

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

**кандидата медицинских наук, заместителя главного врача по онкологии
Федерального государственного бюджетного учреждения
«Национальный медицинский исследовательский центр
эндокринологии» Министерства здравоохранения Никифоровича Петра
Алексеевича на диссертационную работу Вилковой Алисы
Станиславовны на тему «Клинико-морфологические факторы прогноза
анapластического 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

Диссертационная работа Вилковой Алисы Станиславовны посвящена изучению клинико-морфологических и молекулярно-генетических факторов прогноза анапластического рака щитовидной железы (АРЩЖ). Проблема, изученная в проведенной работе, является актуальной. АРЩЖ относится к крайне редким злокачественным новообразованиям щитовидной железы с крайне агрессивным течением и высокой летальностью, отличающейся выраженной гетерогенностью гистологического строения. Быстрое прогрессирование заболевания и распространения злокачественного процесса на смежные структуры зачастую приводит к невозможности проведения оперативного лечения и получения достаточного объема гистологического материала, что существенно затрудняет изучение особенностей морфологического строения опухоли и их взаимосвязи с прогнозом заболевания.

Несмотря на крайне агрессивное течение заболевания со средней продолжительностью жизни пациентов 6-9 месяцев после манифестации болезни, в мировой литературе описаны случаи двухлетней выживаемости

пациентов, что открывает возможность для определения факторов прогноза заболевания и стратификации пациентов по группам риска. Большинство мировых исследований посвящены изучению клинических факторов прогноза АРЩЖ, и их результаты отличаются в зависимости от региона исследования. Также длительное время считалось, что гистологическое строение АРЩЖ не влияет на прогноз заболевания.

Таким образом, целесообразность и своевременность диссертационной работы, целью которой является изучение морфологических и молекулярно-генетических особенностей АРЩЖ и их корреляции с прогнозом заболевания, а также изучения клинических факторов прогноза АРЩЖ, характерных для населения Российской Федерации, не вызывает сомнения и является актуальной.

Научная новизна

Впервые в России на достаточном объеме гистологического материала крайне редкой злокачественной опухоли щитовидной железы изучены клиничко-морфологические и молекулярно-генетические особенности АРЩЖ. Впервые проведен подробный детальный анализ клеточного состава первичной и метастатической опухоли, а также их сравнение. Выделены гистологические типы опухоли, наиболее характерные для населения Российской Федерации, а также изучена их взаимосвязь с иммуногистохимическим профилем, молекулярно-генетическими аномалиями, клиническими особенностями и прогнозом заболевания.

Обоснованность и достоверность полученных результатов, выводов и практических рекомендаций

Данные диссертационной работы Вилковой Алисы Станиславовны основаны на ретроспективном анализе медицинских карт и гистологическом материале 30 пациентов с АРЩЖ, проходивших лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, ФГБУ "Российский научный

центр рентгенорадиологии", ГБУЗ «Московская онкологическая больница №62» и ГБУЗ «Городская клиническая больница №29 им. Н.Э. Баумана» с 2003 по 2020 гг. Полученные в данной работе результаты имеют большое практическое и теоретическое значение, поскольку на их основании выделены статистически достоверные клинические, морфологические и молекулярно-генетические факторы прогноза АРЦЖ. Высокий профессиональный уровень проведения исследований дает основание признать полученные данные 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 логично обосновывает актуальность темы и степень ее разработанности, научную новизну, формирует цель работы, для достижения которой автор сформулировал 6 задач. Описаны теоретическая и практическая значимость работы. Также введение включает методологию исследования, выносимые на защиту положения, степень достоверности, апробацию результатов и публикации по теме исследования.

Глава 1 «Обзор литературы. Анапластический рак щитовидной железы: клинико-морфологические особенности» представляет собой литературную справку, основанную на анализе работ зарубежных и отечественных авторов, посвященных изучаемой проблеме. Глава содержит как исторические, так и современные данные об эпидемиологии, патогенезе, особенностям клинического течения заболевания. Значительная часть главы посвящена морфологическим, иммуногистохимическим и молекулярно-

генетическим параметрам опухоли, где детально описаны основные гистологические типы АРЦЖ, выделенные в мировой литературе, а также более редкие гистологические типы и подтипы данной опухоли. Также большое внимание уделено фактором прогноза АРЦЖ, что в полной мере отражает состояние проблемы и целесообразность выполнения диссертационного исследования.

Диссертант ориентируется в литературных источниках и глубоко разбирается в проблеме. Глава написана хорошим литературным языком, читается легко и с большим интересом, содержит много исторических и последних исследований по теме диссертации. Замечаний нет.

В главе 2 «Материалы и методы исследования» детально изложены различные аспекты дизайна исследования. Приведены критерии включения пациентов в исследование, а также критерии исключения, согласно которым обосновано исключение семерых пациентов. Подробно описаны параметры макро- и микроскопической оценки образцов, описан подход к оценке клеточного состава опухоли с выделением основных клеточных элементов. Подробно описан метод полуколичественного анализа гистологических параметров АРЦЖ, изготовление иммуногистохимических препаратов и методика оценки экспрессии маркеров в клетках опухоли, метод молекулярно-генетического исследования. 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 к этому разделу нет.

В главе 3 «Клинико-морфологические параметры анапластического рака» представлены клинико-анамнестические и морфологические данные 30 пациентов с АРЦЖ. В зависимости от характера возникновения заболевания пациенты разделены на группы с первичным и вторичным АРЦЖ, для каждой из групп проведено рестадирование заболевания согласно TNM-8 (AJCC). Также, независимо от характера

возникновения заболевания, выделены случаи АРЦЖ с наличием фокусов более дифференцированной опухоли.

