

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора Войцицкого Владимира Евгеньевича на диссертацию Иванова Анатолия Акимовича «Патоморфология и молекулярно-генетический анализ папиллярного рака щитовидной железы», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.02 – патологическая анатомия

Актуальность темы исследования. Несмотря на совершенствование хирургических подходов, повышение доступности радиойодтерапии, развитие химиотерапии и таргетного лечения папиллярного рака щитовидной железы (ПРЩЖ), остаются случаи, которые не поддаются ответу на лечение, с быстрым прогрессированием онкологического заболевания и летальным исходом.

Не секрет, что TNM-классификация онкологических заболеваний недостаточно совершенна, в ней практически не уделяется внимание патогенезу опухоли, гистологическому и молекулярному анализу свойств злокачественного новообразования. В свою очередь, добавление гистологических, иммуногистохимических, молекулярно-генетических критериев в практические рекомендации Российского общества клинической онкологии по некоторым злокачественным новообразованиям (рак молочной железы, рак легкого, колоректальный рак) показывает, что развитие современной онкологии будет идти именно в этом направлении. Эпоха персонализированной медицины в онкологии привела к тому, что прогнозирование возможного исхода заболевания необходимо для подбора адекватной схемы ведения больных. Оценка злокачественного потенциала опухоли помогает врачу-онкологу стратифицировать пациентов по группам риска и в случаях с неблагоприятным набором свойств (гистологических, молекулярных, клинических), даже при наличии I стадии заболевания, проводить более активное адьювантное лечение и послеоперационное наблюдение, для того, чтобы минимизировать риски рецидива и прогрессирования.

Малое количество данных в этом направлении при ПРЩЖ можно объяснить не только высокой себестоимостью подобных исследований, но и наличием большого числа гистологических вариантов данной опухоли (более 15) и связанной с этим сложностью применения молекулярного подхода к каждому такому варианту в широкой клинической практике.

В связи с этим актуальность данной исследовательской работы, в которой ставится целью изучение предикторов неблагоприятного исхода при ПРЩЖ, не вызывает сомнения.

Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций. В основу работы А.А. Иванова положены результаты комплексного клинико-морфологического обследования 89 пациентов с ПРЦЖ с длительностью послеоперационного наблюдения не менее 10 лет. Изучение образцов, полученных при тиреоидэктомии или гемитиреоидэктомии с перешейком, проведено с использованием современных методов патоморфологического и молекулярно-генетического анализа.

Для обработки результатов использованы современные методы статистического анализа. В зависимости от характера распределения данных применялись методы параметрической и непараметрической статистики (t-критерий Стьюдента для зависимых и независимых выборок, критерий Манна – Уитни), использовался корреляционный анализ. Для оценки силы связи между признаками использовался критерий V Крамера и показатель отношения шансов. Для оценки комплексного влияния изучаемых факторов на исход заболевания использовался метод логистической регрессии с пошаговым включением и ранжированием предикторов по величине статистики Вальда. Для сравнительной оценки качества регрессионных моделей использовался коэффициент детерминации R^2 Нагелькерке, информационный критерий Акаике. Соответствие предсказанных событий реальным данным характеризовалось на основании процента правильной переклассификации, а также теста согласия Хосмера – Лемешова. Для определения дискриминирующей способности модели применялся ROC-анализ, определялись показатели чувствительности, специфичности, точности и показатель площади под кривой.

Таким образом, достаточный объем клинических наблюдений и морфологического материала, применение адекватных информативных методов анализа и поиск на этой основе статистически значимых ассоциаций позволили А.А. Иванову сформулировать научные положения и выводы, объективность и достоверность которых не вызывает сомнений.

Научная новизна полученных результатов и научных положений. Соискателем впервые при патологоанатомическом исследовании у пациентов, проживающих в Алтайском крае, изучены особенности гистологических вариантов ПРЦЖ во взаимосвязи с другими клинико-морфологическими параметрами. Показано, что по сравнению с классическим солидным вариантом чаще ассоциирован с мужским полом и крупными размерами опухоли, фолликулярный и высококлеточный – с более частым метастазированием в регионарные

лимфоузлы, фолликулярный и солидный – с увеличением доли случаев с III–IV стадиями заболевания.

