

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора Волченко Надежды Николаевны на диссертацию Ильиной Татьяны Евгеньевны на тему «Фолликулярные опухоли щитовидной железы неопределенного злокачественного потенциала: клинико-морфологическое обоснование хирургической тактики», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.3.2. Патологическая анатомия, 3.1.9. Хирургия (медицинские науки).

Актуальность избранной темы

Диссертационное исследование Ильиной Т.Е. посвящено актуальной проблеме современной медицины – улучшению морфологической диагностики и персонализации выбора тактики ведения пациентов с фолликулярной опухолью щитовидной железы неопределенного злокачественного потенциала (ФОНЗП).

В 4-м издании международной классификации опухолей эндокринных органов (2017) значительное место уделено опухолям щитовидной железы, в которой экспертами ВОЗ пересмотрены критерии злокачественности инкапсулированных ФОНЗП. Вместе с тем до сих пор затруднена достоверная цитологическая верификация злокачественного потенциала этих новообразований, особенно на дооперационном этапе, в связи с отсутствием надёжных критериев злокачественности. Кроме того, остаётся сложной морфологическая диагностика ФОНЗП и на этапе исследования операционного материала из-за отсутствия очевидных структурных проявлений инвазии в собственную капсулу и/или регистрации сомнительных изменений ядер опухолевых клеток, характерных для папиллярной карциномы. При этом сегодня морфологические исследования, посвящённые морфологической диагностике ФОНЗП, малочисленны и противоречивы. Трудности гистологической верификации новообразований этой группы и отсутствие достоверных критериев злокачественных потенциалов опухоли приводят порой к неоправданному

расширение объема хирургических вмешательств на щитовидной железе и росту числа послеоперационных осложнений.

Таким образом, современное состояние проблемы ФОНЗП обусловило актуальность данного исследования, потенцировало проведение комплексного морфологического изучения этих новообразований с целью оптимизировать и персонализировать хирургическую тактику ведения пациентов с патологией щитовидной железы этой группы.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Название работы Ильиной Т. Е. соответствует поставленной цели и задачам, согласовано с полученными в итоге диссертационной работы выводами и практическим рекомендациям. Изучение материала носило характер нерандомизированного исследования со смешанными когортами (ретроспективной и проспективной) с использованием комплексного подхода, включающего историко-архивные, клинико-лабораторные, гистологические, иммуногистохимические, статистические методы. Величина выборки соответствовала целям и задачам исследования, была репрезентативна и статистически обоснована. Группировка материала и дизайн исследования логичны и соответствуют цели и задачам выполненной работы.

В диссертации проанализирован большой объем информации, достаточный для реализации принципов доказательной медицины и медицинской статистики. Соискателем изучены структурные особенности ФОНЗП на основе комплексного сравнительного морфологического анализа характеристик опухолевых клеток, исследования молекулярно-генетического профиля микроРНК для оптимизации суждений о злокачественных потенциях новообразования и обоснованного выбора хирургической тактики при данной патологии. Изучение профиля микроРНК методом ПЦР в режиме реального времени позволило провести дифференциальную диагностику между ФОНЗП и другими фолликулярными неоплазиями (аденомами и карциномами).

В исследовании наглядно продемонстрировано, что частота встречаемости ФОНЗП среди пациентов, оперированных по поводу новообразований щитовидной железы в отделениях крупного областного тиреоидного центра, составляет 4,75%. Указывается на преобладании среди пациентов с ФОНЗП женщин, жителей крупных городов, страдающих гипертонической болезнью и сахарным диабетом. Выявленный профиль микроРНК иллюстрирует молекулярно-генетическую неоднородность новообразований этой группы. Результаты морфометрического анализа позволили выделить цифровые показатели, являющиеся прогностическими для адекватной оценке злокачественных потенций опухоли.

Разработаны рекомендации по улучшению комплексной морфологической диагностики ФОНЗП с учётом результатов исследования спектра микроРНК, морфометрических параметров (площади, периметра, максимальных и минимальных размеров ядер и клеток, ядерно-цитоплазматического соотношения, отношения площади ядра и площади клетки, а также разработанных референсных значения этих показателей для объективизации суждений о злокачественной потенции опухолей, стратифицированных на условно доброкачественные и условно злокачественные. Предложен алгоритм морфологической и молекулярно-генетической диагностики, который направлен на снижение частоты необоснованно проведённых операций и послеоперационных осложнений.