Автором выделены четыре основные гистологические группы АРЦЖ: эпителиоидно-сквамозная, саркоматоидная, бифазная и недифференцированная. Следует отметить, что две из этих групп совпадают с описанными в мировой литературе (эпителиоидно-сквамозная и саркоматоидная). В то же время автор не выделяет отдельно группу с остеокластоподобными гигантскими клетками, также описанную в мировой литературе, несмотря на описанное автором наличие данных клеток в некоторых случаях. Вопрос о выделении отдельного гигантоклеточного гистологического типа АРЦЖ и его прогностической значимости остается открытым.

Автором приведен подробный клеточный состав каждого исследованного случая, а в некоторых случаях и метастатической опухоли с их последующим сравнением. Подробно описаны только отдельные случаи расхождения клеточного состава первичной и метастатической опухолей, логично обоснован выбор материала для последующих исследований.

Также в данной главе описан характер экспрессии иммуногистохимических маркеров клетками АРЦЖ, приведено процентное соотношение окрашенных клеток. Возможно, этот раздел следовало бы дополнить сводной таблицей для каждого отдельного случая (по аналогии с описанием клеточного состава опухоли) для лучшего понимания общей иммуногистохимической картины. Отсутствует раздел, посвященный результатам молекулярно-генетических исследований опухоли.

В главе 4 «Факторы прогноза» приведены результаты статистического анализа клинических данных пациентов и полученных в предыдущей главе морфологических параметров опухоли с общей выживаемостью пациентов. В данном исследовании статистически достоверными неблагоприятными клиническими факторами прогноза АРЦЖ стал возраст пациентов более 65 лет, размер опухоли более 6 см и наличие

отдаленных метастазов, что не противоречит мировым данным. Неблагоприятное значение лейкоцитоза более 10.000 WBC/мм² также согласуется с мировыми данными. Иные клинические и анамнестические данные, хоть и демонстрируют тенденцию к значительной разнице показателей общей выживаемости, статистического подтверждения не получили. Также статистическое подтверждение получило применение модифицированного индекса Sugitani, что позволит стратифицировать пациентов по группам риска.

Автором выделены статистически достоверные благоприятные морфологические факторы прогноза: низкая митотическая активность клеток опухоли (менее 20 митозов в 10 полях зрения) и отсутствие интратуморальных очагов некроза. На основании этих параметров, а также гистологического строения и наличие фокусов более дифференцированной опухоли, автором выведен морфологический прогностический индекс, который также получил статистическое подтверждение и позволит стратифицировать пациентов по группам риска.

Стоит отметить отсутствие в этом разделе данных сравнения общей выживаемости пациентов в зависимости от степени выраженности и характера интратуморальной воспалительной инфильтрации, хотя описание методики подсчета и данные распределения в исследованных случаях описаны в предыдущих главах. Остается неизвестным, проводилось ли такое сравнение, и если нет, то по каким причинам.

В данном исследовании нет статистически достоверных параметров, позволяющих связать иммуногистохимический профиль опухоли с ее гистологическим строением и общей выживаемостью пациентов.

В разделе «Молекулярно-генетические факторы прогноза» приведены результаты молекулярно-генетических исследований 30 пациентов с АРЦЖ, хотя эту информацию следовало бы вынести в предыдущую главу. Автором проанализирована взаимосвязь наличия некоторых генетических мутаций с общей выживаемостью и строением опухоли. Особый интерес представляет

возможность разделения случаев АРЦЖ на два основных подтипа: эпителиоидно-сквамозидный вариант с наличием фокусов более дифференцированной опухоли и мутацией в гене BRAF и саркоматоидный вариант без фокусов более дифференцированной опухоли с мутацией в гене TERT с учетом существенной разницы показаний общей выживаемости в этой группе. Данные обстоятельства дают потенциал к дальнейшим исследованиям этих подгрупп АРЦЖ.

В заключении автором приводятся краткие итоги выполненного научного исследования. Выводов 6, они логичны, последовательно вытекают из полученных результатов и отвечают на поставленные задачи данного исследования.

Практические рекомендации содержат обоснованные предложения по морфологическому и молекулярно-генетическому исследованию АРЦЖ.

Диссертационная работа выполнена и оформлена согласно требованиям, предъявляемым к диссертационным работам, соответствует выводам диссертации. По материалам диссертации опубликованы 3 печатные работы 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» выполнена на высоком научно-методическом уровне, является законченной научной работой, в которой содержится решение важной научной задачи по поиску новых морфологических и актуализации клинических факторов прогноза анапластического рака щитовидной железы и стратификации пациентов по группам риска, 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

кандидат медицинских наук (3.1.6. – Онкология, лучевая терапия, 3.1.9. - Хирургия),

Заместитель главного врача по онкологии

ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России

Никифорович Петр Алексеевич

«27» февраля 2025 г.

Подпись к.м.н. Никифоровича П.А. заверяю

Ученый секретарь

ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России

Доктор медицинских наук, профессор

Дзеранова Лариса Константиновна

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Адрес 117292, г. Москва, ул. Дм. Ульянова, д.11, тел. 8 (495) 500-00-90

<https://www.endocrincentr.ru>, E-mail: nmic.endo@endocrincentr.ru