Автором, по данным иммуногистохимического исследования, показано, что ПРЦЖ характеризуется низкими уровнями экспрессии Ki-67 и p53, высоким уровнем экспрессии bcl-2, преобладанием цитоплазматического и смешанного типов реакции HSP70. Повышение индекса Ki-67 и экспрессии p53, отсутствие экспрессии bcl-2 и ядерный тип реакции HSP70 ассоциированы (в различных сочетаниях) с увеличением доли случаев мужского пола и старшего возраста, III–IV стадиями заболевания, более крупными размерами опухоли, выявлением солидного варианта ПРЦЖ.

Заслуживает внимание тот факт, что автором впервые при ПРЦЖ на объемном клиническом материале изучены статус гена *HER2/Neu* и частота встречаемости мутаций в генах *BRAF*, *KRAS*, *PI3K*. Показано, что мутации генов *KRAS*, *PI3K*, а также амплификация гена *HER2/Neu* не характерны для ПРЦЖ, в то время как мутация *BRAF* V600E встречается в большинстве наблюдений (75% случаев настоящего исследования), при этом статус мутации *BRAF* V600E не ассоциирован с основными клинико-морфологическими характеристиками и специфической выживаемостью при ПРЦЖ.

Автором впервые на основании комплексного анализа наиболее значимых молекулярно-биологических параметров (типа реакции HSP70 и экспрессии Ki-67) выделены два молекулярных подтипа ПРЦЖ, тесно ассоциированных с исходом заболевания. К 1-му подтипу относится цитоплазматический тип реакции HSP70 (при любом уровне пролиферативной активности) или смешанный тип реакции при Ki-67 < 7%. Ко 2-му подтипу – ядерный тип реакции HSP70, а также смешанный тип реакции при Ki-67 ≥ 7%.

Заслуживает интереса разработка комбинированной модели прогноза выживаемости, учитывающая наиболее значимые клинико-морфологические и молекулярно-биологические параметры (возраст, инвазия опухолевого процесса в капсулу щитовидной железы, экспрессия Ki-67, тип реакции молекулярного шаперона HSP70), способствующая повышению эффективности прогнозирования на моделирующей выборке.

Таким образом, научная новизна рецензируемой работы не вызывает сомнений, полученные результаты вносят большой вклад в понимание гистологических и биомолекулярных характеристик ПРЦЖ, и служит важным этапом в развитии персонализированной терапии и оценки прогноза течения данного

заболевания.

Теоретическая и практическая значимость полученных результатов. Автором на большом клиническом материале выявлены и систематизированы закономерности изменений пролиферативной активности, шаперонной транслокации, состояния системы апоптоза, статуса различных соматических мутаций, что позволило определить основные морфологические и биомолекулярные характеристики изменений в клетках ПРЦЖ. Выделены молекулярные подтипы ПРЦЖ по изученным критериям. Впервые на большом материале определена прогностическая роль целого ряда клинко-морфологических и биомолекулярных параметров при ПРЦЖ и с учетом ее разработана модель построения индивидуального прогноза больных ПРЦЖ.

Оценка содержания работы. Диссертационная работа написана в классическом стиле, изложена на 136 страницах машинописного текста, иллюстрирована 50 таблицами и 26 рисунками в виде графиков и микрофотографий. Библиографический указатель включает 188 литературных источников (87 отечественных и 101 зарубежных авторов). Важно отметить, что в список входит большое количество работ, опубликованных за последнее десятилетие.

