

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора Александрова Юрия Константиновича на диссертационную работу Бондаренко Екатерины Владимировны «Клиническая патология кистозной формы папиллярного рака щитовидной железы», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.03.02 – «Патологическая анатомия» и 14.01.17 – «Хирургия».

Актуальность темы исследования. Проблема диагностики и лечения пациентов с раком щитовидной железы (РЩЖ) в последние годы приобрела особую актуальность в связи со значительным ростом этой патологии. В структуре РЩЖ дифференцированные формы составляют более 90%. В подавляющем большинстве случаев это папиллярный РЩЖ (ПРЩЖ), отличающийся клиническим и морфологическим разнообразием (15 вариантов по классификации ВОЗ, 2017). Наряду с редкими формами, которые недостаточно валидированы (О.Н.Понкина, 2017), но имеют характерные клинические и ультразвуковые признаки, встречаются варианты ПРЩЖ, которые наиболее сложны в диагностике, поскольку «маскируются» под доброкачественные заболевания щитовидной железы (ЩЖ). К ним относится кистозная форма ПРЩЖ.

Образования с кистозным компонентом в ЩЖ встречаются часто, исходя из морфологических особенностей строения органа - структурно-функциональной единицей ЩЖ является фолликул. Но в подавляющем большинстве случаев такие образования ЩЖ являются доброкачественными и не рассматриваются, как патология, нуждающаяся в активной диагностической и лечебной тактике.

В последние годы широко применяются современные методы лучевой диагностики, в частности УЗИ, которое позволяет не только выявлять узлы в ЩЖ, но и позволяет формировать мнение об их вероятном морфологическом строении (Л.А.Тимофеева, 2019). При выявлении узлов с кистозным компонентом специалисты УЗИ в большинстве случаев дают заключение о

доброкачественности процесса (категория II по TIRADS (Thyroid Image Reporting and Data System)). Цитологическое исследование, выполняемое по стандартному протоколу (The Bethesda system for reporting thyroid cytopathology (BSRTC)), обычно относит паттерн к категориям I (недиагностическая/неудовлетворительная) и II (доброкачественная). Таким образом, стандартный подход при кистозном варианте ПРЦЖ приводит к диагностическим ошибкам.

Актуальность представленной работы заключается в том, что назрела необходимость в объективной оценке возможностей использования диагностических методик при кистозном варианте ПРЦЖ. Информация, касающаяся опыта комплексного применения на дооперационном этапе систем ультразвуковой (TIRADS) и цитологической оценки (TBSRTC) при диагностике кистозного варианта ПРЦЖ в России отсутствует.

Связано это в первую очередь с тем, что существующие на сегодняшний день диагностические и лечебные алгоритмы, гайдлайны и рекомендации в отношении РЦЖ не содержат информации о кистозном ПРЦЖ. Публикации, посвященные ПРЦЖ, содержат лишь упоминания о существовании указанной патологии, но не акцентируют внимания на ее особенностях. Возможности современных диагностических и лечебных методов велики, но более важным является создание оптимального алгоритма в отношении данной категории больных. Появление новых хирургических методик и технологий дают новые возможности в лечении РЦЖ, но вопрос о необходимом и достаточном объеме операции также остается актуальным.

Исследование Е.В.Бондаренко посвящено изучению особенностей применения комплекса диагностических методик и выбору адекватной лечебной тактики у этой проблемной группы пациентов. Таким образом, диссертационная работа Е.В.Бондаренко, посвященная оптимизации диагностики кистозного варианта РЦЖ, является актуальной и представляет научно-практический интерес.

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

Теоретической основой диссертационной работы Е.В.Бондаренко являются научные работы в отечественных и зарубежных изданиях, посвященные разработке методов верификации доброкачественных и злокачественных образований ЩЖ. Результаты представленной работы не противоречат ранее полученным данным, а дополняют и расширяют их.

