

Відгук

офіційного опонента на дисертацію

Івахна Ігоря Володимировича «Морфологічні критерії прогнозу папілярних мікрокарцином щитоподібної залози», поданої до спеціалізованої ради Д 64.600.03 Харківського національного медичного університету на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.02 – патологічна анатомія

Актуальність теми дисертації. Згідно даним Національного канцер-реєстру, ріст захворюваності на рак щитоподібної залози в Україні з 1988 р. становить в середньому 6% на рік. Особливо високі темпи росту захворюваності за останнє десятиріччя відзначається за рахунок мікрокарцином. Папілярні мікрокарциноми щитовидної залози (ПМЦЖ) є поширеною формою диференційованого раку щитоподібної залози (ЩЗ), що складають майже половину випадків від злоякісних новоутворень вказаної локалізації. Загальновідомо, що мікрокарциноми мають менш агресивну клінічну поведінку в порівнянні із раками ЩЗ більшого розміру (>1 см). Так смертність пацієнтів за ПМЦЖ становить в середньому 0,3%, рецидивування — 4,2%, метастазування — 10,7%. Проте існують відомості і про більш агресивну клінічну поведінку цих пухлин. За даними окремих авторів, ПМЦЖ метастазують в лімфатичні вузли в 63,8% [Sugino K.] і 69,5% [N. Wada], рецидивують в 40% у пацієнтів старше 55 років [Noguchi S.].

Неоднорідність і безсимптомність клінічного перебігу ПМЦЖ обумовлює відсутність на сьогоднішній день загальноприйнятої тактики лікування та визначає необхідність пошуку чітких діагностичних і прогностичних критеріїв цих пухлин. В існуючих прогностичних системах диференційованого раку ЩЗ відсутнє врахування гістологічної будови, недостатньо досліджений стромальний компонент. Також потрібне розширення і поглиблення знань щодо епітеліально-мезенхімальної

трансформації (EMT), стану адгезивних білків і неангіогенезу, які відіграють істотну роль у розвитку та прогресії пухлин.

Дисертаційна робота Івахна І.В. і спрямована на вирішення цієї задачі.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконана відповідно до плану науково-дослідної роботи кафедри патологічної анатомії Харківської медичної академії післядипломної освіти «Клініко-морфологічні особливості та прогностичні критерії раку щитоподібної залози» (№ держ. реєстрації 0112У000977, 2012-2014 рр.).

Ступінь обґрунтованості та достовірності положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації. Поставлені завдання дослідження вирішені і проаналізовані на сучасному науковому рівні. Автором використаний достатній об'єм матеріалу (181 хворий на ПМЩЗ), використаний широкий комплекс сучасних методів дослідження: гістологічний, імуногістохімічний, морфометричний. Групи є достатньо чисельними, для обробки матеріалу автор застосував сучасні статистичні та математичні методи. Все це й обумовило достовірність результатів отриманих в дослідженні даних. Наукові положення та рекомендації чітко сформульовані, підтверджені отриманими результатами. Висновки добре аргументовані, логічно пов'язані з вмістом дисертації, повністю відповідають цілям і поставленим завданням.

Наукова новизна і теоретичне значення результатів дослідження. Дисертантом проведений скрупульозний аналіз цілого ряду клінічних, морфологічних і імуногістохімічних ознак, на підставі якого визначено діагностичні значення кожної ознаки для виявлення високого ризику метастазування, екстраорганної інвазії, приналежності до I-IV стадій захворювання. Автором доведено, що мікрофолікулярно-солідний тип будови ПМЩЗ має найбільш агресивну клінічну поведінку, для нього характерна виражена експресією віментину, підвищення експресії MMP-9, VEGF, зниженням експресії тканиноспецифічних маркерів NIS і TTF-1, що є

морфологічними ознаками епітеліально-мезенхімальної трансформації, агресивної клінічної поведінки ПМЩЗ, включаючи метастазування. Вперше детально проаналізовано структурні зміни стромальних компонентів ПМЩЗ, суттєво доповнено наукові дані щодо діагностичного та прогностичного їх значення в прогресії захворювання. Уточнено діагностичне та прогностичне значення таких процесів як петрифікація, капсуляція, інфільтрація пухлини імунокомпетентними клітинами, рівня васкуляризації – для визначення прогнозу перебігу захворювання та їх участі в рості і розвитку мікрокарцином.

Практичне значення результатів дослідження. Отримані автором результати гістологічних та молекулярно-біологічних особливостей ПМЩЖ із встановленням чинників сприятливого та несприятливого клінічного перебігу захворювання можуть бути застосовані в клінічній практиці, що дозволить підвищити ефективність діагностики і прогнозу ПМЩЗ задля оптимізації лікувальної тактики хворих. Також підтверджено, що використання тонкоголкової аспіраційної пункційної біопсії та експрес-гістологічного дослідження дозволяє підвищити ефективність клінічної діагностики і відповідно оптимізувати тактику хірургічного лікування хворих за ПМЩЗ.

