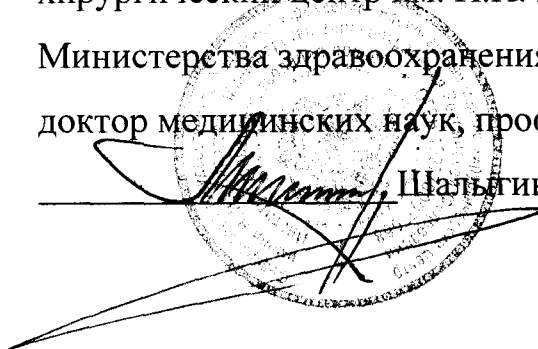


«УТВЕРЖДАЮ»

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
Федеральное государственное бюджетное учреждение
**Национальный
медико-хирургический Центр
имени Н.И. Пирогова**
Институт усовершенствования врачей
(ИУВ ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России)
105203, г. Москва, ул. Нижняя Первомайская, дом 65,
тел. +7 (499) 464-04-54, +7 (499) 464-46-63,
e-mail: iuv@pirogov-center.ru
ОКПО 55246260 ОГРН 1027700077668
ИНН/КПП 7733108569/771901001

Ректор Института усовершенствования
врачей ФГБУ «Национальный медико-
хирургический центр им. Н.И. Пирогова»,
Министерства здравоохранения РФ,
доктор медицинских наук, профессор
Шальгин Л.Д.



24.10.2019 № 5010/315

« 24 » октября 2019 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о научно-практической значимости диссертации Борисковой Марины Евгеньевны «Влияние молекулярно-генетического профиля высокодифференцированного рака щитовидной железы на хирургическую тактику», представленную к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология, 14.01.17 – хирургия

Актуальность темы выполненной работы и её связь с соответствующими отраслями науки и производства (практической деятельности).

По литературным данным, в течение последних десятилетий отмечается увеличение количество больных раком щитовидной железы (РЩЖ): если в РФ за 2012 год было выявлено 9 092 случаев РЩЖ, то в 2017 году – уже 12 315.

Несмотря на относительно благоприятное течение высокодифференцированного рака щитовидной железы (ВДРЩЖ) в 7 % - 10 % регистрируется рецидивирование в срок до 5 и более лет. Несмотря на большое количество научных публикаций, посвященных эпидемиологии, факторам риска, клиническому течению и результатам лечения данного заболевания, тактика хирургического лечения ВДРЩЖ до настоящего времени остается дискуссионной.

Сохраняют актуальность два наиболее значимых направления в диагностике и хирургическом лечении РЩЖ. Во-первых, это точность дооперационной диагностики РЩЖ. Известно, что до 30% результатов цитологического исследования носят неопределенный характер и требуют выполнения диагностической операции, объем которой далеко не всегда оказывается адекватным. Усовершенствование дооперационной диагностики позволило бы в ряде случаев поставить точный диагноз РЩЖ и выполнить радикальную операцию. Одним из перспективных развивающихся направлений в этом вопросе является выявление онкомаркеров, которые могут быть использованы для уточнения диагностики РЩЖ.

Вторым, не менее актуальным направлением, является обеспечение выявления уже на этапе дооперационной диагностики биологически агрессивных форм рака независимо от стадии опухолевого процесса на момент выявления. Это позволит формировать группы риска с индивидуальным прогнозом и персонализированным планом лечения.

В последнее время наметилась тенденция к снижению хирургической агрессии при ВДРЩЖ. По рекомендациям Американской Тиреодологической Ассоциации (АТА) 2016 г. у хорошо отобранных пациентов группы среднего и низкого риска - пациенты с унифокальными опухолями максимальным размером менее 4 см, без экстратиреоидного распространения и метастазов (регионарных и отдаленных), определяемых при физикальном обследовании или с помощью различных методов визуализации, возможно выполнение гемитиреоидэктомии, что оказывает

незначительное влияние на специфическую выживаемость. Вместе с тем имеются данные, что, не смотря на низкую частоту рецидивов у этих пациентов, вероятно наименьшая частота рецидивов достигается выполнением тиреоидэктомии. Также активные дискуссии ведутся по поводу целесообразности выполнения профилактической лимфаденэктомии. Таким образом, основной проблемой в выборе адекватного объема операции следует признать определение достоверных критериев отбора для формирования группы риска.

Известно, что различные гистологические варианты РЩЖ имеют отличное течение и, соответственно, вероятность рецидивирования, метастазирования и смертности. Следует отметить, что прогноз течения заболевания и выживаемость больных не всегда коррелирует с гистологическим типом опухоли и стадией заболевания. Однако принятая в настоящее время тактика лечения и, в частности, хирургическая тактика, основана на гистологической классификации и стадии по TNM, UICC (Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению ВДРЩЖ у взрослых, 2017 г.), что не соответствует современным представлениям об онкогенезе. Однако в Рекомендациях АТА за 2016 год было предложено выделять BRAF-позитивные опухоли как фактор неблагоприятного прогноза. Однако, если в диагностике ВДРЩЖ место BRAF мутации уже определено, то прогностические характеристики этих изменений и их влияние на агрессивность течения папиллярного РЩЖ еще требуют дальнейшего изучения.

