

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук Жуковой Натальи Анатольевны 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. Рак щитовидной железы наиболее распространенное злокачественное новообразование эндокринной системы. Папиллярный рак щитовидной железы имеет относительно благоприятный прогноз, однако отличается этиологической и клинико-морфологической неоднородностью, встречаются случаи (от 10 до 15%) с агрессивным течением, ранними метастазами и высокими показателями смертности. Несмотря на увеличение массива клинических данных, разработку на их основе новых критериев и шкал для оценки прогноза течения ПРЩЖ, в настоящее время отсутствует эффективный персонализированный подход, учитывающий патологоанатомические и молекулярные свойства опухоли.

Показатели по системе TNM, а также «классические» клинико-морфологические параметры имеют ограниченное прогностическое значение при ПРЩЖ, в связи с чем, на сегодняшний день актуальным является поиск новых прогностических факторов, которыми являются патологоанатомические и молекулярно-биологические параметры, определяющие как прогноз, так и показания для последующего постоперационного лечения. Наиболее перспективным при ПРЩЖ является изучение гистологических вариантов ПРЩЖ, а также молекулярно-биологических маркеров пролиферативной активности (Ki-67) и апоптоза (p53, bcl-2), молекулярного шаперона HSP70, мембранных рецепторов (статус гена HER2/Neu) и мутации V600E в гене BRAF.

В этом аспекте становится актуальной и своевременной разработка моделей индивидуального прогнозирования на основе молекулярно-генетического анализа и отвечает современным запросам клинической медицины.

Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации. Диссертационная работа Иванова Анатолия Акимовича выполнена на основании патоморфологического, иммуногистохимического и генетического анализа папиллярного рака щитовидной железы у 89 пациентов, которые находились на лечении в

Алтайском краевом онкологическом диспансере в период с 2003 по 2015 год.

Цель работы сформулирована конкретно, корректно и отражает суть проведенной автором работы, задачи соответствуют поставленной цели и адекватны для ее достижения. Их решение стало возможным благодаря использованию таких современных методических подходов, как световая микроскопия, иммуногистохимическое окрашивание (маркер пролиферации Ki-67, маркеры апоптоза bcl-2, p53 и белок теплового шока), хромогенная гибридизация (SISH-реакция) и молекулярно-генетический метод (определение *BRAF*, *KRAS* и *PI3K*-мутаций).

Обработка результатов проводилась с помощью современных методов математической статистики. Проверка гипотезы о нормальности распределения количественных данных и равенстве выборочных дисперсий осуществлялась с использованием критериев Шапиро – Уилка и Левена. С целью сравнения двух независимых групп по количественному признаку использован t-критерий Стьюдента или непараметрический U-критерий Манна – Уитни. Для определения статистической значимости отличий при анализе таблиц сопряженности применялся критерий χ^2 Пирсона. Для оценки комплексного влияния клиничко-морфологических и молекулярно-биологических факторов на исход заболевания использовался метод логистической регрессии. При построении регрессионной модели применялся метод пошагового включения с ранжированием предикторов по величине статистики χ^2 Вальда. Прогностическая эффективность модели оценивалась по моделирующей выборке. Соответствие предсказанных событий реальным данным (калибровку модели) характеризовалось на основании процента правильной переклассификации, а также теста согласия Хосмера – Лемешова.

Таким образом, достаточный объем наблюдений, применение современных методов анализа операционного материала, использование сертифицированного оборудования, выполненная на высочайшем уровне статистическая обработка результатов позволили автору получить достоверные результаты и сформулировать обоснованные выводы, соответствующие поставленным задачам.

Научная новизна полученных результатов и основных положений диссертации. В исследовании впервые на большом клиничко-морфологиче-

ском материале одновременно выявлены и систематизированы закономерности изменений пролиферативной активности, транслокации белков теплового шока, состояния системы апоптоза, статуса мутаций в генах *BRAF*, *KRAS*, *Pi3K* и статуса гена *Her2/Neu*, что позволило выделить важные патоморфологические и молекулярно-биологические характеристики для индивидуального прогнозирования папиллярного рака щитовидной железы.

На основании уровня экспрессии маркера пролиферации Ki-67, транслокации молекулярного шаперона HSP70 и особенностей специфической выживаемости выделены 2 молекулярных подтипа данного злокачественного новообразования.

По результатам многофакторного регрессионного анализа выявлены независимые предикторы неблагоприятного исхода при папиллярном раке щитовидной железы. На основании полученных данных автором разработана математическая модель индивидуального прогноза специфической выживаемости, включающая клинико-морфологические и молекулярно-биологические параметры.

Теоретическая и практическая значимость полученных результатов. Полученные в работе данные представляют несомненный интерес для современной фундаментальной науки и дополняют знания о роли гистологических и молекулярно-генетических свойств опухоли в прогнозе течения папиллярного рака щитовидной железы. Практическая ценность работы не вызывает сомнения, так как результаты исследования дают возможность определить молекулярный подтип новообразования и тем самым оценить прогноз специфической выживаемости больных с помощью выполнения несложных методов: проведения иммуногистохимического исследования с определением уровня экспрессии Ki-67 и локализации белка теплового шока HSP70 в опухолевых клетках. После определения молекулярного подтипа можно проводить подбор индивидуального лечения.

