

## ОТЗЫВ

доктора медицинских наук, Аллахвердиева Арифа Керим оглы, руководителя отдела торакоабдоминальной хирургии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы» на автореферат диссертационной работы Темного Александра Сергеевича на тему: «Прогностическое значение клинических и молекулярно–биологических факторов при аденокортикальном раке у детей» представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности

### 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

Аденокортикальный рак (АКР) у детей относится к наиболее неблагоприятным по прогнозу опухолям. Крайне редкая частота заболеваемости 0,2 на 1 миллион детей в год диктует необходимость тщательного изучения этой формы злокачественных опухолей, разработки современных лечебных подходов. Полученные данные по определению факторов, влияющих на прогноз заболевания, являются необходимыми и чрезвычайно важными. Стадирование пациентов с учетом биологических и радиологических критериев, выбор оперативного доступа и объема оперативного вмешательства, необходимость выполнения регионарной лимфодиссекции, планирование химиотерапии при диссеминированном и местно-распространенном АКР - это тот спектр нерешенных проблем, который мы имеем на сегодняшний день.

В связи с этим актуальность представленной работы, целью которой является улучшение результатов лечения детей больных аденокортикальным раком, не вызывает сомнений.

Научная новизна работы заключается в разработке предоперационного алгоритма обследования, выделении параметров морфологической диагностики,

которые включают определение неблагоприятных факторов, таких как выход опухоли за пределы псевдокапсулы, инвазия в соседние ткани/органы, венозная инвазия, поражение нижней полой вены, определение индекса Ki-67 и выявление мутаций TP-53. Дана оценка роли хирургического метода лечения, как основного не только при локализованном и местно-распространенном, но и при диссеминированном АКР у детей. Важное место отведено химиотерапии и ее роли у пациентов с IV стадией АКР. Достоверность результатов исследования, основана на достаточном по объему клиническом материале, который включает в себя результаты лечения 38 пациентов. Проведен тщательный анализ с применением адекватных методик статистической обработки данных. Основные результаты исследования и вытекающие из них положения отражены в 3 опубликованных работах, из них 3 – в научных журналах, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России.

Автореферат диссертации, в целом, отражает все этапы исследования и дает полное представление о проделанной работе. Концепция автореферата, цели, задачи и представленные результаты соответствуют шифру специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

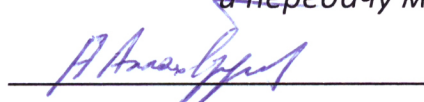
Принципиальных замечаний по автореферату нет.

Согласно представленному автореферату, диссертационная работа Темного Александра Сергеевича на тему: «Прогностическое значение клинических и молекулярно-биологических факторов при адренокортикальном раке у детей» является самостоятельной, законченной научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная задача, имеющая важное значение для практического здравоохранения и детской онкологии. Диссертация 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 заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

Руководитель отдела торакоабдоминальной хирургии  
Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы  
«Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова  
Департамента здравоохранения города Москвы»

*согласен на сбор, обработку, хранение  
и передачу моих персональных данных*

  
\_\_\_\_\_ д.м.н. А.К. Аллахвердиев  
*10.05.2023*

Подпись д.м.н. Аллахвердиева Арифа Керим оглы «заверяю»:

Ученый секретарь  
Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы  
«Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова  
Департамента здравоохранения города Москвы»

  
\_\_\_\_\_ к.м.н. Т.А. Косачева  


Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы  
«Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова  
Департамента здравоохранения города Москвы  
(ГБУЗ МКНЦ им. А.С. Логинова ДЗМ)

111123, г. Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86, стр. 6

Тел.: +7 (495) 304-30-39

E-mail: info@mknc.ru



## ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Темного Александра Сергеевича на тему: «Прогностическое значение клинических и молекулярно-биологических факторов при аденокортикальном раке у детей», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия

Аденокортикальный рак у детей – это редкая высокозлокачественная опухоль, клинически характеризующаяся очень агрессивным, часто скрытым и непредсказуемым течением. Рецидивы новообразования после выполненной, казалось бы, радикальной операции, подтвержденной даже гистологическим исследованием операционного материала, наблюдаются, тем не менее, довольно часто. В прогнозе играют биологические факторы, такие как индекс Ki67, экспрессия гена TP-53, фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) и т.п. Однако, на данный момент нет четких клинических рекомендаций, определяющих послеоперационное лечение в случае обнаружения этих неблагоприятных факторов у пациентов. Что касается прогноза течения местно-распространенного и диссеминированного рака, то он крайне неблагоприятен, несмотря на проведение комбинированного лечения, которое носит скорее паллиативный характер, продлевая жизнь больным. Общая долгосрочная выживаемость в этих группах редко превышает 10-20%.

Становится очевидным, что улучшение результатов лечения аденокортикального рака у детей является актуальной задачей, а объективизация выбора метода лечения с учетом клинических, морфологических и молекулярно-биологических характеристик в свете прогноза заболевания - новым подходом к решению данной научной задачи. В диссертации проведено исследование влияния клинических факторов на



течение и прогноз аденокортикального рака у детей, проведен сравнительный анализ выживаемости детей после радикальных и нерадикальных операций, определена роль хирургического метода лечения при диссеминированных формах аденокортикального рака, изучено влияние экспрессии белка p53, индекса пролиферативной активности Ki67 на прогноз и выбор тактики лечения при аденокортикальном раке, а также разработан алгоритм обследования детей, страдающих аденокортикальным раком.

В основу диссертационного исследования положены клинические материалы, полученные от 38 детей с гистологически верифицированными локализованными, местно-распространенными и диссеминированными формами аденокортикального рака, получивших лечение и/или находившихся под наблюдением в НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (n=28) и ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России (n=10) в период с 2003 г. по 2020 г. В диссертации проанализированы особенности течения заболевания различных стадий и представлены результаты радикального и нерадикального хирургического лечения. Диссертант непосредственно участвовал в обследовании и лечении ряда больных, самостоятельно собрал и проанализировал все медицинские материалы и уточнил стадию аденокортикального рака, самостоятельно обобщил и провел статистическую обработку всех количественных и качественных показателей клинических, инструментальных, морфологических, иммуногистохимических, генетических исследований, а также результатов различных методов лечения 38 детей с аденокортикальным раком.

В результате проведенного диссертационного исследования установлено, что основными клиническими факторами, достоверно влияющими на прогноз и результаты лечения, являются объем опухоли  $\leq 200$  см<sup>3</sup> (I стадия аденокортикального рака) и отсутствие отдаленных метастазов. Пятилетняя общая выживаемость и безрецидивная выживаемость в группах пациентов с I и II стадиями составила 100% и 71%, и 100% и 69%,

соответственно, по сравнению с 17% и 14% при III стадии. Пятилетняя общая выживаемость и безрецидивная выживаемость при I-III стадиях составила 71% и 69%, против 0% при IV стадии. Микроскопически подтвержденное полное удаление опухоли у пациентов с локализованным и местно-распространенным адренокортикальным раком (I-III стадии) статистически достоверно улучшает результаты лечения в однофакторном анализе. Пятилетняя безрецидивная выживаемость при I-III стадиях составляет 85,7% при резекции R0, тогда как 0% при резекции R1/R2, соответственно. Риск развития локального рецидива при R0 достигает 14,3% и 100% при R1/R2.

При адренокортикальном раке IV стадии диссертантом отмечено снижение частоты локальных рецидивов у радикально прооперированных пациентов, что увеличило время до прогрессирования заболевания, по сравнению с больными, прооперированными нерадикально (10 мес. против 5,6 мес.). Риск развития локального рецидива в первые 8 мес. от операции составил 33,3% при резекции R0 и 100% при резекции R1/R2, соответственно. При этом радикальность хирургического вмешательства не оказала влияния на 2-х и 5-летнюю общую выживаемость, которая составила 57,1% и 0%, соответственно.