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, главы «Материалы и методы исследования», 3 глав с результатами собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка цитируемой литературы. Во введении четко сформулированы актуальность исследования, цель работы и задачи. Из введения логично вытекает цель исследования – изучить клинко-морфологические, иммуногистохимические и молекулярно-генетические особенности папиллярного рака щитовидной железы для определения прогностически значимых критериев и разработки модели индивидуального прогнозирования послеоперационной выживаемости больных. Автор анализирует степень разработанности темы исследования, формулирует научную новизну, теоретическую и практическую значимость работы, приводит основные положения, выносимые на защиту.

В обзоре литературы анализируются современные представления о патоморфологических и молекулярно-биологических факторах прогноза ПРЦЖ.

В главе «Материал и методы» представлены общие данные о пациентах, группах исследования, дана подробная характеристика патоморфологического материала, описаны методы морфологического, иммуногистохимического, молекулярно-генетического исследования и статистического анализа.

В главах, посвященных результатам собственных исследований, проведен анализ гистологических свойств опухоли, экспрессии маркеров Ki-67, p53, bcl-2, типов реакции белка теплового шока HSP70, статуса гена *Her2/Neu* и мутаций генов *BRAF*, *KRAS*, *Pi3K* во взаимосвязи с клинико-морфологическими характеристиками опухоли. Автор показал важное значение этих маркеров при характеристике прогрессии ПРЦЖ и выявил корреляционные взаимосвязи с другими клинико-морфологическими параметрами. Изучены ассоциации клинических, патологоанатомических и молекулярно-биологических параметров со специфической выживаемостью при ПРЦЖ. Проведен анализ индекса Ki-67 и типа экспрессии HSP70 в формировании прогностических групп пациентов с ПРЦЖ. Также разработана комбинированная модель индивидуального прогноза выживаемости при ПРЦЖ.

В заключении автор на основе проведенного анализа и полученных результатов, используя свежую литературу, сжато сформулировал основные положения диссертационного исследования.

Выводы диссертации сформулированы четко, они соответствуют поставленным цели и задачам, обоснованы имеющимися результатами, логично вытекают из них и не вызывают принципиальных возражений. Практические рекомендации имеют прикладной характер и доступны для применения в лечебно-диагностических учреждениях онкологического профиля, патологоанатомических отделениях.

Автореферат полностью отражает содержание диссертации. Основные результаты исследования доложены на научно-практических форумах различного уровня. По материалам диссертации опубликовано 12 работ, в том числе 6 статей в рецензируемых журналах по списку ВАК.

Принципиальных замечаний по диссертационной работе у меня нет.

Заключение. Кандидатская диссертация Иванова Анатолия Акимовича на тему «Патоморфология и молекулярно-генетический анализ папиллярного рака щитовидной железы», выполненная под руководством доктора медицинских наук, профессора Бакарева Максима Александровича и при консультации доктора медицинских наук Авдаляна Ашота Меружановича, является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научно-практической задачи, имеющей существенное значение для развития медицины (патологической анатомии, онкологии) – предложены новые подходы к улучшению прогнозирования папиллярного рака щитовидной железы с помо-

щью патологоанатомического и молекулярно-генетического анализа.

По актуальности, научной новизне, методическому уровню, теоретической и практической значимости, обоснованности научных положений и выводов, полноте публикаций материалов в научных печатных изданиях диссертационная работа Иванова Анатолия Акимовича соответствует требованиям п. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней» (постановление Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 г. в редакции постановления Правительства Российской Федерации от 01.10.2018 г. с изменениями от 26.05.2020 г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автору – Иванову Анатолию Акимовичу – следует присудить ученую степень кандидата медицинских наук по специальности 14.03.02 – патологическая анатомия.

Официальный оппонент:

Заведующий кафедрой онкологии
Федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего образования
«Новосибирский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации
доктор медицинских наук, профессор
(специальность 14.03.02 – патологическая анатомия)

Войцицкий Владимир Евгеньевич

Адрес учреждения:
630091, г. Новосибирск,
ул. Красный проспект, д. 52
Тел. +7 (383) 222-32-04
rectorngmu@yandex.ru
<http://ngmu.ru>

14 мая 2021