

Отзыв

официального оппонента член-корреспондента РАН,
доктора медицинских наук, профессора Павла Николаевича Ромащенко
на диссертацию Марины Евгеньевны Борисковой **«Влияние молекулярно-генетического профиля высокодифференцированного рака щитовидной железы на хирургическую тактику»**, представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности
14.01.12 – онкология, 14.01.17 – хирургия

Актуальность темы исследования. Диссертация посвящена решению актуальной проблемы современной онкологии и хирургии – совершенствованию тактики обследования и лечения пациентов с наиболее часто встречающейся злокачественной опухолью органов эндокринной системы – высокодифференцированным раком щитовидной железы (ВДРЩЖ). За последние 10 лет в России отмечено увеличение случаев первичного выявления данной патологии с 9 практически до 13,5 тыс. в год. Среднегодовой прирост случаев рака щитовидной железы составляет 3,5%, а прирост за все 10 лет – 43,5%. Связано это как с истинным ростом заболеваемости, так и с улучшением качества диагностики.

До настоящего времени ведущим методом лечения рака щитовидной железы, признанным как зарубежными, так и Российскими специалистами в области онкологии и эндокринной хирургии является хирургический, заключающийся в полном или частичном удалении органа. На сегодняшний день решение об объеме оперативного вмешательства принимается на основании дооперационного стадирования. Однако данный подход не всегда оправдан, так как агрессивность опухоли зачастую не совпадает с клинической стадией, определяемой на этапе дооперационной диагностики. На этом фоне, выполнение радикального оперативного вмешательства в объеме тиреоидэктомии с профилактической лимфаденэктомией, с одной стороны, является излишним и влечет за собой неоправданный риск развития

осложнений, в то время как с другой – органосберегающие вмешательства, в ряде случаев, являются нерадикальными и влекут за собой необходимость повторных операций с более высоким риском развития осложнений, рецидива и прогрессирования заболевания. Исходя из этих позиций, усилия специалистов, занимающихся диагностикой и лечением больных данной категории, в настоящее время направлены на поиск новых методов, которые позволили бы до операции прогнозировать клиническое течение ВДРЦЖ у конкретного больного и выполнять обоснованные по объему органосберегающие или радикальные оперативные вмешательства. На основании клинических и морфологических данных на сегодняшний день создана международная система стратификации риска рецидива рака щитовидной железы, которая подразумевает выделение групп низкого, умеренного и высокого риска, за которыми следуют определенные тактические подходы в дальнейшем обследовании и лечении больных. Однако клинико-морфологические характеристики не в полной мере отражают особенности течения злокачественного процесса и не позволяют объяснить причины регионарного и отдаленного метастазирования, а также возникновения рецидивов заболевания у некоторых больных.

В ходе научного поиска путей решения проблемы диагностики и лечения ВДРЦЖ в последние годы привлекают внимание генетические исследования, связанные с выявлением экспрессии онкомаркеров и мутаций генов, принимающих участие в развитии данного заболевания. Так, перспективным является исследование активирующей точковой мутации в 15 экзоне гена BRAF, выявляемой, по данным различных исследователей у 50-77,8% взрослых больных папиллярной карциномой щитовидной железы. В некоторых работах доказано, что наличие данной мутации сопровождается более тяжелым течением заболевания – экстратиреоидным распространением опухоли с регионарным и отдаленным метастазированием, что позволяет говорить о необходимости применения более радикальной хирургической

тактики у этой группы больных. Однако есть и другие, довольно многочисленные работы, отрицающие наличие такой связи. Эти различия связываются как с популяцией исследуемых пациентов, так и с материалом и методами, используемыми при проведении исследования. Новым и перспективным направлением является изучение прогнозирования радиойодрезистентности рака щитовидной железы и использование в этой связи определения уровня экспрессии натрий-йодного симпортера в клетках опухоли.