Индекс Ki-67  $\geq 15$  и наличие мутаций в гене IGF-2 являются факторами, которые достоверно негативно влияют на прогноз заболевания у больных с локализованным и местно-распространенным адренокортикальным раком. Пятилетняя безрецидивная выживаемость у пациентов с I-III стадиями составила 93,3% против 12,5% при уровне индекса Ki-67  $< 15$  и уровне индекса Ki-67  $\geq 15$ , соответственно, и 90% против 0% при отсутствии или наличии мутации в гене IGF-2, соответственно. Мутации в гене TP-53 не оказали достоверного влияния на общую и безрецидивную выживаемость, однако в сочетании с мутациями в гене IGF-2 являлись значимым негативным фактором прогноза, снизившего двухлетнюю общую выживаемость до 0% при адренокортикальном раке у детей I-III стадий. В диссертации также убедительно показано, что



оптимальным для полноценной диагностики аденокортикального рака у детей на дооперационном этапе является применение ультразвуковой компьютерной томографии первичной опухоли и лимфатических узлов с последующим обязательным проведением рентгеновской и/или магнитно-резонансной томографии брюшной полости и малого таза с внутривенным контрастированием, а также рентгеновской компьютерной томографии грудной клетки. Из лабораторных исследований важным является определение уровней секреции гормонов, прежде всего, группы аденокортикостероидов. Морфологическая диагностика должна включать в себя не только тщательное изучение краев резекции, наличия признаков выхода опухоли за пределы псевдокапсулы и венозной инвазии, но и определение индекса Ki-67 и мутаций в генах TP-53 и IGF-2.

#### Заключение.

Насколько можно судить по автореферату – диссертация Темного Александра Сергеевича «Прогностическое значение клинических и молекулярно-биологических факторов при аденокортикальном раке у детей» является законченной самостоятельно выполненной под руководством доктора медицинских наук Казанцева Анатолия Петровича научно-квалификационной работой, в которой содержится новое решение актуальной задачи детской онкологии – улучшения результатов лечения аденокортикального рака у детей на основе дифференцированного подхода к выбору метода терапии с учетом клинико-морфологических и молекулярно-биологических характеристик опухоли. Диссертация по своей актуальности, уровню и объёму проведённых исследований, научной новизне полученных результатов и их практической значимости 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 заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

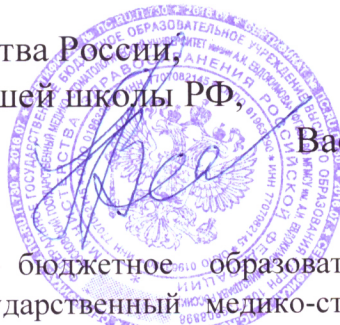
Заведующий кафедрой онкологии  
ФДПО ФГБОУ ВО «Московский государственный  
медико-стоматологический университет  
имени А.И. Евдокимова» Минздрава России,  
заслуженный деятель науки Российской Федерации,  
д.м.н, профессор

*Согласен на сбор, обработку, хранение и передачу моих персональных данных*

 Сельчук Владимир Юрьевич  
11.05.2023г.

Подпись д.м.н., профессора Сельчука В.Ю. «заверяю»

Ученый секретарь  
ФГБОУ ВО «Московский государственный  
медико-стоматологический университет  
имени А.И. Евдокимова» Минздрава России,  
заслуженный врач России,  
Лауреат Премии Правительства России,  
Заслуженный работник Высшей школы РФ,  
д.м.н., профессор



Васюк Юрий Александрович

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1, тел. 8-495-609-67-00

E-mail: [msmsu@msmsu.ru](mailto:msmsu@msmsu.ru)

[www.msmsu.ru](http://www.msmsu.ru)