

Отзыв официального оппонента

доктора медицинских наук, профессора ФГБОУВО «Санкт-Петербургский Государственный Университет» Правительства РФ, Клиника высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова, врача-хирурга Александра Николаевича Бубнова на диссертацию Борисковой Марины Евгеньевны «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.

В течение последних десятилетий мы являемся свидетелями значительных изменений в решении вопросов, связанных с диагностикой и лечебной тактикой у больных с высокодифференцированным раком щитовидной железы (ВРЦЖ). Во-первых, значительно возросло количество пациентов с этим заболеванием, поступающих в хирургические отделения. Причиной этого является не столько истинный рост заболеваемости, сколько улучшение диагностики, за счет применения ТАБ практически у всех больных, имеющих в щитовидной железе узел размером больше 1 см. При этом цитологическое заключение примерно у 30% пациентов бывает неопределенным, этим больным выполняется оперативное вмешательство, однако, при гистологическом исследовании препарата лишь у каждого пятого выявляется злокачественная опухоль. Многочисленные попытки улучшить это положение пока малоуспешны.

Оперативное вмешательство с- или без последующей радиойодтерапии позволяет добиться излечения у подавляющего большинства больных, однако, если несколько лет назад в методических указаниях Российской эндокринологической ассоциации было написано «Стандартной операцией при дифференцированном РЦЖ является экстрафасциальная тиреоидэктомия», то в настоящее время объем оперативного вмешательства

определяется индивидуально с учетом факторов риска, но среди исследователей нет единого мнения о том, какие из них следует включить в диагностическую панель.

Одним из наиболее перспективных развивающихся направлений представляется выявление молекулярных онкомаркеров, которые используются для диагностики и прогнозирования течения высококодифференцированного рака ЩЖ. В связи с этим в последних Российских рекомендациях рассматривается вопрос о внедрении в дооперационную диагностику молекулярно-генетического исследования. Особенно актуальным представляется изучение прогностических характеристик исследуемых маркеров и, как следствие, совершенствование хирургической тактики. Однако, несмотря на большое количество работ, выполненных в этом направлении, полученные результаты носят противоречивый характер и требуют дальнейшего изучения.

На основании вышеизложенного, диссертационное исследование Борисковой Марины Евгеньевны «Влияние молекулярно-генетического профиля высококодифференцированного рака щитовидной железы на хирургическую тактику», целью которого является оптимизация хирургической тактики лечения высококодифференцированного рака щитовидной железы за счет использования молекулярно-генетической панели онкомаркеров, безусловно, является актуальным, поскольку позволяет, на основе полученных данных, улучшить диагностику цитологически «неопределенных» образований щитовидной железы и формировать группы риска с индивидуальным прогнозом и персонализированным планом лечения.

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

Диссертация выполнена на высоком современном методологическом уровне. При ее выполнении использованы современные

высокотехнологичные методы исследования, полученные данные подвергнуты адекватной статистической обработке.

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

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

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

3. Достоверность и новизна полученных результатов

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

В работе впервые апробирована и внедрена молекулярно-генетическая панель онкомаркеров, которая позволяет на дооперационном этапе улучшить диагностику и прогнозировать течение ВДРЩЖ.

Исследована и доказана возможность использования определения галектин-3 методом ПФЦ в диагностике ВДРЩЖ.

Продемонстрированы возможности высокотехнологичного метода исследования на дооперационном этапе - определение мутации гена BRAF в материале тонкоигольной аспирационной биопсии ткани щитовидной железы.

В работе дана оценка роли мутации гена BRAF V600E в качестве фактора, определяющего тактику хирургического лечения рака щитовидной железы. Автором показаны взаимосвязь наличия мутации этого гена с клиническими и морфологическими особенностями опухоли, впервые выполнено изучение прогностической значимости этого фактора.

В работе также впервые изучен характер распределения натрий-йодного симпортера при различных патологических состояниях щитовидной железы. Выявлен и доказан прогностический потенциал натрий-йодного симпортера для высокодифференцированного рака щитовидной железы.

С целью дооперационного определения уровня экспрессии натрий-йодного симпортера предложен новый метод проточного флуоцитометрического количественного определения. Данная методика вошла в полученный по результатам исследования патент «Способ дооперационного определения объема хирургического лечения высокодифференцированного рака щитовидной железы».

Впервые показано, что на основании определения уровня экспрессии НИС возможно прогнозировать радиойодрезистентность.

Впервые показано, что изменение хирургической тактики лечения пациентов ВДРЦЖ на основании определения на дооперационном этапе молекулярно-генетических онкомаркеров, позволяет достоверно увеличить безрецидивную выживаемость.

Полученные автором новые данные позволили научно обосновать направления дальнейшего совершенствования алгоритма диагностики и хирургического лечения рака щитовидной железы.

4. Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Выполненное диссертационное исследование демонстрирует, что пациенты с ВДРЦЖ должны обследоваться и лечиться в специализированных стационарах.

Разработанная молекулярно-генетическая панель позволяет на дооперационном этапе улучшить диагностику и прогнозировать течение ВДРЦЖ и на основании этого формировать хирургическую тактику лечения.

В работе проанализирована диагностическая ценность определения экспрессии онкомаркера галектина-3 в диагностике ВДРЦЖ и в выборе объема оперативного вмешательства.

Результаты выполненной работы убедительно свидетельствуют, что мутация гена BRAF V600E и уровень экспрессии натрий-йодного симпортера являются независимыми маркерами неблагоприятного течения высокодифференцированного рака щитовидной железы.