Структура та обсяг роботи. Дисертація та автореферат побудовані за прийнятим планом згідно до вимог ДАК щодо кандидатських дисертацій. Дисертаційна робота викладена на 197 сторінках комп'ютерного набору і складається із вступу, огляду літератури, матеріалів і методів дослідження, розділу власних досліджень, який складається з двох підрозділів, аналізу і обговорення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних літературних джерел, додатку. Перелік використаних джерел літератури містить 176 найменувань вітчизняних та зарубіжних авторів, з яких 45 — кирилицею, 131 — латиницею. Ілюстраційна частина включає в себе 49 таблиць та 60 рисунків (15 графіків і діаграм, 45 фотографій мікропрепаратів).

У **вступі** доведено актуальність роботи, чітко сформовано мету та завдання дослідження, переконливо висвітлено наукову новизну отриманих даних.

Розділ 1 (Огляд літератури) містить 5 підрозділів. Автором виявлені протиріччя та нез'ясовані питання щодо прогностичного значення деяких чинників ПМЩЗ. З розділу видно широку ерудицію та поглиблене ставлення автора до досліджуваної роботи, що вказує на спроможність автора згрупувати, проаналізувати велику кількість існуючих даних, відокремити нез'ясовані питання для подальших власних досліджень.

Розділ 2 (Матеріали та методи). В цьому розділі дана достатня характеристика вивченого матеріалу та методів дослідження. Матеріалом для дослідження послужили гістологічні препарати пацієнтів, прооперованих з приводу захворювань ЩЗ в клініках Харкова у 2005–2013 рр., загальна кількість спостережень — 11586. Основу клініко-морфологічних і молекулярно-біологічних досліджень дисертаційної роботи склали 181 випадок ПМЩЗ. Мікрокарциноми розподілено на дві групи — метастазуючі та неметастазуючі, а також відповідно до системи TNM на I-IV стадії. Методи дослідження, серед яких гістологічні, імуногістохімічні із використанням достатньої кількості імуногістохімічних маркерів, морфометричні, статистичні, котрі обумовлюють достовірність результатів отриманих даних. Статистичну обробку отриманих даних проведено за допомогою параметричних та непараметричних критеріїв. Автором також використаний сучасний аналіз відповідностей для візуального відображення взаємозв'язку між чинниками ПМЩЗ.

Основна частина роботи викладена у **Розділі “Результати власних досліджень”**, які містить два підрозділи (другий підрозділ складається із трьох під підрозділів).

В першому підрозділі (3.1) автор надає результати аналізу структури хірургічної патології ЩЗ в Харківському регіоні за 2005 – 2013 рр. та частку мікрокарцином від загального числа ПРЩЗ і усіх злоякісних новоутворень

ЩЗ. Розглянута також структура поєднаної тиреопатології раків ЩЗ та мікрокарцином. Достатньо детально надана характеристика основним клініко-морфологічним особливостям ПМЩЗ та їх прогностичного значення, серед яких: вік, стать пацієнтів, локалізація, багатофокусний ріст, розмір мікрокарцином, наявність екстраорганної інвазії.

Результати гістологічного дослідження представлені у підрозділі 3.2.1. Автором встановлено, що мікрофолікулярно-солідний гістотип ПМЩЗ поєднаний із метастазуванням, екстраорганною інвазією, тоді як фолікулярний гістотип — із відсутністю метастазування. Автором доведено, що папілярний та папілярно-фолікулярний гістотипи не мають статистично значущої залежності із метастазуванням, екстраорганною інвазією та приналежністю до будь якої із стадій захворювання.

В підрозділі 3.2.2. представлені фенотипічні особливості епітеліально-мезенхімальної трансформації ПМЩЗ. Автором виявлено підвищену експресію віментину в зонах інвазії і в метастазах порівняно із центральними ділянками мікрокарцином. ПМЩЗ мікрофолікулярно-солідної будови характеризувалися вираженою експресією віментину, асоціювалися зі зниженням експресії TTF-1, NIS, підвищенням експресії MMP-9, VEGF, що є морфологічними ознаками епітеліально-мезенхімальної трансформації та агресивної біологічної поведінки.

В підрозділі 3.2.3. наведені гістологічні та імуногістохімічні особливості і прогностичне значення стромального компоненту ПМЩЗ, зокрема: десмоплазії, зрілості строми, капсуляції, інфільтрації імунокомпетентними клітинами, васкуляризації та неоангіогенезу. Автором простежено тенденцію зростання частоти метастазування при зростанні ступеня десмоплазії та зниження зрілості сполучнотканинного компоненту. Визначені сприятливі прогностичні чинники та критерії агресивної клінічної поведінки, для якої було характерне метастазування та екстраорганна інвазія. Автором оцінена перитуморальна інфільтрація імунокомпетентними клітинами (CD2⁺ Т-лімфоцити, CD8⁺ Т-кілери, CD68⁺ макрофаги). Автором

також в цьому підрозділі надано характеристику петрифікації, капсуляції та васкуляризації ПМЩЗ, що мають обмежене прогностичне значення.

