

Отзыв официального оппонента

доктора медицинских наук, доцента, Кулевой Светланы Александровны на диссертационную работу Темного Александра Сергеевича «Прогностическое значение клинических и молекулярно – биологических факторов при аденокортикальном раке у детей», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

Актуальность

Злокачественные опухоли у детей — редкие заболевания и в отличие от заболеваний взрослых преимущественно исходят из эмбриональной и соединительной ткани. Опухоли надпочечников, кроме нейробластом, у детей встречаются крайне редко, порядка 1 случая на 100000000 населения в год, что составляет менее 0,2% от всей злокачественной патологии у детей. Аденокортикальный рак (АКР) имеет бимодальное распределение с пиками заболеваемости в возрасте до 5 и после 10 лет и чаще встречается у девочек. Нередко опухоль является частью синдрома предрасположенности к раку, причем большинство детских АКР связаны с герминальными мутациями. У пациентов детского возраста рак коры надпочечника клинически отличается от АКР взрослых: часто это функционально активная опухоль с избыточной выработкой андрогенов, и наиболее распространенным проявлением ее является вирилизация нередко в сочетании с гиперкортицизмом. Другие проявления включают синдром Кушинга (15-40%), феминизацию или гинекомастию из-за избыточной выработки эстрогена (7%), гиперальдостеронизм (1-4%) или сочетание симптомов. Синдром Кушинга без вирилизации встречается редко (5,5%). Геномный ландшафт аденокортикального рака характеризуется гетерозиготности хромосом 11 и 17, что связано с патогенными вариантами *TP53*, избыточной экспрессией инсулиноподобного фактора роста-2 *IGF-2* и соматическими мутациями в генах

ATRX и *CTNNB1*. Пятилетняя выживаемость детей с АКР варьирует от 30% до 70%, и зависит от стадии и клинической картины заболевания. Исходы у пациентов с метастатическим заболеванием остаются удручающими: 5-летняя выживаемость не превышает 20%. Опыт лечения детского аденокортикального рака весьма ограничен не только в России, но и за рубежом. Этим объясняется сложность изучения этой формы опухоли, отсутствие представления об особенностях клинических проявлений, течения заболевания, комплексе мероприятий, необходимых для своевременной диагностики, стадирования и лечения, а также о факторах прогноза.

Решение задач, направленных на улучшение результатов лечения детей, больных аденокортикальным раком, с учетом клинических и молекулярно-биологических факторов определяет актуальность работы Темного А.С. «Прогностическое значение клинических и молекулярно-биологических факторов при аденокортикальном раке у детей».

Научная новизна

Научная новизна диссертационной работы Темного А.С. не вызывает сомнений. Впервые в РФ представлены молекулярно-биологические и клинические факторы прогноза аденокортикального рака, разработан алгоритм своевременной диагностики и адекватного лечения, в том числе, хирургического, что, безусловно, будет способствовать улучшению результатов лечения этого заболевания. Полученные данные обосновывают стратегию терапии, объем и характер хирургического лечения, послеоперационной химиотерапии, а молекулярно-генетические характеристики в будущем будут определять применение новых лечебных подходов.

Достоверность полученных результатов, обоснованность выводов и практических рекомендаций

Диссертационная работа Темного А.С. основана на удовлетворяющим всем критериям клиническом материале – 38 пациентов, она является самым крупным

в России исследованием данной нозологии. Представленный клинический материал тщательно отобран и является достаточными для решения поставленных задач, обеспечивает достоверные результаты представленного опыта. Статистическая обработка материала и расчеты показателей проведены с использованием статистического пакета SPSS Statistics — 23.0.

Современный методологический и технический уровень проведения исследования и изложение полученных данных дает основание считать результаты достоверными. Выполненная работа имеет высокую научно-практическую значимость.

Научно-практическая значимость и внедрение результатов исследования

Автором показано, что хирургический метод является важнейшим этапом в лечении не только локализованного и местно-распространенного АКР у детей, но и при его диссеминированных формах. Стремление к микроскопически радикальной резекции первичной опухоли имеет первостепенное значение, поэтому допустимо проведение расширенного оперативного вмешательства, включающего региональную лимфодиссекцию и резекцию окружающих органов и тканей. Темным А.С. разработан алгоритм предоперационного обследования, выделены морфологические критерии диагностики операционного материала, которые включают определение неблагоприятных факторов (выход опухоли за пределы псевдокапсулы, инвазия в соседние ткани/органы, венозная инвазия, поражение нижней полой вены), индекса Ki-67 и выявление мутаций TP-53, IGF-2. Это позволяет определять правильную стратегию в определении тактики терапии как на дооперационном этапе при планировании хирургического лечения, так и в послеоперационном лечении.

Отмечено, что у пациентов с IV стадией АКР помимо хирургического лечения крайне важным является проведение длительного цитостатического лечения (не менее 8 курсов полихимиотерапии).

Основные результаты диссертационного исследования Темного А.С. были представлены на научных заседаниях, конгрессах и форумах по детской онкологии, в том числе с международным участием. Практические рекомендации внедрены в клиническую деятельность НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, в педагогическом процессе кафедры детской онкологии имени академика Л.А. Дурнова ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России.