Проведенное исследование позволяет повысить эффективность клинического прогнозирования с помощью математической модели прогноза, разработанной на основании многофакторного анализа, который учитывает 4 параметра (тип реакции HSP70, инвазия опухоли в капсулу щитовидной железы, уровень экспрессии Ki-67 и возраст пациента). Использование данной прогностической модели, в том числе с применением упрощенных балльных систем

оценки, показывает высокую эффективность в оценке прогноза пациентов с папиллярным раком щитовидной железы.

Таким образом, определение молекулярного подтипа опухоли и комбинированную модель индивидуального прогноза можно использовать в практике специализированных научно-исследовательских и клинических учреждений системы здравоохранения.

Оценка содержания диссертации и ее завершенности в целом. Диссертационная работа написана в классическом стиле, изложена на 136 страниц машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, главы «Материалы и методы исследования», трех глав с результатами собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка цитируемой литературы. Библиографический указатель включает 188 литературных источников, представляющих 87 отечественных и 101 зарубежных авторов. Диссертация иллюстрирована 50 таблицами и 26 рисунками в виде микрофотографий и графиков.

Во введении автор обосновывает актуальность темы, формулирует цель и задачи, перечисляет основные положения, выносимые на защиту, отмечает новизну, теоретическую и практическую значимость работы, указывает этапы апробации исследования.

Обзор литературы посвящен анализу современных научных источников по изучаемой проблеме и свидетельствует о широкой научной эрудиции автора в области своего научного исследования. В этом разделе дается представление об эпидемиологии ПРЦЖ и современных методах диагностики и лечения данного злокачественного новообразования.

Во второй главе представлена подробная характеристика материалов и методов исследования. Диссертационная работа выполнена на обширном материале (всего 89 больных, из них – 25 случаев с летальным исходом по основному заболеванию). Здесь следует особо отметить фундаментальный подход к выбору методик исследования, а использование на высоком уровне методов статистической обработки позволили автору выявить наиболее информативные показатели для прогноза течения ПРЦЖ.

В главе «Результаты исследования» автором проведен всесторонний анализ гистологических вариантов ПРЦЖ; частоты встречаемости мутаций *KRAS* (G12A, G12C, G12D, G12R, G12S, G12, G13D), *PI3K* (H1047R, E545K,

E545D, E542K), *BRAF* V600E; экспрессии маркеров Ki-67, p53, bcl-2; локализации белка теплового шока HSP70 и статус гена *Her2/Neu* во взаимосвязи с клинико-морфологическими характеристиками опухоли.

В V главе автором проведен анализ выживаемости больных во взаимосвязи с клинико-морфологическими и биомолекулярными параметрами, выявлены наиболее значимые факторы, влияющие на прогноз заболевания. Кроме того, эта глава посвящена новому направлению в диагностике ПРЦЖ. Автором путем разграничения больных на группы в зависимости от коэкспрессии маркера пролиферации Ki-67 и белка теплового шока HSP70 выделены 2 молекулярных подтипа рака, что имеет инновационный характер. В этой главе диссертантом проведен многофакторный анализ влияния изученных параметров на специфическую выживаемость больных и определена роль каждого маркера в прогнозе. На основании этих критериев оригинальным способом разработан алгоритм оценки индивидуального прогноза при ПРЦЖ по математической модели.

Заключение подробно характеризует суть проделанной работы, содержит убедительные выводы, логически вытекающие из ее результатов.

Диссертация написана хорошим литературным языком, главы отражают суть проведенных исследований. Выводы диссертации четко сформулированы, отражают содержание исследования, его цели и задачи. Принципиальных замечаний по содержанию и оформлению работы нет.

Автореферат соответствует содержанию диссертации. Результаты работы полноценно освещены и обсуждены на разнообразных научных форумах и конференциях, что подтверждает ее актуальность и большой личный вклад автора в разработку темы диссертационного исследования.

По материалам диссертации опубликовано 12 работ, из них 6 – в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК для публикации материалов диссертаций.

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): изучены патологоанатомические, иммуногистохимические и молекулярно-генетические особенности ПРЦЖ во взаимосвязи с клинико-морфологическими параметрами и прогнозом, выявлены статистически значимые параметры прогноза. На основе полученных данных сформирована прогностическая модель ПРЦЖ, позволяющая индивидуализировать лечение данной злокачественной опухоли.

По своей 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.), 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:

Ведущий научный сотрудник
лаборатории фармакологических исследований
Федерального государственного бюджетного
учреждения науки Новосибирского института
органической химии имени Н.Н. Ворожцова
Сибирского отделения Российской академии наук
доктор медицинских наук

Жукова Наталья Анатольевна

Адрес учреждения:
630060, Новосибирск,
пр. Академика Лаврентьева, 9
тел. 8(383) 330-88-50
<http://web.nioch.nsc.ru>
benzol@nioch.nsc.ru

«12» _____ 20

Подпись Жукова
Ученый секретарь
кандидат химиче

Бредихин Р.А.