

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по научной работе

ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России

д.б.н., профессор, профессор РАН




Ребриков Д.В.

« 4 » февраля 2024 г.

ОТЗЫВ

ведущей организации Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации 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 диссертационного исследования

Представленная на отзыв диссертационная работа Урусовой Лилии Сергеевны посвящена разработке алгоритма морфологической диагностики аденокортикального рака (АКР), а также формированию персонализированного подхода к ведению пациента с АКР на основании комплексного анализа клинико-anamнестических, морфологических, иммуногистохимических характеристик опухоли.

Несмотря на значительный объем знаний о клиническом течении и исходе, морфологических и патогенетических особенностях АКР, вопросы дифференциальной диагностики, лечения и прогнозирования этого редкого заболевания остаются нерешенными. Дифференциальная диагностика адренокортикальных опухолей по-прежнему затруднена из-за отсутствия единого маркера, свидетельствующего о злокачественном характере новообразования. Более того, ни одна из используемых диагностических алгоритмов и систем не является достаточно чувствительной, специфичной и универсальной. Все это делает определение злокачественного потенциала новообразования коры надпочечника одной из сложнейших задач прижизненной морфологической диагностики. Важно учитывать и то, что в настоящее время не существует четких морфологических критериев для диагностики различных гистологических подтипов АКР. Вместе с тем, дальнейшее исследование морфологических вариантов имеет особое значение не только в контексте диагностического, но и прогностического применения. Так, на данном этапе недостаточно изучена выживаемость в зависимости от гистологического подтипа АКР. Также представляет интерес анализ взаимосвязи между различными гистологическими подтипами АКР и составом иммунного микроокружения опухоли, который позволит не только расширить представления о молекулярном патогенезе АКР, но и выявить новые критерии дифференциальной диагностики и прогнозирования биологического поведения данной опухоли.

В настоящее время прогностическая ценность клинических, морфологических и иммуногистохимических параметров, используемых в рутинной диагностике АКР, окончательно не выяснена, не разработана система прогностической стратификации. Не изученность предикторов агрессивного течения заболевания и предикторов ответа на терапию митотаном не позволяют проводить своевременную эффективную медикаментозную терапию заболевания. Вышеперечисленное обуславливает значительный процент диагностических ошибок, невозможность

достоверного определения прогноза, что приводит к выбору неправильной тактики ведения пациента, снижает продолжительность и качество его жизни.

Исходя из вышесказанного, актуальность диссертационной работы Урусовой Лилии Сергеевны не вызывает сомнений.

Научная новизна исследования, полученных результатов и выводов

Диссертационная работа, ее результаты и выводы обладают научной новизной, так как в ней впервые описаны морфологические паттерны различных подтипов АКР, охарактеризованы наиболее чувствительные и специфичные иммуногистохимические маркеры гистогенеза АКР, в частности SF-1, Melan A, Inhibin A.

Впервые определены значимые факторы, влияющие на общую и безрецидивную выживаемость у пациентов с различными морфологическими подтипами АКР. Выявлено наличие ассоциаций активности ферментов RRM1, цитохромов P450W1 и SOAT1 с показателями общей и безрецидивной выживаемости у пациентов, которым проводится лечение митотаном.

Впервые в мире получены новые данные об особенностях опухолевой иммунной инфильтрации в различных морфологических вариантах АКР. Впервые представлены результаты single-cell секвенирования АКР с изучением геномов единичных клеток, на основании которых дана характеристика транскриптомного профиля клеток этой опухоли.

Впервые разработана классификационная трехэтапная модель дифференциальной диагностики АКР и адренокортикальной аденомы, уникальность которой заключается в универсальности применения для всех морфологических подтипов АКР у взрослых пациентов.

Практическая и теоретическая значимость исследования

Результаты диссертационной работы Урусовой Лилии Сергеевны имеют практическое значение для патоморфологов, онкологов, эндокринологов, эндокринных хирургов и других специалистов смежных специальностей.

На основании анализа полученных в исследовании данных разработаны рекомендации по персонализированному ведению пациента с АКР с учетом клинических, морфологических, иммуногистохимических и молекулярно-генетических характеристик заболевания, которые позволят усовершенствовать и стандартизировать дифференциальную диагностику адренокортикальных опухолей.

Кроме того, по результатам исследования разработан алгоритм морфологической оценки злокачественности адренокортикальных опухолей, а также интерфейс диагностического алгоритма для автоматического определения результата по введенным параметрам, который может быть использован в рутинной практике. Применение новой модели позволит решить проблему субъективности и сложности систем диагностики, используемых в клинической практике в настоящее время.

Выявлены значимые факторы, влияющие на общую и безрецидивную выживаемость пациентов с различными морфологическими вариантами АКР, которые следует использовать при выработке тактики лечения больных АКР.

Рекомендации по использованию результатов и выводов

Результаты диссертационной работы и, в частности, предложенная Урусовой Л.С. система морфологической оценки злокачественности адренокортикальных опухолей, могут быть рекомендованы для использования в клинической практике.