С целью установления клинических особенностей кистозной формы РЩЖ проведен ретроспективный анализ 110 историй болезней с кистозными образованиями ЩЖ, включая 29 случаев РЩЖ. Исследование проведено с применением современных информативных методов диагностики на фактическом клиническом материале, репрезентативном и достаточном для обобщения и получения достоверных выводов. Цель диссертационного исследования сформулирована конкретно. Формулировка задач вытекает из нее, позволяя раскрыть тему работы. Выводы по числу соответствуют задачам и отвечают на них. Методы, использованные автором в работе, современны, информативны, ранее опробованы большим числом исследователей и позволяют решить поставленные задачи. Все инвазивные и не инвазивные исследования выполнялись на сертифицированном оборудовании. Диссертация, представляемая к защите, содержит достаточный самостоятельный фактический материал и разработки морфологического и хирургического плана.

Практические рекомендации являются итогом самостоятельного исследования и имеют практическое значение. В них наиболее значимыми являются указания по выполнению биопсии узлов ЩЖ с учетом данных УЗИ.

Результаты диссертационного исследования внедрены в практику патологоанатомического отделения, отделения хирургической эндокринологии и операционного блока ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского. Положительной стороной работы является широкая апробация основных положений диссертации на международных и всероссийских конференциях – XXV Российском симпозиуме по хирургической эндокринологии (Самара, 2015),

XXVII Российском симпозиуме по хирургической эндокринологии (Судак, 2017), Межведомственной междисциплинарной научно-практической конференции «Актуальные проблемы ведомственной медицины» (Москва, 2017), XXX конгрессе Европейского общества патологов (Бильбао, 2018), XIII Международной (XXII Всероссийской) Пироговской конференции студентов и молодых ученых (Москва, 2018). По результатам исследования опубликованы 17 статей, 4 из которых представлены в научных рецензируемых журналах, рекомендуемых ВАК Минобрнауки РФ.

Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций, значимость для науки полученных данных.

Достоверность полученных результатов исследования подтверждается использованием значительного числа наблюдений – 110 историй болезней пациентов с узлами ЩЖ, проходивших оперативное лечение, использованием современных методик сбора и обработки информации, применением сертифицированного оборудования, обоснованных методов статистического анализа. Кроме того, достоверность исследования подтверждается использованием в качестве теоретической и методологической базы трудов ведущих отечественных и зарубежных специалистов в изучаемой области.

Научная ценность работы, представленной Е.В. Бондаренко, заключается в разработке новых подходов к диагностике редкого варианта РЩЖ на основе использования современных высокотехнологичных и эффективных методик. Впервые представлена комплексная клинкоморфологическая оценка кистозной формы ПРЩЖ, проведено ее сравнение с классической формой ПРЩЖ и доброкачественными кистозными образованиями ЩЖ. Установлен иммунофенотип кистозной формы ПРЩЖ. Обоснована тактика операции при кистозном РЩЖ. Уточнена роль УЗИ в диагностике кистозной формы ПРЩЖ и обоснована двухэтапность при проведении ТАПБ.

Работа имеет практическое значение. Результаты работы могут быть рекомендованы к использованию в практике специализированных центров и

лечебно-профилактических учреждений, эндокринологических диспансеров, занимающихся диагностикой и лечением больных с РЩЖ и узловым зобом, а также в учебном процессе на кафедрах медицинских вузов. Работа имеет важное значение для морфологов, хирургов, онкологов и врачей лучевой диагностики.

Все полученные автором результаты могут быть использованы в клинической практике с целью оптимизации диагностики узловых заболеваний щитовидной железы.