Важной задачей, поставленной автором, помимо диагностики и лечения больных ВДРЦЖ, явилась и попытка улучшения результатов хирургического лечения пациентов с фолликулярными опухолями за счет выявления у них на дооперационном этапе мутации гена BRAF и экспрессии галектина-3, на основании которых возможно планирование адекватного объема оперативного вмешательства.

Исходя из указанных позиций диссертационное исследование Марины Евгеньевны Борисковой «Влияние молекулярно-генетического профиля высокодифференцированного рака щитовидной железы на хирургическую тактику», посвященное разработке диагностического и прогностического методов, позволяющих улучшить результаты хирургического лечения больных ВДРЦЖ представляется чрезвычайно актуальным.

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

Диссертация представляет собой результат изучения актуальной проблемы и выполнена на высоком современном методологическом уровне.

Все научные положения, выводы и практические рекомендации, сформулированные автором, вытекают из результатов проведенного исследования.

Представленный объем материала, его качество, а также глубина проведенного анализа являются достаточными для решения поставленных задач и представления обоснованных выводов и рекомендаций.

В диссертации использованы современные высокотехнологичные методы исследования, полученные данные подвергнуты адекватной статистической обработке.

Вышеперечисленное определяет обоснованность основных положений и выводов диссертационной работы, выполненной М.Е. Борисковой

3. Достоверность и новизна полученных в исследовании результатов

Достоверность всех научных положений, выводов и рекомендаций диссертационного исследования М.Е. Борисковой обусловлена достаточным количеством наблюдений (804 пациента с узловыми образованиями щитовидной железы) и применением современных методов статистической обработки полученных данных.

Оригинальность исследования заключается в определении тактики хирургического лечения больных ВДРЩЖ на основе использования молекулярно-генетической панели маркеров, позволившей улучшить диагностику и прогнозировать течение опухолевого процесса. В работе продемонстрированы возможности высокотехнологичного дооперационного метода диагностики – определения мутации гена BRAF, экспрессии натрий-йодного симпортера и галектина-3 в материале ткани щитовидной железы, полученном при тонкоигольной аспирационной биопсии. Полученные автором новые данные позволили научно обосновать направления дальнейшего совершенствования алгоритма диагностики и хирургического лечения больных ВДРЩЖ. Представленные М.Е. Борисковой результаты применения разработанной тактики лечения показывают о целесообразности такого подхода в определении адекватного объема хирургического

вмешательства у больных ВДРЦЖ, что доказывается повышением безрецидивной выживаемости.

4. Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Данные, полученные автором, позволили разработать и апробировать метод определения панели онкомаркеров у пациентов с ВДРЦЖ.

В работе изучена и проанализирована диагностическая значимость определения экспрессии онкомаркеров галектина-3 и HBME-1 в пункционном материале из узловых образований щитовидной железы. Показана роль проточного флюороцитометрического исследования экспрессии галектина-3 в материале, полученном при тонкоигольной аспирационной биопсии узлов щитовидной железы, в дифференциальной диагностике образований щитовидной железы и в выборе объема оперативного вмешательства.

Разработан и внедрен метод определения BRAF-мутации у пациентов с ВДРЦЖ, доказана его эффективность. Результаты работы подтвердили высокую диагностическую значимость определения мутации гена BRAF, что позволяет значительно улучшить дооперационную дифференциальную диагностику узловых образований щитовидной железы.

Разработан и внедрен метод определения уровня экспрессии натрий-йодного симпортера в пункционном материале щитовидной железы с использованием проточной флюороцитометрии. Показана прогностическая значимость выявления точечной мутации гена BRAF и уровня натрий-йодного симпортера, которая позволила сформировать группы пациентов высокого риска рецидива/персистенции ВДРЦЖ. На основании полученных данных разработаны рекомендации по дооперационному определению BRAF-мутации и уровня экспрессии натрий-йодного симпортера с целью выработки персонафицированной хирургической тактики.

Предложен новый подход к диагностике и лечению больных ВДРЦЖ на основе комплексного использования методов ультразвукового, цитологического и молекулярно-генетического анализа, который также позволяет уточнить прогноз заболевания и оптимизировать лечебно-диагностические протоколы для больных данной категории.

5. Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

На основании изложенных в диссертации материалов представляется целесообразным использование предложенной автором молекулярно-генетической панели маркеров в дооперационной диагностике ВДРЦЖ с целью формирования наиболее рациональной хирургической тактики, оценки агрессивности течения, риска рецидива и прогноза заболевания, а также возможной радиойодрезистентности опухоли при необходимости проведения послеоперационной терапии радиоактивным йодом.

Результаты проведенной работы могут быть использованы как в практической деятельности медицинских учреждений, специализирующихся на оказании онкологической и хирургической помощи больным эндокринного профиля, так и в научной и образовательной работе кафедр, занимающихся исследованиями в области хирургии щитовидной железы, а также подготовкой соответствующих специалистов.

6. Содержание диссертации, ее завершенность

Работа изложена на 238 страницах машинописного текста и состоит из введения, пяти глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, списка сокращений, а также одного приложения (патент №2548783) и представляет собой завершенный научно-исследовательский труд. Диссертация иллюстрирована 64 таблицами и 24 рисунками.

Во введении (7-15 стр.) обоснована актуальность темы исследования, определены ее цель и задачи, научная новизна, теоретическая и практическая значимость, сформулированы основные положения, выносимые на защиту, отражен личный вклад автора, структура и объем диссертации.

В первой главе (16-63 стр.) «высокодифференцированный рак щитовидной железы: диагностика, лечение, определение групп риска рецидива на основании молекулярно-генетического профиля (обзор литературы)» автором представлен критический анализ передовых возможностей инструментальной диагностики ВДРЩЖ и дифференцированного подхода в его хирургическом и радиотерапевтическом лечении, прогнозе и оценке риска рецидива заболевания с определением преимуществ и недостатков различных молекулярно-генетических онкомаркеров. Весьма ценным является то, что в каждом разделе обзора литературы представлены альтернативные точки зрения.

Во второй главе (64-92 стр.) «Материал и методы исследования» подробно представлен дизайн проведенного исследования с детальной характеристикой исследуемых категорий больных, а также методов исследования.

Третья глава (93-122 стр.) «Оценка значения предложенной молекулярно-генетической панели в предоперационной диагностике высококодифференцированного рака щитовидной железы» представлена результатами исследования диагностических возможностей определения таких маркеров как галектин-3, HBME-1, BRAF-мутации в операционном материале (ретроспективный этап) и материале, полученном при пункционной тонкоигольной аспирационной биопсии образований щитовидной железы (проспективный этап). Полученные данные позволили выработать тактику хирургического лечения пациентов с узловыми образованиями щитовидной железы с применением на диагностическом этапе предложенной автором молекулярно-генетической панели.

В четвертой главе (123-159 стр.) «Результаты исследования прогностических маркеров высокодифференцированного рака щитовидной железы (ретроспективный анализ)» представлены результаты исследования прогностической ценности метода определения BRAF-мутации и экспрессии натрий-йодного симпортера у пациентов с ВДРЦЖ. Результаты изучения таких факторов, как экстратиреоидное распространение опухоли, ее мультицентричность, регионарное, отдаленное метастазирование и возникновение рецидивов после оперативного лечения, позволили автору сделать вывод о значительно более агрессивном течении опухолевого процесса при наличии у пациента BRAF-мутации и низкой экспрессии натрий-йодного симпортера. Особенно важно, что такие же результаты получены и у больных микрокарциномами, что диктует необходимость определять объем хирургического вмешательства не только на основании размера опухоли на момент диагностики, но и с учетом ее молекулярно-генетических прогностических критериев.

В пятой главе (160-173 стр.) «Прогностические маркеры и хирургическая тактика лечения высокодифференцированного рака щитовидной железы» приведены результаты внедрения в клиническую практику предложенного автором алгоритма лечения. Доказано, что использованная лечебно-диагностическая тактика, основанная на определении объема оперативного вмешательства в зависимости от выявления BRAF-мутации и уровня экспрессии натрий-йодного симпортера, достоверно увеличила безрецидивную выживаемость пациентов с ВДРЦЖ.

