

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора, заведующей отделом онкоморфологии Московского научно-исследовательского онкологического института имени П.А. Герцена – филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства Здравоохранения Российской Федерации Волченко Надежды Николаевны на диссертационную работу Вилковой Алисы Станиславовны на тему «Клинико-морфологические факторы прогноза анапластического рака щитовидной железы», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.6. Онкология, лучевая терапия и 3.3.2. Патологическая анатомия.

Актуальность темы исследования

Анапластический рак щитовидной железы (АРЩЖ) является редкой опухолью щитовидной железы с крайне агрессивным течением и неблагоприятным прогнозом. Медиана общей выживаемости пациентов с АРЩЖ составляет около 6-9 месяцев, однако до 15% больных достигают общей выживаемости 1,5 лет, описаны случаи двухлетней выживаемости. В настоящее время разница медиан выживаемости пациентов с АРЩЖ остается неизученной и прогнозирование течения заболевания является актуальной проблемой современной онкологии.

Большая часть мировых исследований основана на изучении клинических факторов прогноза, а их данные зачастую отличаются друг от друга. Исследования морфологических факторов прогноза АРЩЖ являются единичными и носят фрагментарный характер, что связано с устоявшимся мнением об отсутствии влияния гистологического строения опухоли на течение заболевания. Тем не менее, имея подтвержденные данные о влиянии гистологических особенностей ряда злокачественных опухолей на прогноз заболевания (например, варианты папиллярного рака щитовидной железы с

более агрессивным течением), не вызывает сомнения целесообразность и своевременность данной работы, целью которой является выделение новых клинических, морфологических, иммуногистохимических и молекулярно-генетических факторов прогноза.

Несмотря на описанное в литературе многообразие паттернов гистологического строения анапластического рака, а также иных морфологических особенностей данной опухоли, связь ее строения с прогнозом заболевания остается неизученной. Исследование корреляции морфологических особенностей опухоли с ее иммуногистохимическим и молекулярно-генетическим профилем, а также течением заболевания позволит сократить сроки верификации диагноза, стратифицировать пациентов по группам риска и оптимизировать объем лечения.

Научная новизна

Диссертационная работа Вилковой Алисы Станиславовны отличается высокой научной новизной. На уникальном гистологическом материале автором подробно изучены не только морфологические особенности крайне редкой опухоли щитовидной железы, а также особенности экспрессии иммуногистохимических маркеров клетками опухоли и молекулярно-генетические аномалии, их взаимосвязь и корреляция с прогнозом заболевания. Впервые проведен полуколичественный анализ клеточного состава не только первичной, но и метастатической опухоли с их сравнением. Автором выделены статистически достоверные морфологические факторы прогноза АРЩЖ, а также выведен новый морфологический прогностический индекс. Несомненно, результаты данной работы имеют потенциал для дальнейшего применения в рутинной практике, позволив стратифицировать пациентов по группам риска и по клиническим, и по морфологическим параметрам.

Обоснованность и достоверность полученных результатов, выводов и практических рекомендаций

Данные диссертационной работы Вилковой Алисы Станиславовны основаны на ретроспективном анализе медицинских карт и различных методах исследования (свето-оптическом, иммуногистохимическом и молекулярно-генетическом) гистологического материала 30 пациентов с анапластическим раком щитовидной железы, проходивших лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, ФГБУ "РНЦРР" Минздрава России, ГБУЗ «МОБ №62 ДЗМ» и ГБУЗ «ГКБ №29 им. Н.Э. Баумана ДЗМ» с 2003 по 2020 гг. Полученные в данной работе результаты имеют большое практическое и теоретическое значение, поскольку на их основании выделены новые морфологические и скорректированы клинические факторы прогноза заболевания, характерные для населения Российской Федерации.

Высокий научно-профессиональный уровень проведения исследования и изложения полученных данных дает основание считать полученные диссертантом результаты достоверными.

Структура и содержание диссертации

Диссертация написана по традиционному стилю, изложена на 115 страницах машинописного текста и состоит из введения, четырех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка условных сокращений и списка литературы. Литературный указатель содержит 111 источников, из которых 4 отечественных и 107 зарубежных. Работа иллюстрирована 29 таблицами и 36 рисунками со сквозной нумерацией. Диссертация характеризуется целостностью и последовательностью, обоснованным выбором цели и задач научного исследования.