Личный вклад соискателя в разработку научной проблемы

Диссертация Е.В.Бондаренко является научной работой, выполненной самостоятельно. Автору принадлежит идея и основная концепция исследования. Автор лично разработала и научно обосновала дизайн исследования, определила цели и задачи работы, исходя из самостоятельного анализа литературных данных. Автор провела обзор научных источников по теме исследования, выполнила отбор методик, отвечающих задачам работы. Автор изучали ретроспективные клинические и инструментальные данные, самостоятельно выполняла морфологические исследования. Весь материал, представленный в работе, обработан и проанализирован автором. Автор интерпретировала данные, сформулировала выводы и практические рекомендации для использования итогов работы в лечебной и образовательной деятельности. Автором опубликованы статьи по теме диссертационной работы в научных журналах, в том числе включенных в Перечень ВАК Минобрнауки РФ и индексируемых в Scopus. Автором получены патенты на изобретения. Доля личного участия автора в накоплении данных, использованных для демонстрации и обоснования выдвинутых теоретических положений – более 80%; в теоретической части работы, обобщении и анализе материалов – 95%.

Оценка содержания диссертации, ее завершенность в целом, замечания по оформлению диссертации

Диссертация изложена на 146 страницах машинописного текста, что соответствует минимально рекомендуемому объему для кандидатских

диссертаций. Работа состоит из введения, обзора литературы, главы «Материалы и методы исследования», главы с результатами собственных исследований и обсуждения, выводов и практических рекомендаций, списка использованной литературы. Работа иллюстрирована 73 рисунками, большинство из которых составляют фотографии цитологических и гистологических препаратов и изображений УЗИ. Фактический материал помимо текстового изложения сведен в 8 таблиц. Библиографический указатель содержит 151 источник, из них 107 зарубежных и 44 отечественных.

Во введении автор приводит теоретические и практические предпосылки к исследованию, формулирует задачи работы, научную новизну, практическую значимость и основные положения, выносимые на защиту. По формулировке практической ценности и положениям, выносимым на защиту, замечаний нет. Автор аргументированно доказывает актуальность работы, указывая на сложность и противоречивость различных точек зрения на диагностику и лечение пациентов с кистозными образованиями в ЩЖ.

Целью исследования было выявление клинико-морфологических особенностей кистозной формы папиллярного рака как самостоятельной хирургической патологии щитовидной железы. Исходя из цели работы, были сформулированы 6 задач. По своей глубине задачи соответствуют уровню работы на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Обзор литературы изложен на 15 страницах, по объему он достаточен, освещает наиболее проблемные аспекты, по мнению автора, данной патологии. В обзоре автор выделила пять разделов. Первая часть обзора посвящена истории и эпидемиологии папиллярного РЩЖ. Соискатель отметила, что на сегодняшний день кистозная форма не рассматривается в Международной классификации, как один из вариантов ПРЩЖ. Вторая часть обзора посвящена диагностике кистозной формы ПРЩЖ. Автор подробно останавливается на применении УЗИ, являющегося «золотым стандартом» диагностики узлов ЩЖ, справедливо отмечая, что значительный объем

кистозного компонента приводит к частым диагностическим ошибкам при стратификации риска РЦЖ по системе TIRADS. Третий раздел обзора посвящен морфологической диагностике. ТАПБ, являющаяся вторым ключевым методом при диагностике узлов ЩЖ, при кистозных узлах проводится по общепринятой методике. Автор верно отметила, что унифицированный подход часто приводит к получению цитологического результата Bethesda1 (неинформативный материал). Затем автор приводит данные литературы о доброкачественных кистозных образованиях ЩЖ и вариантах хирургического лечения кистозных образований ЩЖ. Спектр хирургических методик, применяемых при их лечении сегодня, велик: от малоинвазивных (пункционных) методов до расширенных, радикальных операции. Каждая из методик имеет свои преимущества и недостатки. Подводя итог обзору, соискатель говорит о том, что кистозная форма РЦЖ в силу своей специфики становится предметом для анализа уже после патоморфологического исследования, когда разговор идет уже выборе дальнейшего лечения, а не диагностике.

Во второй главе «Материалы и методы» автор представляет общую характеристику материала, который лег в основу работы. Работа основана на ретроспективном анализе историй болезни 110 пациентов с различными кистозными образованиями ЩЖ: 29 - с РЦЖ, и 81 – с доброкачественными образованиями. Глава не содержит критерии отбора пациентов.