Статистический анализ полученных данных выполнен в соответствии с принципами доказательной медицины. Результаты обоснованы и изложены на высоком методическом уровне, иллюстрированы рисунками и таблицами. Степень обоснованности научных положений, их достоверность и новизна подтверждаются результатами проведенных статистических исследований, выводами и практическими рекомендациями.

Достоверность и новизна полученных автором результатов

В результате проведенного диссертационного исследования получены новые научные данные о морфологической диагностике ФОНЗП. Научная ценность работы заключается в комплексной патоморфологической и молекулярно-генетической оценке злокачественного потенциала опухолей щитовидной железы, результаты которой могут послужить стратегической основой для корректировки хирургической тактики. Используемые методы статистического анализа адекватны поставленным задачам исследования и соответствуют количественному и качественному составу изученной выборки. Заявленные методы исследования, математические формулы и технические средства надёжно обеспечивают значимость и достоверность полученных в результате анализа данных. Обобщен значительный литературный и клинический материал.

Определена частота встречаемости ФОНЗП среди оперированных пациентов по поводу новообразований щитовидной железы в областном центре хирургической эндокринологии г. Челябинска в период 2018-2021гг. Охарактеризован медико-социальный портрет пациентов с данной патологией. Проведено изучение профиля микроРНК при ФОНЗП, результаты которого позволили определить молекулярно-генетическую неоднородность данных новообразований и сформировать группы опухолей с молекулярно-генетическими портретами «условно доброкачественного» и «условно злокачественного» потенциала развития. Впервые на операционном материале идентифицированы гистологические, морфометрические и гистохимические маркёры (средние показатели площади и/или периметра ядра и/или клетки, ядерно-цитоплазматическое соотношение опухолевых клеток), статистически значимые изменения уровня которых являются предиктивными в отношении злокачественных потенций ФОНЗП.

При исследовании трепанобиоптатов щитовидной железы на этапе дооперационного обследования пациентов с узловыми новообразованиями этого органа использованы разработанные маркерные значения морфометрических

показателей (площадь и периметр ядра и клетки, ядерно-цитоплазматическое соотношение, среднее количество AgNORs в ядрах опухолевых клеток, процентное соотношение клеток I, II, III типов), являющиеся предикторами вероятности злокачественного потенциала развития опухоли. Уровень этих показателей автор рекомендует учитывать при дооперационном планировании хирургической тактики ведения пациентов: оперативное лечение либо наблюдение с проведением молекулярно-генетического изучения биопсийного материала. Разработан и обоснован алгоритм определения вероятности злокачественности ФОНЗП на основе средних значений ядерно-цитоплазматического соотношения опухолевых клеток и среднего количества районов ядрышковых организаторов, что возможно использовать при изучении как операционного, так и биопсийного материала.

Научные положения диссертации Ильиной Т.Е. соответствуют паспорту научной специальности 3.3.2. Патологическая анатомия, а именно, пункту 6 – «разработка и совершенствование теоретических, методических и организационных принципов прижизненного и посмертного патологоанатомических исследований с позиций запросов общественного здравоохранения и медицинской практики», и паспорту научной специальности 3.1.9. Хирургия, а именно, пункту 2 – «разработка и усовершенствование методов диагностики и предупреждения хирургических заболеваний».

Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

О практическом значении свидетельствуют разработанный автором алгоритм комплексного морфологического подхода к диагностике ФОНЗП для выбора адекватной хирургической тактики ведения пациентов. Разработанный алгоритм морфологического подхода к выбору тактики ведения пациентов, основан на комплексном гистологическом, гистохимическом, иммуногистохимическом, молекулярно-генетическом исследовании тканевого

образца, должен способствовать снижению частоты необоснованно проведенных операций и послеоперационных осложнений.