Во «**Введении**» автор обосновывает актуальность темы исследования и степень ее разработанности. Автором сформирована цель исследования, из которой логично вытекают 6 поставленных задач. Также во введении автор обосновывает научную новизну, теоретическую и практическую значимость работы, методологию и методы исследования. Автором выделены положения,

выносимые на защиту, обозначено соответствие диссертационной работы паспортам искомых научных специальностей, описана степень достоверности и апробации результатов, выделены публикации по теме диссертации. Отдельно описана структура и объем диссертации.

Первая глава «Обзор литературы. Анапластический рак щитовидной железы: клинико-морфологические особенности» является литературной справкой на основе анализа отечественной и зарубежной литературы, содержит исторические и современные данные. Описаны эпидемиология заболевания, основные теории патогенеза. Большое внимание уделено особенностям морфологического строения опухоли и описанием разнообразных типов роста, приведено большое количество исторических справок. Описаны особенности экспрессии иммуногистохимических маркеров клетками опухоли, а также наиболее часто встречающиеся молекулярно-генетические аномалии. Автор оценивает клиническое течение заболевания, а также приводит различные исследования по поиску клинических факторов прогноза.

Глава в полной мере отражает состояние проблемы, актуальность и научную новизну диссертационной работы. Диссертант хорошо ориентируется в литературных источниках, детально разбирается в проблеме. Глава написана хорошим литературным языком, читается легко и с интересом. Замечаний нет.

Во второй главе «Материалы и методы исследования» подробно описаны различные аспекты дизайна исследования: критерии включения пациентов, а также случаи, исключенные из работы, алгоритмы изготовления гистологических и иммуногистохимических препаратов, а также проведения молекулярно-генетических исследований. Детально изложен метод микроскопической оценки гистологических и иммуногистохимических препаратов с указанием методов подсчета полуколичественных параметров опухоли. Статистическая обработка выполнена с помощью современных алгоритмов, включая метод Kaplan-Meier для оценки общей и безрецидивной

выживаемости. Достоверность полученных результатов определяли с использованием теста log-rank, статистически значимым признавался результат при $p < 0,05$. Замечаний нет.

В третьей главе «Клинико-морфологические параметры анапластического рака» представлены клинико-анамнестические и морфологические данные 30 пациентов с АРЦЖ. Автор разделяет исследованные случаи на группы в зависимости от характера возникновения опухоли (первичный и вторичный), также проведено разделение пациентов по группам в зависимости от наличия в анамнезе иных заболеваний щитовидной железы и наличии интратуморальных очагов более дифференцированной опухоли. Однако случаи с наличием фокусов более дифференцированной опухоли также должны считаться вторичным АРЦЖ.

В данной главе автор выделяет четыре основных морфологических типа АРЦЖ, характеризующиеся общностью особенностей гистологического паттерна роста: эпителиоидно-сквамозный, саркоматоидный, бифазный и недифференцированный. Автором подсчитаны некоторые морфологические параметры опухоли, такие как наличие и объем интратуморальных очагов некроза, митотическая активность клеток опухоли, наличие и степень выраженности воспалительного инфильтрата, наличие ангиолимфатической инвазии и иные.

Автором проводится сравнительный анализ клеточного состава первичной и метастатической опухоли с их последующим сравнением. Подробные описания гистологического строения первичной и метастатической опухоли приведены в случаях их расхождения.

Описаны особенности экспрессии клетками опухоли маркеров эпителиальной и органоспецифической дифференцировки, Ki-67 и p53. Остается открытым вопрос о верификации диагноза при отсутствии экспрессии клетками опухоли маркеров органной принадлежности и эпителиальных маркеров (16,7%), проведении дифференциальной диагностики с саркомаами данной локализации.