В работе автор использовала современные, объективные и научнозначимые лабораторные и инструментальные методы исследования, их методики (УЗИ, ТАПБ с цитологическим исследованием, гистологическое и иммуногистохимическое исследование) изложены подробно, в соответствии с требованиями. При ИГХ автор использовала панель антител, рекомендованную ВОЗ (2017) к применению в диагностике злокачественных образований ЩЖ.

Замечания по разделу «Методы исследования»: в этой главе автор приводит описание и порядок работы термоконтейнера для хранения операционного материала (патенты на изобретение № 2686848 от 06 мая 2019

года и № 2867251 от 08 мая 2019 г.), обоснование его использования и фактический эффект от применения следовало бы включить в работу.

Третья глава посвящена непосредственно исследованию. Автор обратила внимание на поздние сроки обращения пациентов к врачам ввиду отсутствия специфических клинических симптомов и признаков при инструментальных исследованиях. Ретроспективно оценивая изображения УЗИ, автор отметила, что кистозный компонент и капсула полости ничем не отличались от доброкачественных образований, тканевой компонент имел пониженную экзогенность (62%) и различную экоструктуру. Автор считает, что расположение «...тканевого компонента узла рядом или в зоне трахеи, что можно считать важным признаком неблагополучия выявленного образования». Этим сложно согласиться, тем более, что автор не обосновала свое мнение с позиции медицинской статистики. По итогам УЗИ автор разделила больных на 3 группы «...с целью оптимизации методик проведения аспирационной пункционной биопсии» (стр.45). Возникает вопрос: «Как это согласуется с тем, что исследование ретроспективное? (стр.26)».

Описывая методику цитологического исследования, автор справедливо отметила, что традиционная оценка мазка кистозной жидкости даже после ее центрифугирования не выявляет характерные для папиллярного РЦЖ признаки. Лишь у 3 (10,3%) из 29 больных с РЦЖ были выявлены папиллярные структуры. Более информативным был забор материала из тканевого компонента. По данным автора информативность ТАПБ с цитологическим исследованием составила 65%. Данная характеристика (в научной литературе она называется «чувствительность») ТАПБ является низкой. Таким образом, на оперативное лечение 35% больных с РЦЖ шли с другими диагнозами. Возникает вопрос: «Автор указывает, что всем пациентам было выполнено превентивное удаление 3-6 пре и паратрахеальных лимфатических узлов. На основании чего расширялся объем операции, если показанием для операции был доброкачественный процесс?»

По данным гистологического исследования автор пришла к выводу, что морфологическим субстратом кистозного РЩЖ являются классический и фолликулярные варианты папиллярного РЩЖ с типичными ядерными изменениями и иммуногистохимическим паттерном. Наиболее интересным является наблюдение автора, что на стенке кистозной полости, представленной грубой фиброзной тканью, обнаруживается выстилка одноядерного опухолевого эпителия. Это позволило автору утверждать, что при ранжировании опухоли необходимо учитывать не тканевой компонент, а весь узел до опорожнения полости. Также автор нашла признаки, которые прогностически указывали на низкую агрессивность опухоли.

Автор попыталась сформулировать УЗИ признаки кистозной формы РЩЖ, но, к сожалению, она не представила оценку их валидности и ранга в системе оценок. При этом необходимо отметить, что все существующие УЗИ системы стратификации риска РЩЖ (TIRADS, EU-TIRADS, AACE/ACE-AME, ACR-TI-RADS, ATA, TI-RADS K, BTA) относят кистозные образования к доброкачественным и не рекомендуют проводить их биопсию. Мнение автора должно иметь более серьезное обоснование для того, чтобы с ним согласились специалисты.

