

« У Т В Е Р Ж Д А Ю »

Руководитель Научно-исследовательского
института клинической и экспериментальной
лимфологии – филиала Федерального
государственного бюджетного научно-
исследовательского учреждения «Федеральный исследовательский
центр Институт цитологии и генетики
Сибирского отделения Российской академии наук»
медицинских наук, профессор



_____ 2021 г.

ОТЗ. Л В ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Научно-исследовательского института клинической и экспериментальной лимфологии – филиала Федерального государственного бюджетного научно-исследовательского учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук» – о научно-практической значимости диссертации Иванова Анатолия Акимовича «Патоморфология и молекулярно-генетический анализ папиллярного рака щитовидной железы», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.02 – патологическая анатомия

Актуальность темы исследования определяется лидирующим местом рака щитовидной железы в структуре онкологической заболеваемости эндокринных органов. Несмотря на улучшение диагностики его ранних форм, летальность от тиреоидных карцином остается на прежнем уровне. Заболеваемость раком щитовидной железы, по разным данным, составляет от 3,4 до 5,1 случая на 10 000 населения в год, становясь причиной смерти около 1% онкологических больных.

Папиллярный рак щитовидной железы (ПРЩЖ) – наиболее часто встречающаяся форма тиреоидной карциномы. Основным методом лечения ПРЩЖ является хирургический, однако до настоящего времени остаются вопросы в плане выбора адъюватной терапии в связи с разным злокачественным потенциалом опухоли в группе пациентов одной стадии заболевания. Так, например, у 25–66% больных высокодифференцированным РЩЖ с выявленными отдаленными метастазами обнаруживается первичная или раз-

вившаяся в процессе лечения резистентность к радиойодтерапии, а 10-летняя выживаемость в этой группе пациентов не превышает 10%. В свою очередь, применение химиотерапии и таргетного лечения в одних случаях вызывает достаточно хороший объективный ответ, в других – дает лишь кратковременный эффект и сопровождается выраженной токсичностью.

Несмотря на относительно благоприятный характер течения ПРЦЖ, существуют клиничко-морфологические и молекулярно-биологические особенности, которые ассоциированы с неблагоприятным прогнозом. Важно отметить необходимость поиска новых возможностей для раннего выявления потенциально агрессивных случаев с целью индивидуализации схемы лечения и увеличения шансов на радикальность проводимой терапии. Однако в доступной литературе практически отсутствуют работы по данному направлению, либо они носят фундаментальный характер, что затрудняет применение их результатов в широкой клинической практике. Кроме того, появившиеся в настоящее время данные достаточно противоречивы и требуют дальнейшего исследования. Актуальность темы исследования и работы Иванова А.А. не вызывает сомнений.

Обоснованность и достоверность полученных результатов, выводов и рекомендаций диссертации. Диссертация выполнена на достаточном по объему операционном материале ПРЦЖ (25 случаев с летальным исходом по основному заболеванию и 64 контрольных наблюдения) с использованием сертифицированного оборудования и современных методов патоморфологического и молекулярно-генетического анализа.

Для иммуногистохимического анализа использованы моноклональные антитела к белку активатору апоптоза p53; ядерному белку Ki-67, характеризующему пролиферативную активность; супрессору апоптоза bcl-2; белку теплового шока 70. Молекулярно-генетический анализ включал в себя определение статуса гена HER2/Neu и выявление мутаций в ряде генов сигнального пути ERK.

Достоверность полученных фактов, обоснованность научных положений и выводов диссертации не вызывают сомнений. В зависимости от характера распределения количественных данных применялись методы параметрической и непараметрической статистики – t-критерий Стьюдента или U-критерий Манна – Уитни (для независимых групп). Сравнение средних в трех и более группах проводилось методом дисперсионного анализа, при этом в случае ра-

венства дисперсий использовался F-критерий Фишера, для апостериорных сравнений – критерий Тьюки. При отсутствии нормального распределения для сравнения трех и более групп применялся непараметрический критерий Краскела – Уоллиса, для попарных сравнений использовался критерий Манна – Уитни с поправкой Бонферрони для множественных испытаний. Коррелятивные взаимоотношения оценивались с помощью критерия Спирмена. Для оценки комплексного влияния клиничко-морфологических и молекулярно-биологических факторов на исход заболевания использовался метод логистической регрессии.

Научная новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций. Автором впервые при патологоанатомическом исследовании у пациентов, проживающих в Алтайском крае, изучены особенности гистологических вариантов ПРЦЖ во взаимосвязи с другими клиничко-морфологическими параметрами. Показано, что по сравнению с классическим солидный вариант 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.

Большое внимание в данной работе уделено изучению молекулярных особенностей ПРЦЖ. Автором 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.

Автором на объемном клиническом материале установлено, 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 клиничко-морфологическими характеристиками и специфической выживаемостью при ПРЦЖ.

Впервые показано, что на основании комплексного анализа наиболее значимых молекулярно-биологических параметров (типа реакции HSP70 и

экспрессии Ki-67) существует возможность выделения двух молекулярных подтипов ПРЦЖ, тесно ассоциированных с исходом заболевания. К 1-му подтипу относятся цитоплазматический тип реакции HSP70 (при любом уровне пролиферативной активности) или смешанный тип реакции при $Ki-67 < 7\%$ (такие молекулярные особенности чаще сочетаются с благоприятным прогнозом). Ко 2-му подтипу – ядерный тип реакции HSP70, а также смешанный тип реакции при $Ki-67 \geq 7\%$ (такие молекулярные особенности чаще ассоциируются с неблагоприятным прогнозом).