В заключении (174-193 стр.) в краткой форме обобщены и изложены дизайн диссертационного исследования, результаты обследования и хирургического лечения пациентов с узловыми образованиями щитовидной железы с использованием молекулярно-генетической панели, а также намечены перспективы дальнейшей разработки выбранной темы.

Выводы и практические рекомендации (194-196 стр.) логически вытекают из результатов, полученных в ходе диссертационного исследования, соответствуют поставленным целям и задачам, сформулированы корректно и лаконично.

Список использованной литературы (198-236 стр.) включает 385 источников: 102 отечественных и 283 зарубежных.

7. Характеристика публикаций автора по теме диссертации

Основные положения диссертации отражены 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 представляет собой краткое изложение наиболее важных и существенных результатов диссертационного исследования.

9. Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Принципиальных замечаний к представленному диссертационному исследованию и автореферату нет. Присутствующие на страницах диссертации отдельные опечатки и стилистические ошибки не влияют на общую положительную оценку работы. Диссертация оформлена в соответствии с требованиями п.9 "Положения" ВАК и написана грамотным научным языком. Однако к автору появились и требуют уточнения следующие вопросы:

1. Уточните, что Вы считали в своей работе персистенцией, рецидивом и прогрессирующим заболеванием?

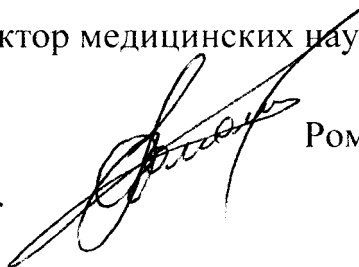
2. В Вашем исследовании доказано, что BRAF-мутация является маркером агрессивного течения папиллярного рака щитовидной железы, но не оказывает статистически значимого влияния на возникновение рецидива заболевания. Зачем в таком случае выполнять тиреоидэктомию и центральную лимфаденэктомию при микрокарциномах (pT1a) – с профилактической целью чего?

3. Каким образом экспрессия натрий-йодного симпортера позволяет прогнозировать риск рецидива высокодифференцированного рака щитовидной железы и как это согласуется со стадированием опухолевого процесса?

Заключение. Диссертация М.Е. Борисковой «Влияние молекулярно-генетического профиля высокодифференцированного 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 высокодифференцированным раком щитовидной железы за счет использования молекулярно-генетической панели онкомаркеров, определяющих тактику лечения больных данной категории. Работа М.Е. Борисковой соответствует требованиям п.9 «Положения о присуждениях ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ «О порядке присуждения ученых степеней» от 24 сентября 2013 г. № 842, с изменениями от 21.04.2016 г. № 335, от 02.08.2016 г. № 748, от 01.10.2018 г. № 1168, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук, а ее автор достоин присуждения искомой ученой степени по специальности 14.01.12 – онкология, 14.01.17 – хирургия.

Начальник кафедры и клиники факультетской хирургии
ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» МО РФ
член-корреспондент РАН доктор медицинских наук профессор

« 27 » декабря 2019 г.

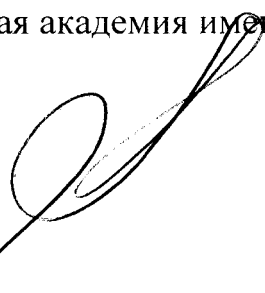


Ромашенко Павел Николаевич

Подпись д.м.н. профессора П.Н. Ромашенко заверяю.

Начальник отдела кадров

ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» МО РФ
полковник медицинской службы

Гусев Дмитрий Евгеньевич

Федеральное государственное бюджетное военное образовательное
учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия
имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской
Федерации

194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6

Телефон +7 (812) 329-71-36, e-mail: admin@vmeda.ru