Оценка диссертации по содержанию, ее завершенность

Диссертационная работа Ильиной Т.Е. по актуальности, объему, методическому уровню исследования, новизне, теоретической и практической значимости полученных результатов является завершенным научным трудом и научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научной задачи – изучению структурных особенностей ФОНЗП щитовидной железы на основе комплексного морфологического анализа и исследования молекулярно-генетического профиля для обоснования выбора персонализированной лечебной тактики и показаний к хирургическому лечению при данной патологии, имеющей существенное значение для патологической анатомии и хирургии.

Диссертация изложена на 129 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материала и методов исследования, трёх глав собственных исследований, главы обсуждения результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы и списка иллюстративного материала. Список литературы представлен 134 источниками, из которых 77 – в зарубежных изданиях. Полученные результаты проиллюстрированы с помощью 13 таблиц и 16 рисунков.

Соответствие автореферата основным положениям диссертации

Автореферат включает полную характеристику работы. В автореферате приведены актуальность выбранной темы, ее цель, задачи, научная новизна, практическая значимость, основное содержание глав, выводы и практические рекомендации. Содержание автореферата полностью отражает содержание диссертации.

**Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации,
мнение о научной работе соискателя в целом**

Принципиальных замечаний по содержанию и оформлению диссертационного исследования Ильиной Т.Е. нет. Вместе с тем при изучении диссертации возникли вопросы дискуссионного характера, ответы на которые хотелось бы получить:

1. Результаты диссертационной работы позволяют уменьшить количество диагностических операций на 70% в IV категории по классификации Bethesda. Это серьезная цифра, которая требует задуматься об изменении системы Bethesda или отражает превращение IV категории в «мусорную корзину» и диктует более строгие диагностические критерии для этой категории опухолей.

2. Использование трепанобиоптатов в диагностике опухолей щитовидной железы является доказанно неэффективным. Проведенные диссертантом на трепанобиоптатах ИГХ исследования и морфометрическое изучение ядрышковых организаторов адекватно выполняются на клеточном материале при цитологическом исследовании.

3. В алгоритм морфологической диагностики ФОНЗП включено определение микросателлитной нестабильности, вместе с тем в представленном исследовании все опухоли были микросателлитно стабильны. Данная рекомендация не обоснована проведенным исследованием.

**Заключение о соответствии диссертации критериям, установленным
Положением о порядке присуждения ученых степеней**

Таким образом, диссертационная работа Ильиной Татьяны Евгеньевны на тему: «Фолликулярные опухоли щитовидной железы неопределенного злокачественного потенциала: клинико-морфологическое обоснование хирургической тактики», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.3.2. Патологическая анатомия, 3.1.9. Хирургия является законченной научно-квалификационной работой, в

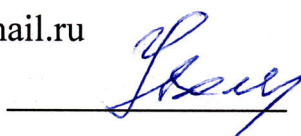
которой содержится решение научной задачи – изучение структурных особенностей ФОНЗП щитовидной железы на основе комплексного морфологического анализа и исследования молекулярно-генетического профиля для обоснования выбора персонализированной лечебной тактики и показаний к хирургическому лечению при данной патологии, имеющей существенное значение для медицины, а именно для патологической анатомии и хирургии и соответствует критериям, которым должны отвечать диссертации на соискание ученых степеней, установленным «Положением о присуждении ученых степеней», утвержденным постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 (с изменениями), а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.3.2. Патологическая анатомия, 3.1.9. Хирургия.

Официальный оппонент:

Заведующий отделом онкоморфологии Московского научно-исследовательского онкологического института имени П.А. Герцена, доктор медицинских наук (специальность 14.01.12. Онкология), профессор.

Телефон: 8(903)169-31-62

E-mail: mnioi_morphology@mail.ru



/ Волченко Н. Н./

125284, г. Москва, ул. 2-й Боткинский проезд, д. 3. Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. Тел: +7(495)150-11-22, mnioi@mail.ru

« 09 » _____ апреля _____ 2025

Подпись доктора медицинских наук Волченко Надежда Николаевна заверяю:

Ученый секретарь МНИОИ им. П.А. Герцена, филиала ФГБУ «НМИЦ

Радиологии» МЗРФ, к.б.н.



/Жарова Е.П./