Нет единой точки зрения относительно показаний и эффективности выполнения центральной шейной лимфаденэктомии. Так же важной проблемой является появление рецидива заболевания после проведения радиойодтерапии, что косвенно свидетельствует о нечувствительности опухоли к радиофармпрепарату. Дооперационное прогнозирование течения опухолевого процесса позволит выбрать оптимальный для каждого пациента алгоритм лечения.

Известно, что натрий-йодный симпортер - белок, осуществляющий транспорт ионов йода внутрь клетки. Наличие данного белка в клетке опухоли позволяет выполнять специфическую послеоперационную терапию радиоактивным йодом. Однако известно, что до 10 % всех ВДРЦЖ теряют способность к накоплению йода внутри клетки, что делает опухоль нечувствительной к радиойодтерапии (РЙТ). На сегодняшний день выделить эту группу пациентов на дооперационном этапе затруднительно. В современной литературе встречаются лишь единичные работы, изучающие прогностические возможности натрий-йодного симпортера, что представляется весьма перспективным.

Таким образом, диссертационная работа представляется актуальной, материалы проведенного исследования расширяют и уточняют представления о биологии ВДРЦЖ, позволяют совершенствовать тактику хирургического лечения ВДРЦЖ, путем выбора оптимального для каждого пациента алгоритма лечения. Персонафицированный лечебно-диагностический подход с учетом прогностических критериев позволяет улучшить отдаленные результаты хирургического лечения больных.

Научная новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.

В работе показано, что ВДРЦЖ является биологически неоднородной, собирательной группой опухолей с различным потенциалом к пролиферации, метастазированию и рецидивированию.

Впервые продемонстрирована возможность формирования групп риска с использованием онкомаркеров, определяемых на дооперационном этапе. В ходе работы была создана и апробирована новая молекулярно-генетическая панель для диагностики и прогнозирования течения ВДРЦЖ.

Результаты работы подтверждают, что галектин-3 является онкомаркером ВДРЦЖ и может быть использован в дооперационной дифференциальной диагностике.

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

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

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

Определены критические значения уровня натрий-йодного симпортера для пациентов группы высокого риска: его снижение до 1 % и менее.

Впервые показано, что на основании определения уровня экспрессии натрий-йодного симпортера возможно прогнозировать чувствительность к радиойодтерапии.

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

Научные положения, выводы и практические рекомендации диссертации убедительны и основаны на адекватной статистической обработке результатов обследования 804 пациентов.

Для определения факторов, оказывающих наибольшее влияние на развитие рецидива заболевания, применена регрессионная модель Кокса. С целью наглядности влияния натрий-йодного симпортера на сроки возникновения рецидива заболевания выполнено построение кривых дожития Каплана-Майера.

Значимость для науки и производства (практической деятельности) полученных соискателем результатов.

Проведенная работа убедительно показывает, что пациенты страдающие раком щитовидной железы должны получать лечение только в специализированных стационарах.

В работе представлены основные проблемы дифференциальной диагностики узловых образований щитовидной железы. Изучена и проанализирована диагностическая ценность определения экспрессии онкомаркера галектина-3 и HBME-1 в узловых образованиях щитовидной железы. Показана роль проточного флюороцитометрического исследования экспрессии галектина-3 при тонкоигольной аспирационной биопсии (ТАБ) опухолевого образования щитовидной железы в дифференциальной диагностике новообразований щитовидной железы и в выборе адекватного объема оперативного вмешательства.

Результаты выполненной работы убедительно свидетельствуют, что мутация гена BRAF V600E и уровень экспрессии натрий-йодного симпортера являются независимыми маркерами течения ВДРЦЖ.

Показано, что определение уровня экспрессии натрий-йодного симпортера и наличия мутации гена BRAF в материале ТАБ позволяет оптимизировать тактику хирургического лечения РЩЖ. При выявлении пациентов группы высокого риска (снижение уровня экспрессии натрий-

йодного симпортера до 1% и менее, наличие мутации гена BRAF), с целью снижения риска рецидива заболевания, предложено выполнения профилактической центральной шейной лимфаденэктомии.

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 РЦЖ, прогнозировать его течение и выбрать оптимальную хирургическую и лечебную тактику, что приводит к уменьшению риска развития рецидива заболевания.

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.

Структура и содержание работы.

Диссертация состоит из введения, пяти глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы и приложения. Объем работы составляет 238 страниц машинописного текста. Работа иллюстрирована 64 таблицами, 24 рисунками. Список литературы содержит 102 отечественных и 283 зарубежных источников.

