

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора, проректора по научной работе, заведующей кафедрой внутренних болезней №3 Федерального государственного бюджетного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Волковой Натальи Ивановна, 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

Диссертационная работа Урусовой Л.С. посвящена изучению аденокортикального рака – редкой злокачественной опухоли коры надпочечников, которая, как правило, характеризуется агрессивным клиническим течением и высокой 5-летней летальностью.

В последние годы аденокортикальный рак рассматривается как гетерогенная группа заболеваний с различными патоморфологическими и геномными особенностями, с чем, вероятно, связана высокая вариабельность клинической картины и прогноза для пациентов. Встречаются как клинически бессимптомные новообразования, так и крайне агрессивные опухоли с летальным исходом в течение менее одного года.

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.

До настоящего времени вопросы своевременного выявления АКР, дифференциальной диагностики, лечения, прогнозирования риска рецидива опухоли и динамического наблюдения пациентов остаются окончательно не решенными, что обусловило высокую актуальность рассматриваемой проблемы.

Научная новизна исследования, полученных результатов и практических рекомендаций

В мировой литературе до сих пор не проводились исследования, которые бы характеризовали морфологические особенности различных вариантов аденокортикального рака и их связь с агрессивным течением заболевания. Однако, в данной диссертации было показано, что у пациентов с классическим типом аденокортикального рака часто наблюдаются патологические митозы и некрозы, что значимо отличает их от других вариантов опухоли.

Анализ выживаемости пациентов позволил диссертанту установить, что те пациенты, у кого обнаружен онкоцитарный гистологический вариант, имеют значительно более высокую выживаемость по сравнению с пациентами с классическим вариантом опухоли. Исследование также показало, что морфологический вариант, уровень митотической активности (особенно значение маркера PNH3) и индекс пролиферативной активности опухоли Ki-67 являются значимыми факторами, влияющими на развитие рецидива заболевания. Кроме того, общая выживаемость пациентов зависит от стадии заболевания по классификации ENSAT, митотической активности, значения индекса Ki-67 и морфологического подтипа опухоли.

В данной работе впервые были описаны наиболее чувствительные и специфичные маркеры гистогенеза аденокортикального рака, такие как SF-1, Melan A и Inhibin A. Также была разработана трехэтапная модель дифференциальной диагностики аденокортикального рака и аденокортикальной аденомы на основе иммуногистохимических характеристик опухолевой ткани.

Также было обнаружено, что активность ферментов RRM1, цитохромов P450W1 и SOAT1 связана с показателями общей и безрецидивной выживаемости у пациентов. Экспрессия этих факторов связана с более неблагоприятным прогнозом по безрецидивной выживаемости у пациентов с аденокортикальным раком.

Были получены новые данные о особенностях опухолевой иммунной инфильтрации в различных морфологических вариантах изучаемой опухоли. Впервые были представлены уникальные результаты single-cell секвенирования аденокортикального рака с анализом геномов отдельных клеток, что позволило провести характеристику транскриптомного профиля клеток данной опухоли.

Теоретическая и практическая значимость полученных результатов

Полученные результаты имеют важное теоретическое значение, так как они расширяют понимание морфологических особенностей аденокортикального рака и его связи с агрессивностью заболевания. Это позволяет лучше классифицировать опухоли и прогнозировать их течение.

Практическая значимость исследования заключается в том, что выявленные факторы, влияющие на выживаемость пациентов с аденокортикальным раком, могут быть использованы для разработки индивидуальной тактики лечения и прогнозирования риска рецидива. Также разработанная трехэтапная модель дифференциальной диагностики поможет улучшить точность диагностики аденокортикального рака и аденомы.

Использование иммуногистохимической панели маркеров, предложенной в данном исследовании, позволит более точно определить гистогенез опухоли надпочечника. Это может быть полезно при постановке диагноза и выборе оптимального лечения.

Наконец, результаты single-cell секвенирования и анализа геномов отдельных клеток аденокортикального рака предоставляют новые данные о транскриптомном профиле опухоли. Это может помочь в дальнейшем исследовании механизмов развития и прогрессирования рака, а также в разработке новых подходов к его лечению.

В целом, полученные результаты имеют значительную теоретическую и практическую значимость, расширяют знание об аденокортикальном раке и могут быть полезными для улучшения диагностики, прогнозирования и лечения этого заболевания.

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.

Научная обоснованность и достоверность положений, результатов и выводов диссертации

Достоверность результатов исследования обеспечивается адекватным объемом клинического материала, репрезентативностью проведенного комплексного обследования пациентов с аденокортикальным раком, адекватностью полученных результатов поставленной цели и задачам исследования, использованием современных методов статистической

обработки полученных данных.

Основные результаты исследования представлены в виде докладов на российских и международных конференциях и конгрессах.

