

## **ОТЗЫВ**

**главного научного сотрудника отдела хирургии эндокринных органов института клинической эндокринологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава РФ, доктора медицинских наук Ванушко Владимира Эдуардовича на диссертацию Борисковой Марины Евгеньевны «Влияние молекулярно-генетического профиля высококодифференцированного рака щитовидной железы на хирургическую тактику», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология, 14.01.17 – хирургия**

### **1. Актуальность исследования**

Высокодифференцированный РЩЖ один из наиболее благоприятных по течению злокачественных заболеваний при условии своевременной диагностики и лечения. В мире неуклонно отмечается рост заболеваемости РЩЖ, особенно высококодифференцированных его форм, поэтому диагностика и лечение данного онкологического процесса представляется актуальной задачей современной медицины. Заболеваемость РЩЖ в России в 2008 году составляла 74.8 новых случаев на 100 тыс. населения и к 2018 году выросла до 114.1 новых случаев. Прирост заболеваемости за этот период составил 29.53 %.

Несмотря на большое количество научных публикаций, посвященных эпидемиологии, факторам риска, клиническому течению и результатам лечения этого заболевания, ряд аспектов объективной диагностики и тактики его хирургического лечения до настоящего времени остаются дискуссионными. Важнейшей причиной диагностических ошибок при выявлении РЩЖ является отсутствие на ранних стадиях заболевания патогномичных симптомов, с другой стороны, агрессивность течения опухоли не всегда совпадает со стадией заболевания на момент постановки диагноза.

Большинство исследователей справедливо полагают, что необходимо проведение целенаправленных исследований по выявлению признаков и

маркеров прогноза течения РЩЖ на основе современных представлений о механизмах онкогенеза.

В последние годы появилось большое количество сообщений о возможности использования молекулярного анализа различных мутаций и экспрессии онкомаркеров, в частности *BRAF V600E*, экспрессии *галектина-3* и *НИС*, для улучшения диагностики и определения прогноза течения злокачественных опухолей. Однако имеющиеся данные о частоте выявления этих маркеров при РЩЖ и связи его с различными клиническими проявлениями и особенностями течения заболевания до настоящего времени противоречивы. Поэтому представленная работа является высокоактуальной, результаты ее позволяют, с одной стороны, расширить наши представления о канцерогенезе данного вида опухолей, с другой – улучшить подходы к выбору оптимальной тактики лечения.

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

Научные положения, выводы и практические рекомендации диссертации вполне обоснованы, поскольку базируются на результатах обследования обширной выборки – 804 пациента с узловыми образованиями щитовидной железы.

Работа выполнена на высоком методологическом уровне, автором применены современные методы исследования, выполнена их адекватная статистическая обработка. Полученные результаты позволили оценить чувствительность, специфичность, диагностическую точность, предсказательную ценность положительного и отрицательного результата выявления изучаемых онкомаркеров при опухолях щитовидной железы. Кроме того, для определения наличия количественной характеристики выраженности связи между частотой встречаемости исследуемых онкомаркеров (*BRAF V600E*, *галектин-3*, *НИС*) и характеристиками заболевания автором использованы корреляци-

онный и многомерный регрессионный анализ. На основании полученных данных диссертантом предложен алгоритм выбора тактики хирургического лечения высококодифференцированного РЦЖ, которая позволила достоверно увеличить безрецидивную выживаемость у данной категории больных.

Таким образом, большой объем материала и его высокое качество позволили автору решить задачи, поставленные в диссертации.

### **3. Достоверность и новизна исследований полученных результатов**

Достоверность полученных автором результатов обусловлена достаточным количеством наблюдений (804 пациентов с узловыми образованиями щитовидной железы) и использованием адекватных методологических подходов к обработке и анализу полученных данных.

Впервые показана возможность формирования групп риска с использованием панели онкомаркеров, определяемых на дооперационном этапе. В работе была создана и апробирована новая молекулярно-генетическая панель для диагностики и прогнозирования течения высококодифференцированного РЦЖ.

Результаты данной работы подтверждают, что *галектин-3* является онкомаркером высококодифференцированного РЦЖ. Впервые показаны возможности проточного флюороцитометрического метода определения экспрессии *галектина-3* для предоперационной стратификации риска в группе фолликулярных неоплазий по данным цитологического исследования.

В работе определена роль выявления мутации гена *BRAF V600E* в качестве фактора, определяющего тактику хирургического лечения папиллярного РЦЖ. Выявлены взаимосвязи наличия мутации гена *BRAF V600E* в ткани щитовидной железы с клиническими и морфологическими особенностями РЦЖ, а также определена прогностическая значимость данного фактора.

Автором проанализирована роль и возможности использования определения экспрессии *НИС* в прогнозе течения ВДРЦЖ и показана возмож-

ность использования этого маркера в определении хирургической тактики. В работе достоверно доказано, что наиболее низкие значения этого показателя наблюдались у пациентов с рецидивным течением высококодифференцированного РЦЖ после терапии радиоактивным йодом. Впервые в работе проанализировано значение определения уровня экспрессии *НИС* методом ПФЦ в первичной опухоли для оценки риска радиойодрезистентности метастазов высококодифференцированного РЦЖ.