В обзоре литературы рассмотрены современные направления лечения ВДРЦЖ рака щитовидной железы, проанализированы возможности использования молекулярно-генетических маркеров в дооперационной диагностике этой патологии, рассмотрены особенности

выбора хирургической тактики лечения узловых образований щитовидной железы на дооперационном этапе.

Вторая глава посвящена описанию этапов и организации работы, характеристике объектов исследования, описанию методов исследования. Используемые в диссертации материалы и методы полностью соответствуют поставленной цели и задачам, современны и информативны, что обеспечивает высокий уровень доказательности полученных результатов.

Третья глава диссертации посвящена изучению роли онкомаркеров в диагностике ВДРЦЖ, таких, как галектин-3, НВМЕ-1, мутации BRAF. На достаточном статистическом материале автор доказал возможность использования уровня экспрессии галектин-3 и определения BRAF мутации в диагностике ВДРЦЖ.

В четвертой главе описаны результаты исследования прогностической значимости определения BRAF мутации и экспрессии НИС у пациентов ВДРЦЖ. Определены численные критические значения уровня экспрессии натрий-йодного симпортера для пациентов группы высокого риска, продемонстрировано влияние данного белка на рецидив заболевания, в т.ч. после выполнения радиойодтерапии. Определено влияние стадии опухолевого процесса и пола на уровень натрий-йодного симпортера. Выполнена оценка прогностической ценности метода выявления BRAF-мутации при раке щитовидной железы, изучена частота ее обнаружения в зависимости от различных факторов: пола и возраста больных, наличия мультицентричности опухолевого роста, поражения регионарных лимфатических узлов, наличия отдаленных метастазов, частоты развития рецидивов. Выявлено отсутствие корреляции уровня экспрессии натрий-йодного симпортера и BRAF мутации.

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.

Автореферат и публикации отражают основное содержание диссертации.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы.

Полученные автором результаты свидетельствуют о целесообразности внедрения в клиническую практику методов дооперационного определения предложенной молекулярно-генетической панели и использование ее в качестве дополнительных критериев пациентов группы высокого риска.

При получении заключения цитологического исследования Bethesda IV считаем обоснованным ориентироваться на данные экспрессии галектина-3 в материале, полученном при ТАБ. Выявление повышения экспрессии галектина-3 позволяет обеспечить более обоснованный объем хирургического вмешательства.

При выявлении снижения уровня экспрессии натрий-йодного симпортера до 1% и менее и наличия BRAF мутации в материале ТАБ следует рекомендовать выполнение тиреоидэктомии с центральной лимфаденэктомией.

Замечания к работе.

Замечаний по существу диссертационного исследования, по оформлению работы нет. Имеется небольшое количество грамматических и стилистических ошибок. Которые не снижают научно-практической значимости исследования и не влияют на общую положительную оценку диссертации.

Заключение

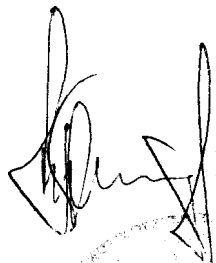
Диссертация Борисковой Марины Евгеньевны «\представленной к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 14.01.12 – онкология, 14.01.17 – хирургия, является завершенной научно-квалификационной работой, содержащей новое решение научно-практической проблемы, актуальной для онкологии и хирургии: повышение эффективности хирургического лечения РЦЖ на основании определения молекулярно-генетической панели онкомаркеров.

По актуальности, научной новизне, объему выполненных исследований и практической значимости полученных результатов представленная работа 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 М.Е.Борискова заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальностям 14.01.12 – онкология, 14.01.17 – хирургия.

Отзыв ведущей организации обсужден и одобрен на заседании кафедры хирургии с курсами травматологии, ортопедии и хирургической эндокринологии Института усовершенствования врачей ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И.Пирогова», протокол заседания №17 от 23 октября 2019г.

Отзыв составил:

Доктор медицинских наук, профессор кафедры хирургии с курсами травматологии, ортопедии и хирургической эндокринологии Института усовершенствования врачей ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова», советник по клинической и научной работе ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр имени Н.И.Пирогова» Минздрава России.



Ветшев Петр Сергеевич

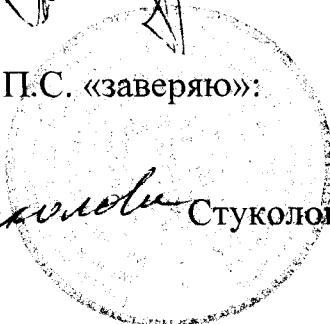
Подпись, профессора Ветшева П.С. «заверяю»:

Главный ученый секретарь

профессор



Стуколова Татьяна Ивановна



« 24 » октября 2019г.

Адрес: 105203 г. Москва, ул. Нижняя Первомайская, д. 65

Единый телефон контакт- центра: +7(499)464-03-03

Электронная почта: institutuvr@yandex.ru