Структура и содержание диссертации

Диссертационная работа изложена в традиционном виде на 111 страницах машинописного текста и состоит из введения, четырех глав (обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты исследования, обсуждение результатов), выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы. Литературный указатель включает 111 источников. Диссертация содержит 23 рисунка и 16 таблиц.

Во введении представлена актуальность проблемы, цель исследования, для ее достижения обоснована необходимость решения поставленных в исследовании 5 задач, а также научная новизна и практическая значимость.

Первая глава «Обзор литературы» подробно освещает вопросы эпидемиологии, особенности клинического проявления аденокарциномы рака у детей. Большое место автор уделил роли генетических перестроек в патогенезе развития опухоли и их значению для диагностики и прогноза течения заболевания, возможности в дальнейшем обосновать применение таргетной терапии. И эта очень важная часть изложена четко и убедительно. Также важным явился обзор различных современных методов обследования для проведения дифференциального диагноза с другими патологиями, особенности критериев диагностики АКР у детей, системы стадирования заболевания. Выводом явилось утверждение, что к настоящему времени нет единой полноценной классификации АКР у детей, которая могла бы четко определять прогностические группы и выбор лечебных подходов. Представлены основные вопросы, требующие

решения и являющиеся предметом исследования автором в настоящей работе и в будущем.

Во второй главе представлена общая характеристика, основанная на тщательном анализе 38 пациентов. Данный клинический материал был собран за 17-летний период (с 2003 по 2020 гг.), что, учитывая чрезвычайную редкость патологии, представляет собой самый крупный в России клинический материал.

Адекватная современная статистическая обработка результатов исследования разных групп больных позволяет высказаться о достоверности полученных данных.

Третья глава «Результаты исследования» заключается в глубоком анализе данных о 38 детях, больных аденокарциномой надпочечника.

Глава построена в представлении сведений от общего к частному. В ней подробно анализируется хирургический метод лечения, подчеркивается, что лапароскопический подход применялся только при установленной перед операцией I стадии. Радикальность выполненной операции зависела от целого ряда факторов, которые определены в данной работе и иллюстрированы кривыми 5-летней общей и безрецидивной выживаемости. Кроме того, в диссертационном исследовании представлены данные проведенного однофакторного анализа. Достоверное влияние на 5-летнюю выживаемость оказывали стадия заболевания, масса первичной опухоли, данные за радикальное удаление (на основании отсутствия микроскопически определяемой опухоли в краях резекции, уровень Ki67 < 15%, наличие IGF2 геномных аномалий, инвазия опухолью окружающих тканей, выход за пределы псевдокапсулы, число проведенных послеоперационных циклов при IV стадии заболевания. Значимые различия получены при сравнении кривых выживаемости, созданных для уровня экспрессии Ki67. Статистический анализ проведен и для таких факторов, как стадия заболевания, роль лимфаденэктомии, развитие и характер рецидива болезни и диссеминации АКР. В группе больных с IV стадией АКР анализируется токсичность проведенной после операции химиотерапии.

В четвертой главе «Обсуждение результатов» автор подводит итог проведенного исследования, сопоставляя свои данные с имеющимися данными в зарубежной литературе и приходит к обоснованным выводам.

Выводы полностью вытекают из содержания работы и соответствуют поставленным задачам.

Практические рекомендации конкретны и обоснованы проведенным исследованием. Внедрение их в клиническую деятельность позволит улучшить результаты лечения АКР у детей. Существенных замечаний по диссертационной работе не выявлено.

Заключение

Диссертационное исследование Темного Александра Сергеевича «Прогностическое значение клинических и молекулярно-биологических факторов при аденокортикальном раке у детей» является полноценной самостоятельной научно-квалификационной работой на актуальную тему. Исследование выполнено на высоком научном и методическом уровне. В диссертации решена актуальная научная задача — определение клинических и молекулярно-биологических факторов, влияющих на прогноз аденокортикального рака у детей, учет которых позволит улучшить результаты лечения.

По своей актуальности, уровню и объему проведенных исследований, научной новизне полученных результатов и их практической значимости, способу решения поставленных задач диссертационная работа Темного А.С. полностью соответствует требованиям пп. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013 г. (в редакции постановлений Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 г. № 335, от 20 марта 2021 года №426, от 11 сентября 2021 г. №1539), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор, Темный Александр

Сергеевич, заслуживает присуждения ему ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

Заведующая детским онкологическим отделением, ведущий научный сотрудник научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации, профессор учебно-методического отдела
ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Петрова»
Минздрава России
доктор медицинских наук, доцент

Кулева Светлана Александровна
«03» мая 2023 г.

Подпись д.м.н., доцента, Кулевой С.А. заверяю
Ученый секретарь ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Петрова»
Минздрава России
доктор медицинских наук



Иванцов Александр Олегович

ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Петрова» Минздрава России
Адрес: 197758 г. Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д.68
e-mail: oncl@ion.spb.ru