В четвертой главе «Факторы прогноза анапластического рака щитовидной железы» приведен статистический анализ сравнения общей выживаемости пациентов с различными клинико-морфологическими параметрами. Статистически достоверными благоприятными факторами прогноза автор выделяет возраст пациентов менее 65 лет, размер опухоли менее 6см, отсутствие отдаленных метастазов и лейкоцитоз менее 10.000 WBC/мм². Частично эти данные совпадают с мировыми, и если влияние размера опухоли и наличия отдаленных метастазов на прогноз заболевания не вызывает вопросов, то влияние лейкоцитоза на течение болезни остается не до конца изученным. Возможно, автору следовало бы обосновать значение лейкоцитоза и его влияние на общую выживаемость пациентов.

Автор также выделяет статистически достоверные благоприятные морфологические факторы прогноза: низкая митотическая активность клеток опухоли (менее 20 митозов в 10 полях зрения) и отсутствие интратуморальных очагов некроза. Другие исследованные клинико-анамнестические и морфологические данные хотя и не получили статистического подтверждения их влияния на прогноз заболевания, имеют тенденцию к дальнейшему изучению. Так, на основе этих данных автор подтверждает статистическую достоверность индекса Sugitani и выводит новый морфологический прогностический индекс, который является статистически достоверным.

Раздел, посвященный исследованию иммуногистохимического профиля опухоли, демонстрирует отсутствие его связи и с ее гистологическим строением, и с прогнозом заболевания.

Отдельно автором проанализирована взаимосвязь наличия единичных или сочетанных молекулярно-генетических аномалий опухоли с ее гистологическим строением, патогенезом (случаи вторичного АРЦЖ с фокусами более дифференцированной опухоли) и общей выживаемостью пациентов. Данное исследование открывает новые направления дальнейших исследований этой редкой опухоли.

В «**Заключении**» автор лаконично представляет ключевые моменты каждого из разделов диссертации и подводит итоги своего исследования. Автором сформировано 6 выводов, которые логически отвечают на поставленные задачи исследования. Замечаний нет.

Практические рекомендации содержат обоснованные предложения. Однако автор упускает из вида молекулярно-генетическое исследование на наличие мутации в гене TERT, несмотря на доказанное влияние данного параметра на прогноз заболевания. Не до конца понятной также является рекомендация к использованию большой панели антител при проведении иммуногистохимической диагностики. Возможно, автору следовало бы более подробно расписать данный пункт.

Диссертация выполнена и оформлена согласно требованиям, предъявляемым к диссертационным работам, и соответствует положениям и выводам диссертации. По материалам диссертации опубликованы 3 научные статьи в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для публикации основных результатов диссертационных исследований на соискание ученой степени кандидата наук.

Существенных замечаний по диссертационной работе не выявлено.

Заключение

Диссертационная работа Вилковой Алисы Станиславовны на тему «Клинико-морфологические факторы прогноза анапластического рака щитовидной железы» является законченной самостоятельной научно-квалификационной работой, выполненной с использованием современных методов исследования, в которой на основании выполненных автором исследований осуществлено решение научной задачи - выявления новых морфологических факторов прогноза анапластического рака щитовидной железы, имеющей важное значение для клинической онкологии.

По своей актуальности, уровню и объему проведенных исследований, научной новизне полученных результатов и их практической значимости, диссертационная работа Вилковой А.С. полностью соответствует 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, от 26 октября 2023 г. №1786, от 25 января 2024 г. №62), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.6. Онкология, лучевая терапия и 3.3.2. Патологическая анатомия.

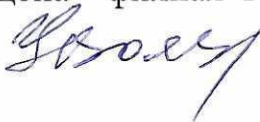
Даю согласие на сбор, обработку, хранение и передачу персональных данных в диссертационный совет 21.1.032.01, созданного на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

Официальный оппонент

доктор медицинских наук (3.1.6. – Онкология, лучевая терапия), профессор
Заведующая отделом онкоморфологии

МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии»

Минздрава России



Волченко Надежда Николаевна

«24» Ок 2025 г.

Подпись д.м.н., профессора Волченко Н.Н. заверяю

Ученый секретарь

МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии»

Минздрава России,

кандидат биологических наук



Жарова Елена Петровна

Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Адрес 125284, г. Москва, 2-й Боткинский пр., д.3, тел. +7(495)150-11-22

<https://new.nmicr.ru>, E-mail: mnioi@mail.ru