Автор непосредственно участвовал во всех этапах подготовки диссертационной работы. Автором были сформулированы цель и задачи, исходя из них разработана программа исследований, выполнен поиск и анализ научной литературы по изучаемой проблеме. В ходе реализации исследования диссертант лично проводил гистологические и иммуногистохимические исследования операционного материала, полученного в ходе хирургического лечения 73 пациентов с новообразованиями надпочечников, осуществил статистический анализ полученных материалов, формулировку основных положений, выносимых на защиту, выводов и практических рекомендаций. Диссертантом в соавторстве подготовлены к печати публикации по теме работы.

Оценка содержания диссертации

Диссертация Л.С. Урусовой выполнена в соответствии с требованиями ВАК Российской Федерации и имеет стандартную структуру, включающую введение, обзор литературы, раздел с материалами и методами, результаты собственных исследований с обсуждением, заключение с выводами и практическими рекомендациями. Объем работы составляет 278 страниц, в ней представлены 148 рисунков и 48 таблиц. Список литературы содержит 332 источника, включая 28 на русском и 204 на английском языке.

В разделе «Введение» представлено обоснование актуальности выбранной темы, указаны цель и задачи исследования, а также научная новизна и практическая значимость работы, выделены основные положения, которые будут защищены, а также вклад автора.

Первая глава «Адренкортикальный рак: современные представления о патогенезе, патоморфологических характеристиках и лечении опухоли (обзор

литературы)» содержит системный анализ современных научных исследований и тенденций по изучаемой проблематике. Подбранная литература актуальна и достаточна. Анализ обзора литературы написан четко и понятно, что свидетельствует о глубоком понимании диссертантом изучаемой темы, и логично ведет к обоснованию цели и задач исследования.

В Главе 2 «Материалы и методы исследования» описаны критерии отбора пациентов для включения и исключения из исследования, методы формирования выборок, а также представлены подробные характеристики выборок. Автор подробно разъяснил материалы и методы, использованные в данной работе. Методы исследования, примененные в диссертации, соответствуют поставленной цели и задачам работы. Полученные данные были корректно обработаны с использованием современных методов статистического анализа, что подтверждает их достоверность.

В Главе 3 «Морфологическая и иммуногистохимическая характеристика вариантов аденокортикального рака» было установлено, что средний возраст пациентов с этим заболеванием составляет $46,8 \pm 1,7$ лет, и у более чем трети из них наблюдаются гормональные нарушения, преимущественно гиперкортицизм.

При анализе опухолей было выявлено, что классический морфологический вариант аденокортикального рака преобладает (67,1%), в то время как онкоцитарный и миксоидный типы опухолей встречаются реже. Иммуногистохимический анализ выявил различия в уровнях экспрессии различных маркеров у различных типов опухолей, что указывает на их различное биологическое поведение.

Также было обнаружено, что стадия заболевания по классификации ENSAT, митотическая активность, значение индекса Ki-67 и морфологический вариант опухоли оказывают значительное влияние на общую и безрецидивную выживаемость пациентов с аденокортикальным раком.

Важной частью исследования стало выявление различий в уровнях иммунореактивности у различных вариантов аденокарциномы надпочечника, а также описание транскриптомного профиля клеток этого рака.

Кроме того, была разработана трехэтапная модель для дифференциального диагноза аденокарциномы надпочечника и аденомы, которая показала высокую точность диагностики (100%).

В заключении были сделаны обобщение и анализ основных результатов проведенного диссертационного исследования. Выводы и практические рекомендации соответствуют целям и задачам исследования, полностью обоснованы, конкретны и вытекают из содержания диссертационной работы. Работа написана 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.

Существенных замечаний к содержанию и оформлению диссертации не имеется.

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Урусовой Лилии Сергеевны на тему: «Морфологические, иммуногистохимические, молекулярно-генетические диагностические характеристики и факторы прогноза аденокортикального рака», является самостоятельным научным 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 Лилии Сергеевны на тему: «Морфологические, иммуногистохимические, молекулярно-генетические диагностические характеристики и факторы прогноза аденокортикального рака», 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 Урусова Лилия Сергеевна достойна присуждения искомой ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.19. Эндокринология (медицинские науки), 3.3.2. Патологическая анатомия (медицинские науки).

Заведующий кафедрой внутренних болезней №3 ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России,
доктор медицинских наук, профессор _____ Н.И. Волкова

Согласна на обработку моих персональных данных
«18» февраля _____ 2024 г. _____ Н.И. Волкова

Подпись д.м.н. Волковой Натальи Ивановны заверяю:

Ученый секретарь ученого совета ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России
доктор медицинских наук, профессор _____ Н.Г. Сапронова



Контактная информация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Адрес: 344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29.

Телефон: +7 (863) 250-42-00

E-mail: okt@rostgmu.ru Web-сайт: <http://rostgmu.ru/>