Роботу документовано достатньою кількістю високоякісних мікрофотографій, змістовних таблиць, графіків і гістограм, які підтверджують вірогідність отриманих результатів.

Кожний підрозділ власних досліджень завершується відповідним “резюме”, в яких стисло і дуже вдало підсумовано отримані результати.

Всі дослідження завершуються **Розділом “Аналіз та обговорення результатів дослідження”**. Узагальнюючи отримані результати, автор підтверджує, що ПМЩЗ є гетерогенними злоякісними пухлинами із різним клінічним перебігом. Із посиланнями на сучасні джерела, автор дає оцінку кожної із клініко-морфологічних ознак ПМЩЗ, вдало висвітлює та відповідає на питання що до їх прогнозу та механізмів впливу на ріст та пухлинну прогресію.

Висновки дисертації та **практичні рекомендації** цілком ґрунтуються на викладеному фактичному матеріалі та відображають новизну і науково-практичну цінність отриманих результатів.

Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях та авторефераті. За матеріалами дисертації опубліковано 9 наукових праць, зокрема 7 статей (в тому числі 2 – одноосібно), з яких 6 статей – у наукових фахових виданнях України та 1 стаття – у закордонному науковому періодичному виданні медичного напрямку (Азербайджан); 2 тез в матеріалах наукових конференцій.

Зміст автореферату відображає зміст дисертації. Висновки автореферату відповідають таким у дисертації.

Зауваження та запитання, що виникли під час перегляду дисертації та автореферату. Принципових зауважень до дисертації щодо її суті та за формою немає.

Однак, є деякі зауваження та побажання, а саме:

- не зовсім коректно проводити співставлення між типом будови

пухлини чи морфологічними особливостями строми мікрокарциноми та клінічними стадіями захворювання;

- висновки роботи дещо перевантажені фактичним матеріалом, хоча на суть вказане не впливає;
- при викладенні «Матеріалу і методів дослідження» порушена послідовність – спочатку потрібно охарактеризувати весь матеріал, а потім приводити методи дослідження;
- розподіл матеріалу на групи дослідження є дещо заплутаним, в зв'язку з тим, що використані два принципи розподілу – за фактом метастазування та за системою TNM і клінічними групами; тому не зрозуміло, що відноситься до I групи (матеріал пацієнтів з метастазами у лімфатичні вузли шиї) (стр. 7 автореферату);
- зустрічаються неточності в номенклатурі та невдалі вислови, наприклад, «імуна інфільтрація пухлини», «тиреопатологія», «строма...що асоціюється з IV стадією захворювання».

При рецензуванні роботи виникли запитання, на які б хотілось отримати відповідь:

1. Чим пояснюється зниження якості дозрівання строми мікрокарцином із агресивною клінічною поведінкою?
2. Які механізми впливу стромальних і паренхіматозних компонентів пухлини один на одного; чи може строма сприяти пухлинній прогресії?
3. Чи пов'язана перитуморальна інфільтрація імунокомпетентними клітинами також з розвитком аутоімунних процесів?

Відповідність дисертації до встановленим вимогам.

Дисертація Івахно Ігоря Володимировича на тему: “Морфологічні критерії прогнозу папілярних мікрокарцином щитоподібної залози” є завершеною самостійно виконаною працею, в якій отримані нові науково обґрунтовані результати, що в сукупності вирішують конкретну наукову задачу суттєву для патологічної анатомії та, а саме – встановлює

морфологічні критерії прогнозу перебігу ПМЦЗ залози задля оптимізації лікувальної тактики ведення таких пацієнтів.

Дисертаційна робота Івахно Ігоря Володимировича на тему: “Морфологічні критерії прогнозу папілярних мікрокарцином щитоподібної залози” за актуальністю, сучасним методичним рівнем виконання, новизною і практичним значенням отриманих результатів, обґрунтованістю наукових положень, висновків і рекомендацій, їх достовірністю і повнотою викладу в опублікованих працях їх відповідає пункту 11 «Порядку присудження наукових ступенів та вченого звання старшого наукового співробітника», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24.07.2013 р. №567 стосовно дисертацій на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.02 – патологічна анатомія, а її автор заслуговує присудження наукового ступеня кандидата медичних наук.

Офіційний опонент:

Завідувач кафедри патологічної анатомії,

гістології і судової медицини

Київського медичного університету УАНМ

д. мед. н., професор



Гичка С.Г.

«21» жовтня 2015 року

ВІДПИС
ЗАСВІДЧУЄ:
НАЧАЛЬНИК ОК
БАХІЧЕВ О.А.