Показано, что определение уровня экспрессии натрий-йодного симпортера и наличия мутации гена BRAF в материале ТАБ позволяет оптимизировать тактику хирургического лечения рака щитовидной железы. При выявлении пациентов группы высокого риска (снижение уровня экспрессии натрий-йодного симпортера менее 1% и наличие мутации гена BRAF), с целью снижения риска рецидива заболевания, предложено выполнения профилактической центральной шейной лимфодиссекции.

Результаты диссертации легли в основу полученного патента «Способ дооперационного определения объема хирургического лечения высокодифференцированного рака щитовидной железы»

Индивидуальный подход в лечении ВДРЦЖ с использованием молекулярно-генетической панели на дооперационном этапе позволяет улучшить диагностику рака щитовидной железы, прогнозировать его течение и выбрать оптимальную хирургическую и лечебную тактику, что приводит к уменьшению риска развития рецидива/персистенции заболевания.

5. Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации.

На основании представленных в диссертации материалов представляется целесообразным использование предложенной автором молекулярно-генетической панели онкомаркеров в качестве дополнительного критерия дооперационной диагностики и стратификации риска у пациентов с ВДРЦЖ.

Больным папиллярным раком щитовидной железы, относящимся к «группе малого риска», при выявлении BRAF мутации и низкой экспрессии НИС в материале ТАБ следует рекомендовать выполнение тиреоидэктомии с центральной лимфодиссекцией, а не органосберегающую операцию.

Результаты диссертации используются в практике онкологического отделения №3 (хирургической эндокринологии) НИИ хирургии и неотложной медицины Первого Санкт-Петербургского Государственного медицинского Университета имени академика И.П.Павлова, а также при подготовке студентов, аспирантов, врачей-интернов и клинических ординаторов на кафедре хирургии общей с клиникой ПСПбГМУ им. акад. И.П.Павлова.

6. Содержание диссертации, ее завершенность

Диссертация состоит из введения, пяти глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы и представляет собой завершенный научно-исследовательский труд.

В первой главе «Обзор литературы» автором дан критический анализ современных данных, касающихся изучаемой проблемы. Проанализированы современные возможности использования молекулярно-генетических маркеров в дооперационной диагностике ВДРЦЖ, рассмотрены особенности выбора хирургической тактики лечения.

В главе «Материал и методы» представлена подробная характеристика исследуемых групп больных, а также детальное описание используемых методов исследования. Использованные в диссертации материалы и методы полностью соответствуют поставленной цели и задачам, современны и информативны, что обеспечивает высокий уровень доказательности полученных результатов.

Третья глава представлена результатами исследования диагностических возможностей определения таких маркеров, как галектин-3, HBME-1, BRAF мутации в материале ТАБ. На достаточном статистическом материале автор доказал возможность использования уровня экспрессии галектин-3 и определения BRAF-мутации в диагностике высококодифференцированного рака щитовидной железы.

В четвертой главе представлены результаты исследования прогностической ценности метода определения BRAF- мутации и экспрессии

НИС у пациентов с высокодифференцированным раком щитовидной железы. Результаты изучения факторов агрессивного течения ВДРЩЖ позволяют автору сделать вывод о значительно более агрессивном течении опухолевого процесса при наличии у пациента BRAF-мутации и низкой экспрессии НИС. Полученные результаты позволили определять объем хирургического вмешательства не только на основании размера опухоли на момент диагностики, а с учетом молекулярно-генетических прогностических критериев.

В пятой главе рассмотрены результаты проспективного исследования, в котором доказано, что внедрение молекулярно-генетической панели в дооперационное исследование позволяет корректировать хирургическую тактику, что достоверно увеличивает безрецидивную выживаемость.

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 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 хорошим литературным языком, легко читается. Принципиальных замечаний нет.

Есть ряд вопросов к автору:

1. Как Вы поступаете с пациентами, имеющими цитологическое заключение фолликулярной опухоли, при отсутствии BRAF-мутации и экспрессии Gal-3?

2. Направляете ли на радиойодтерапию пациентов с низкой экспрессией натрий-йодного симпортера?
3. Каким пациентам, в соответствии с результатами Вашей работы, можно выполнять органосохранные операции?
4. Всегда ли мультицентричность опухоли является неблагоприятным прогностическим фактором?

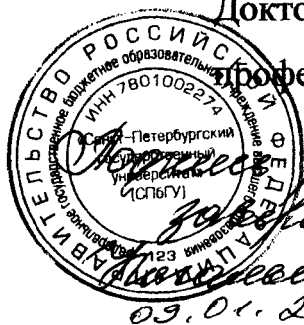
Заключение

Диссертация Борисковой М.Е. «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 на основании выполненных автором исследований представлено решение научной проблемы, имеющей существенное значение для хирургии и онкологии – повышение эффективности диагностики и лечения больных высокодифференцированным раком щитовидной железы за счет использования в диагностике молекулярно-генетической панели онкомаркеров, определяющей индивидуализированную тактику лечения данной категории больных. Работа Борисковой М.Е. 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 от 21.04.2016г. № 335, от 02.08.2016 № 748, 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.

Доктор медицинских наук,

профессор

А.Н. Бубнов



А.Н. Бубнов
03.01.2022

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»,
Клиника высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова,
190103, Санкт-Петербург, наб. р. Фонтанки, д. 154,
lnbubnova@mail.ru, +7-911-289-30-33