Предложенная панель позволяет улучшить диагностику высококодифференцированного РЦЖ и на дооперационном этапе прогнозировать течение заболевания и индивидуализировано планировать объем оперативного вмешательства.

#### **4. Значимость для науки и практики полученных автором результатов**

Данные, полученные в ходе выполнения работы, позволяют автору утверждать, что выявление мутации гена *BRAF V600E* и экспрессии *галектина-3* в пункционном материале может быть использовано в качестве дополнительного метода дооперационной диагностики папиллярного рака щитовидной железы.

Продемонстрировано преимущество комплексного подхода к диагностике узловых образований щитовидной железы с применением методов ультразвукового, цитологического и молекулярно-генетического анализа, что позволяет уточнить прогноз заболевания и дает возможность индивидуального подхода к выбору тактики хирургического лечения высококодифференцированного РЦЖ.

Показано, что внедрение метода дооперационного определения мутации гена *BRAF V600E* позволит не только улучшить диагностику папиллярного рака щитовидной железы. Показана прогностическая значимость выявления мутации гена *BRAF V600E* и *НИС*, что позволило формировать группы

пациентов высокого риска рецидива/персистенции ВДРЦЖ. На основании этого разработаны рекомендации по дооперационному определению мутации гена *BRAF V600E* и уровня экспрессии *НИС* с целью индивидуализации хирургической тактики.

Персонализированный подход в лечении пациентов с ВДРЦЖ на основании внедрения молекулярно-генетической панели на дооперационном этапе позволяет улучшить диагностику высококодифференцированного РЦЖ, прогнозировать его течение и выбрать оптимальную хирургическую и лечебную тактику, что приводит к уменьшению риска развития рецидива/персистенции заболевания.

Результаты диссертации используются в практике онкологического отделения № 3 (хирургической эндокринологии) НИИ хирургии и неотложной медицины Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Санкт-Петербург, 197022, ул. Льва Толстого, д. 6-8). Материалы диссертационной работы используются при подготовке студентов, аспирантов, врачей-интернов и клинических ординаторов на кафедре общей хирургии.

#### **5. Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации.**

Полученные автором результаты позволяют рекомендовать использование молекулярно-генетической панели в качестве дополнительного критерия дооперационной стратификации риска высококодифференцированного РЦЖ.

При выявлении мутации гена *BRAF V600E* и низкой экспрессии *НИС* в материале тонкоигольной аспирационной биопсии целесообразно выполнение тиреоидэктомии с центральной лимфодиссекцией.

При выявлении мутации гена *BRAF V600E* и высокой экспрессии *га-лектин-3*, в случаях III – V категории заключения цитологического исследования, целесообразным представляется выполнение тиреоидэктомии, что снижает риск персистенции высококодифференцированного РЩЖ.

#### **6. Содержание диссертации, ее завершенность**

Диссертация написана в классическом стиле. Состоит из введения, пяти глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы и представляет собой завершенный научно-исследовательский труд.

#### **7. Характеристика публикаций автора по теме диссертации**

Основные результаты диссертации представлены в 19 печатных работах, в том числе в 16 статьях, опубликованных в изданиях, рекомендованных ВАК для публикаций материалов диссертационных исследований.

#### **8. Соответствие автореферата диссертации основным положениям диссертации**

Автореферат диссертации в полной мере отражает основные результаты диссертационного исследования.

#### **9. Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации**

Диссертация оформлена в соответствии с требованиями п.9 «Положения» ВАК, написана грамотно. Вопросов к автору в результате прочтения диссертации не возникло.

#### **Заключение**

Диссертационная работа Борисковой Марины Евгеньевны на тему: «Влияние молекулярно-генетического профиля высококодифференцированного

рака щитовидной железы на хирургическую тактику» на соискание ученой степени доктора медицинских наук, является законченным научно-квалификационным трудом, в котором представлено решение научной проблемы, имеющей существенное социальное значение – повышение эффективности диагностики и лечения больных высококодифференцированным раком щитовидной железы за счет использования молекулярно-генетической панели онкомаркеров, определяющих тактику лечения данной категории больных. Работа Борисковой Марины Евгеньевны соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждениях ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ «О порядке присуждения ученых степеней» № 842 от 24.09.2013 с изменениями в редакции Постановления Правительства от 21.04.2016 № 335, от 02.08.2016 № 748 и от 01.10.2018 № 1168, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук, а ее автор достоин присуждения искомой ученой степени по специальностям: 14.01.12 – «онкология», 14.01.17 – «хирургия».

25.11.2019

**Главный научный сотрудник**  
**отдела хирургии эндокринных органов**  
**института клинической эндокринологии**  
**ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава РФ,**  
 д.м.н.

**В.Э. Ванушко**

**ПОДПИСЬ ЗАВЕРЯЮ**

**Ученый секретарь**  
**ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава РФ,**  
 д.м.н.

**Л.К. Дзеранова**

25.11.2019.