Результаты, выводы и практические рекомендации, сформулированные в диссертационной работе, применяются сотрудниками отдела фундаментальной патоморфологии ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ Эндокринологии» Минздрава России, были использованы в разработке обновленного Национального руководства и клинических рекомендаций по теме АКР, а также могут быть рекомендованы для использования в работе других учреждений, оказывающих медицинскую помощь пациентам с АКР. Кроме того, основные положения диссертации применяются в процессе основного и дополнительного обучения ординаторов и аспирантов ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ Эндокринологии» Минздрава России, врачей, проходящих курсы повышения квалификации по специальности «эндокринология» и «патологическая анатомия».

Научная обоснованность и достоверность положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Обоснованность и достоверность результатов диссертационной работы подтверждается обследованием достаточной по объему выборки. Использованные в диссертационном исследовании методы соответствуют современным научным требованиям, поставленной цели и задачам работы. Объем проведенных исследований достаточен для полученных выводов. Выводы и практические рекомендации, предложенные в диссертации, соответствуют поставленным задачам, научно обоснованы и основаны на представленных результатах исследования.

Оформление диссертационной работы соответствует стандартам ВАК Российской Федерации. Материалы исследования изложены на 278 страницах машинописного текста и иллюстрированы полноценным количеством графического материала, что облегчает ее восприятие и понимание. Список литературы оформлен в соответствии с требованиями и содержит 332 источника, в том числе 28 отечественных и 204 зарубежных.

В опубликованных работах достаточно полно представлено основное содержание и положения диссертации, результаты исследования были широко представлены на отечественных и зарубежных научных конференциях. По теме диссертации опубликовано 36 научных работ, 11 из которых в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки, и 12 статей в рецензируемых научных изданиях, входящих в международную базу данных SCOPUS, 2 публикации в ведущих международных изданиях.

Содержание работы и выносимые на защиту результаты соответствуют паспорту специальностей 3.1.19. Эндокринология (медицинские науки), 3.3.2. Патологическая анатомия (медицинские науки). Объем и структура диссертации соответствуют требованиям, предъявляемым к исследованиям на соискание ученой степени доктора медицинских наук.

Автореферат содержит все основные положения, выводы и практические рекомендации диссертационной работы.

Существенные замечания к содержанию и оформлению диссертации отсутствуют.

Заключение

Диссертационная работа Урусовой Лилии Сергеевны «Морфологические, иммуногистохимические, молекулярно-генетические диагностические характеристики и факторы прогноза аденокарциномы надпочечника», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям: 3.1.19. Эндокринология (медицинские науки), 3.3.2. Патологическая анатомия (медицинские науки) является самостоятельным законченным трудом, в котором на основании выполненных автором исследований решена научная проблема - проведена интеграция клинических, лабораторных, морфологических, иммуногистохимических данных с передовыми методами секвенирования единичных клеток, которая позволит

выработать персонализированный подход к ведению пациентов с АКР с учетом клинических, морфологических, иммуногистохимических и молекулярно-генетических характеристик заболевания.

По своей актуальности, научной новизне, объему и качеству выполненных исследований, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов диссертационная работа Урусовой Лилии Сергеевны полностью соответствует требованиям пп. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. №842 (с изменениями в редакции постановлений Правительства Российской Федерации № 1539 от 11.09.2021 г.), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а ее автор Урусова Лилия Сергеевна заслуживает присуждения искомой ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.19. Эндокринология (медицинские науки), 3.3.2. Патологическая анатомия (медицинские науки).

Отзыв на диссертацию обсуждён и одобрен на заседании сотрудников кафедры патологической анатомии и клинической патологической анатомии лечебного факультета и эндокринологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 1 от «30» января 2024г.).

И.о. заведующего кафедрой патологической анатомии и клинической патологической анатомии лечебного факультета
ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России,
доктор медицинских наук (специальность-3.3.2. Патологическая анатомия)
Даю согласие на обработку своих персональных данных

Дата «04» февраля 2024 г.

Рогожин Дмитрий Викторович



Заведующая кафедрой эндокринологии лечебного факультета
ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России,
доктор медицинских наук, профессор (специальность-3.1.19.
Эндокринология)

Даю согласие на обработку своих персональных данных



Дата « 04 » февраля 2024 г.

Демидова Татьяна Юльевна

Подпись и.о. заведующего кафедрой патологической анатомии и
клинической патологической анатомии лечебного факультета
ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России,
доктора медицинских наук Рогожина Д.В. и заведующей кафедрой
эндокринологии лечебного факультета ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.
Пирогова Минздрава» России, доктора медицинских наук, профессора
Демидовой Т.Ю. заверяю:

Ученый секретарь
ФГАОУ ВО «РНИМУ
им. Н.И. Пирогова» Минздрава России,
кандидат медицинских наук, доцент



Дата « 04 » февраля 2024 г.

Демина Ольга Михайловна

Контактная информация: Федеральное государственное автономное
образовательное учреждение высшего образования "Российский
национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.
Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации
Адрес: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, дом 1
Телефон: +7 (495) 434-03-29
E-mail: rsmu@rsmu.ru
Web-сайт: <https://rsmu.ru/about.html>