Второй раздел главы посвящен коллоидному зобу. Автор считает, что клинические проявления коллоидного зоба более многообразны, чем при РЩЖ. Вероятно, это связано с тем, что у всех 50 больных коллоидные узлы имели большие размеры, что приводило к явлениям компрессии. Также у 92% больных автор выявила гипотиреоз, а у 8% - гипертиреоз. Если мнение автора, что коллоидные узлы ЩЖ могли стать источником повышенной секреции тиреоидных гормонов, можно понять, то с тем, что они стали причиной гипотиреоза согласиться сложно (Клинические рекомендации «Диагностика и лечение (много) узлового зоба у взрослых», 2016). Автор попыталась выявить дифференциально диагностические ультразвуковые признаки коллоидного зоба и РЩЖ. Но предлагаемые автором признаки в В-режиме (толщина капсулы кисты и расположение жидкостного компонента),

большинство авторов (В.В.Митьков,2019) не считают информативными. А сосудистый компонент в коллоидных узлах по данным УЗИ с использованием эхоконтрастов (Е.А.Сенча, 2018) многообразен (имеет 4 варианта). Необходимо согласиться с мнением автора, что МСКТ имеет преимущества перед УЗИ при зобах большого размера, особенно при загрудинном расположении. Также автор пишет, что «в отличие от кистозной формы ПРЦЖ при ОККЗ часто может быть применена КТ как основной инструментальный метод визуализации...». В Клинических рекомендациях по РЦЖ (2018) компьютерная томография входит в критерии качества и перечень обязательных методик. При оценке ТАПБ автор подробно описывает варианты мазков, но общепринятую классификацию Bethesda, рекомендованную к использованию в России, не учитывает, завершая раздел фразой, что у всех пациентов «...был подтвержден диагноз ОККЗ». Все пациенты были затем оперированы на основании объективных клинических показаний. Техника и объем операций в группе ОККЗ отличались от группы с ПРЦЖ – большее число органосохраняющих операций и отказ от забора лимфоузлов.

Сложно согласиться с мнением автора, что клинические, диагностические и морфологические особенности ОККЗ имеют много отличий от кистозной формы ПРЦЖ. Неопределенность клинических данных, неоднозначность и сложность трактовки инструментальных данных представляют большие сложности диагностики на дооперационном этапе и выборе лечебной тактики при этой патологии. Именно это определяют актуальность и практическую значимость диссертации Е.В.Бондаренко.

Третий раздел главы посвящен редким кистозным образованиям ЩЖ (гематома, абсцесс, истинная киста). Данный раздел работы носит описательный информационный характер, так как сложно проводить статистический анализ и делать объективные выводы на малых группах больных. Факты, изложенные в нем, интересны, но их систематизация сложна ввиду малого числа наблюдений. В иллюстративном плане раздел

содержит больше число изображений, но не имеет математического обоснования.

При обсуждении результатов сжато излагает содержание предыдущих разделов. Автор приходит к заключению, что кистозная форма ПРЦЖ не имеет ярких симптомов и нарушений гормонального статуса (также как и большинство доброкачественных узловых образований ЩЖ). Заслуживает внимания и одобрения о необходимости тщательного подхода к технике ТАПБ, от которой зависит предоперационный диагноз.

При выборе объема операции подход был традиционным: при РЦЖ ключевым был размер узла, при коллоидном зобе основной задачей было устранение компрессии. В остальных случаях применялись малоинвазивные пункционные методики. Автор не приводит результаты операций и изменений в качестве жизни пациентов после них, поэтому сложно оценить правильность их выбора.

Содержание автореферата полностью соответствует основным положениям и содержанию диссертации. Спорность выкладок, суждений и неоднозначность трактовки фактического материала заставляют думать над работой. Замечания не влияют на общую положительную оценку работы.

Подтверждение опубликования основных результатов диссертации в научной печати.

По материалам диссертации опубликованы 17 печатных работах, 4 из которых опубликованы в журналах, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для публикаций основных результатов диссертационных исследований. Основные положения работы доложены на республиканских и международных конференциях. Результаты работы внедрены в практику лечебных учреждений г. Москвы, в частности патологоанатомического отделения, отделения хирургической эндокринологии и операционного блока ГБУЗ МО МОНИКИ им.М.Ф. Владимирского.

