450W1 и SOAT1 с показателями безрецидивной выживаемости.

Полученные данные об особенностях опухолевой иммунной инфильтрации в различных морфологических вариантах АКР и результаты single-cell секвенирования, позволяющие оценить геномы единичных клеток и транскриптомный профиль клеток опухоли, открывают новые перспективы для разработки более эффективных методов лечения. Таким образом, данное исследование является важным шагом в понимании морфологической гетерогенности АКР и разработке индивидуализированных подходов в лечении этого сложного заболевания.

Научная обоснованность и достоверность положений, результатов и выводов диссертации

Благодаря тщательно разработанному дизайну исследования, цель работы была успешно достигнута. Научные положения диссертации обоснованы и достоверны, выводы и рекомендации основаны на анализе современной научной литературы и клинического материала. Проведенное клиническое и лабораторное обследование описано в главе "Материалы и методы", статистическая обработка материала проведена корректно с

использованием современных методов. Выводы и практические рекомендации основаны на объективном анализе результатов и соответствуют поставленным целям 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, системного 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.

Во введении диссертации обоснована актуальность выбранной темы, определены цель и задачи исследования, обоснована научная оригинальность и практическая значимость работы, а также представлены основные положения, которые будут защищены, и личный вклад автора.

В первой главе «Адренкортикальный рак: современные представления о патогенезе, патоморфологических характеристиках и лечении опухоли (обзор литературы)» проведен системный анализ последних научных исследований и тенденций в данной области. Источники, использованные в обзоре, актуальны и полноценны. Анализ литературы выполнен четко и понятно, что свидетельствует о глубоком понимании автором изучаемой темы и логично подводит к обоснованию цели и задач исследования.

Во второй главе «Материалы и методы исследования» были определены критерии отбора пациентов, методы формирования выборок, их характеристики, а также подробно описаны материалы и методы,

использованные автором. Методы исследования соответствуют поставленным целям и задачам работы. Полученные данные были обработаны с использованием современных методов статистического анализа, что подтверждает их достоверность. Следует указать, что изученная когорта больных характеризовалась не совсем типичным для АКР распределением по стадиям, в частности преобладала II стадия и небольшая доля IV стадии заболевания.

В третьей главе «Морфологическая и иммуногистохимическая характеристика вариантов аденокортикального рака» для решения поставленных задач автором было исследовано 73 опухолевых образца аденокортикального рака, полученных в ходе хирургического лечения пациентов. По результатам данной работы впервые были охарактеризованы различные морфологические варианты данной опухоли, описаны иммуногистохимические маркеры, позволяющие с высокой чувствительностью и специфичностью определять корковый гистогенез опухоли, разработана высокоточная гистологическая система для дифференциальной диагностики аденокортикального рака и аденомы (точность которой достигает 100%), выявлены патоморфологические и иммуногистохимические факторы значимо влияющие на выживаемость пациентов, а также изучены маркеры клинического исхода и ответа на терапию.

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

Автор также описывает иммуногистохимическую панель маркеров, включающую SF-1, Melan A и Inhibin A, которая демонстрирует 100%-ную чувствительность в подтверждении коркового гистогенеза опухолей надпочечников. Это открытие имеет важное значение для точной диагностики аденокортикального рака.

Предложенный автором алгоритм морфологической диагностики АКР показал свою высокую точность на данной выборке больных.

Особое внимание в главе IV уделяется изучению факторов, влияющих на общую выживаемость пациентов с аденокортикальным раком. Выявлено, что ключевыми факторами являются стадия заболевания по классификации ENSAT, митотическая активность, значение индекса Ki-67 и морфологический вариант опухоли. Кроме того, подчеркивается, что на безрецидивную выживаемость пациентов значительно влияют классический морфологический вариант опухоли, избыточная секреция альдостерона, митотическая активность, индекс Ki-67 и наличие атипических митозов. Эти данные представляют собой важный вклад в понимание прогностических факторов аденокортикального рака, что может способствовать разработке более эффективных стратегий лечения и управления пациентами. С учетом направленности главы более подробная информация об особенностях проведенного хирургического лечения сделала бы полученные результаты более цельными и клинически обоснованными.