Кроме того, по результатам многофакторного анализа разработана комбинированная модель прогноза выживаемости, учитывающая наиболее значимые клиничко-морфологические и молекулярно-биологические параметры (возраст, инвазия опухолевого процесса в капсулу щитовидной железы, экспрессия Ki-67, тип реакции молекулярного шаперона HSP70). Разработанная модель обладает высокой прогностической эффективностью, что позволяет использовать ее для индивидуализации лечения пациентов с ПРЦЖ.

Значимость для медицинской науки и практики полученных результатов. Получены новые знания о клиническом значении гистологических вариантов ПРЦЖ, а также экспрессии ряда маркеров, характеризующих апоптоз и пролиферативную активность опухоли (p53, Ki-67, bcl-2, белка теплового шока 70). Заслуживают внимания новые данные о статусе гена *HER2/Neu* и различных мутаций в генах *KRAS*, *PI3K*, *BRAF*. На основании сопоставления клиничко-морфологических и молекулярно-генетических характеристик с исходом заболевания установлены наиболее важные параметры для выявления агрессивных форм ПРЦЖ.

Выделенные в работе молекулярные подтипы ПРЦЖ продемонстрировали высокую значимость в прогнозировании исхода заболевания, что указывает на возможность применения данного маркера в клинической практике и научных исследованиях по поиску объективных критериев диагностики и прогноза в условиях различных методов лечения. Комбинированная модель прогноза выживаемости, разработанная по данным многофакторного анализа, дополняет классификацию TNM и согласуется с вектором развития современной медицины в направлении персонализированной терапии.

Таким образом, результаты настоящего исследования позволят точнее стратифицировать риски агрессивного течения ПРЦЖ, тем самым предотвратить чрезмерно активное лечение пациентов с благоприятным прогнозом

и, наоборот, обеспечить более интенсивное лечение в случаях с агрессивным типом злокачественной опухоли.

Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации. С целью улучшения индивидуального прогнозирования течения ПРЦЖ рекомендуется в качестве обязательного этапа патоморфологического исследования проводить иммуногистохимический анализ с определением индекса Ki-67 и локализации белка HSP70 в клетках опухоли (цитоплазматическая, ядерная, смешанная). После определения уровня экспрессии Ki-67 относительно пороговой величины 7% и локализации белка HSP70 в клетках опухоли необходимо определить молекулярный подтип ПРЦЖ, на основании чего можно отнести пациента к группе благоприятного или неблагоприятного прогноза.

При оценке агрессивного потенциала ПРЦЖ железы помимо традиционных прогностических факторов целесообразно учитывать тип реакции молекулярного шаперона HSP70, инвазию опухоли в капсулу щитовидной железы, уровень экспрессии Ki-67 и возраст пациента. Для того чтобы облегчить применение алгоритма прогноза, рекомендуется использовать одну из двух балльных систем оценки вероятности неблагоприятного исхода.

Результаты исследования представлены в 12 научных публикациях, 6 из которых в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ для публикации результатов диссертаций. Результаты апробированы на научно-практических конференциях. Автореферат полностью отражает содержание диссертации.

Принципиальных замечаний по диссертационной работе Иванова А.А. нет.

Заключение. Диссертационная работа Иванова Анатолия Акимовича на тему «Патоморфология и молекулярно-генетический анализ папиллярного рака щитовидной железы», выполненная под руководством доктора медицинских наук, профессора Бакарева М.А., при консультации доктора медицинских наук Авдаляна А.М., является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной задачи, имеющей существенное значение для развития медицины (патологической анатомии, онкологии) – изучены клинико-морфологические, иммуногистохимические, молекулярно-генетические особенности папиллярного рака щитовидной железы, влияющие на прогноз заболевания. Полученные в ре-

зультате работы данные будут способствовать индивидуальному подбору постоперационной лечебной тактики для пациентов с ПРЦЖ.

По актуальности, научной новизне, методическому уровню, теоретической и практической значимости, обоснованности научных положений и выводов, полноте публикаций материалов в научных печатных изданиях диссертационная работа 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.

Отзыв о научно-практической значимости диссертационного исследования Иванова А.А. обсужден на заседании лаборатории функциональной морфологии лимфатической системы Научно-исследовательского института клинической и экспериментальной лимфологии – филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук» (протокол № 21 от 26 апреля 2021 г.).

Главный научный сотрудник лаборатории
функциональной морфологии лимфатической системы
Научно-исследовательского института
клинической и экспериментальной
лимфологии – филиала Федерального
государственного бюджетного научного
учреждения «Федеральный исследовательский центр
Институт цитологии и генетики Сибирского отделения
Российской академии наук»
Заслуженный деятель науки РФ,
доктор медицинских наук, профессор

Г

Ч

Адрес учреждения:
630060, Новосибирск, ул. Тимакова, д. 2.
Тел. 8(383) 333-64-09.
lymphology@niikel.ru
<http://niikel.ru>

12 мая 2021 г.



ВН
Д
48