В главе 5 «Имуногистохимические предикторы эффективности терапии при аденокортикальном раке» автором проведен анализ экспрессии ферментов RRM1, цитохромов P4502W1 и SOAT1 ИГХ методом. Изучена их предиктивная роль в оценке эффективности терапии митотаном. Полученные автором данные скорее говорят о прогностическом чем предиктивном значении данных биомаркеров. Изучение экспрессии PDL-1 в ткани АКР имеет важное значение для разработки иммунотерапии при АКР. Полученные автором данные подтверждают литературные сведения о низкой иммуногенности АКР.

Автором также был выполнен транскрипционный анализ опухолевых тканей при АКР, который выявил преобладание клеток с характерной адренокортикальной дифференциацией. Замечено сокращение количества перидитов в опухолях АКР, что указывает на агрессивное развитие опухоли. Сравнение транскрипционных профилей клеток опухолевых и здоровых тканей у пациентов с АКР показало их существенные отличия. Исследование выявило, что изменения в экспрессии генов и количественные вариации генома (copy number variations, CNV) играют ключевую роль в активации онкогенов и подавлении опухолевых супрессорных генов.

Анализ целостных (bulk) геномных профилей показал высокую частоту CNV в АКР, включая как локализованные изменения, связанные с удалением или усилением активности отдельных генов, так и более обширные генетические события, затрагивающие большие сегменты или целые хромосомы. Анализ на уровне отдельных клеток выявил наличие разнообразных CNV как в опухолевых, так и в здоровых клетках надпочечников, что может служить потенциальным маркером злокачественности. Псевдо-целостные профили CNV отдельных клеток у семи пациентов с АКР продемонстрировали многочисленные генетические изменения во всех образцах опухолей.

Эти результаты подчеркивают сложность и разнообразие факторов, влияющих на характеристики опухолей АКР и эффективность терапии, обогащая понимание молекулярной природы заболевания.

Сведения о публикациях по теме диссертации

На тему диссертации было опубликовано 36 научных работ, включая 11 статей в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки для публикации основных результатов диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук, и 12 статей в

рецензируемых научных изданиях, входящих в международную базу данных SCOPUS.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

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

Замечаний к оформлению и содержанию диссертации нет, хотя имеются единичные стилистические ошибки, которые не снижают общее качество исследования.

Однако, при изучении диссертационной работы возникли следующие вопросы:

1. Как вы оцениваете точность предложенного алгоритма гистологической диагностики и других изученных морфологических признаков на когорте больных с преобладанием доли метастатических форм АКР?
2. В чем заключалась гипотеза изучения опухолевого микроокружения при АКР?
3. Какие перспективы изучения и возможного клинического применения данных о транскриптомном профиле и экспрессии генов и количественные вариации генома вы видите в будущем?

Заключение

Таким образом, диссертация Урусовой Лилии Сергеевны на тему: «Морфологические, иммуногистохимические, молекулярно-генетические диагностические характеристики и факторы прогноза аденокарциномы надпочечника» является самостоятельной научной работой, содержащей новое решение актуальных вопросов выявления и лечения рака, что имеет важное практическое и теоретическое значение для эндокринологии, онкологии и патологической анатомии.

По своей актуальности, оригинальности, теоретической и научно-практической значимости, достоверности полученных результатов диссертация Урусовой Л.С. на тему: «Морфологические, иммуногистохимические, молекулярно-генетические диагностические характеристики и факторы прогноза аденокарциномы надпочечника», соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук согласно пп. 9-14 «Положение о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 № 842 (с изменениями в редакции постановлений Правительства Российской Федерации № 1539 от 11.09.2021 г.), а ее автор Лилия Сергеевна Урусова заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.19. Эндокринология (медицинские науки), 3.3.2. Патологическая анатомия (медицинские науки).

Заведующий отделением абдоминальной онкологии №4 (эндокринной хирургии) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава РФ доктор медицинских наук  В.Ю. Бохян

Согласен на обработку моих персональных данных
«6»  2024 г.  В.Ю. Бохян

Подпись д.м.н. Бохяна Вагана Юриковича «заверяю»
Ученый секретарь ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава РФ, кандидат медицинских наук  И.Ю. Кубасова

Контактная информация:

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Адрес: 115522, Россия, г. Москва, ул. Каширское шоссе, 24.

Телефон: +7 (499) 444-24-24

E-mail: www@ronc.ru