УТВЕРЖДАЮ
Заместитель директора по научной и инновационной работе
ФГБУ «НМИЦ им. Н.Н.Блохина»
Минздрава России
член-корреспондент РАН, профессор
_____ В.Б.Матвеев

9 декабря 2019г.

ОТЗЫВ

ведущей организации — Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России) о научно-практической значимости диссертации Авилова Олега Николаевича на тему: «Роль и место молекулярно-генетических исследований в диагностике и лечении йодрезистентного рака щитовидной железы», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 — онкология.

Актуальность темы диссертации

Тема диссертационной работы, выполненной Авиловым О.Н., является актуальной в связи с растущей распространенностью дифференцированного рака щитовидной железы (ДРЩЖ) на территории Российской Федерации за последнее десятилетие. Больным группы промежуточного и высокого риска используется комбинированное лечение ДРЩЖ, включающее в себя хирургический этап и радиойодтерапию. Терапия радиоактивным йодом также востребована и эффективна при наличии отдаленных метастазов. Однако, часть больных исходно лишены способности к захвату ^{131}I, а другая часть больных теряет чувствительность к лечению в процессе радионуклидной терапии. Ввиду того, что существующие схемы

противоопухолевого лечения показали малую эффективность у больных с метастазами йодрезистентного тиреоидного рака, пациенты, лишенные системного воздействия на отдаленные метастазы, в 90% умирают в течении 10 лет с момента выявления заболевания.

В последние годы, надежды в повышении эффективности лечения йоднегативного ДРЩЖ связаны с применением мультикиназных ингибиторов. В РФ стали доступны два ингибитора – сорафениб и ленватиниб, однако, анализ эффективности их применения в РФ не выходит за пределы экспертных оценок собственных малочисленных наблюдений и не подвергался научному анализу. Число больных с йоднегативным ДРЩЖ достаточно велико, при этом нет четко обоснованной тактики их лечения. Работа О.Н.Авилова «Роль и место молекулярно-генетических исследований в диагностике и лечении йодрезистентного рака щитовидной железы», направлена на улучшение результатов лечения йоднегативного дифференцированного рака щитовидной железы, что делает ее актуальной и востребованной.

Выводы и рекомендации, сформулированные в исследовании, по своему содержанию отвечают потребностям как онкологов, специализирующихся на патологии щитовидной железы, так и радиологов, занимающихся радионуклидной диагностикой и радиойодтерапией.

Научная новизна и практическая значимость диссертации

Научная новизна диссертационного исследования заключается в определении значения экспрессии ряда генов в прогнозе радиойодрефрактерности у больных дифференцированным раком щитовидной железы. Доказано отсутствие корреляции между наличием мутации BRAF V600 и уровнем экспрессии гена кодирующего натрийодный симпортер (SLC5A5), а так же необходимость совместного определения BRAF мутации и уровня экспрессии SLC5A5. Проведен анализ

результатов применения сорафениба у больных, не подлежащих радионуклидному лечению.

Практическая значимость диссертационной работы заключается в возможности реализации её выводов и предложений в онкологии; в работе врачей-радиологов, занимающихся радиойодтерапией. Предложена модель для прогноза накопления ^{131}I. Проанализирована прогностическая значимость определения уровня экспрессии SLC5A5 и BRAF статуса опухоли в формировании группы пациентов высокого риска радиойодрефрактерности ДРЩЖ, установлено что в группе больных с радиойодрезистентностью отношение количества мутаций BRAF V600 к BRAF дикого типа выше по сравнению с группой без радиойодрезистентностью, а уровень экспрессии SLC5A5 ниже.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и рекомендаций

Автором представлены результаты анализа достаточного по объему клинического материала — 98 пациентов с верифицированным диагнозом дифференцированный рак щитовидной железы. В работе выполнено сравнение результатов молекулярногенетических исследований у пациентов с йодрезистентностью и без нее. Показано, что определение экспрессии ряда генов и отношение количества мутаций BRAF V600 к BRAF дикого типа позволяет выделить группу пациентов изначально рефрактерных к РЙТ. Достоверность полученных результатов подтверждается корректным применением современных методов статистического анализа.

Результаты исследования опубликованы в научных изданиях, а положения диссертации внедрены в практическую деятельность клиники ядерной медицины федерального государственного бюджетного учреждения «Российский научный центр рентгенорадиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Полученные результаты исследования могут найти применение в онкологии, радионуклидной терапии. Важным результатом представленной работы является разработка модели для прогноза накопления ^{131}I, что поможет персонализировать лечение больных дифференцированным раком щитовидной железы.

Проведенные научные исследования можно характеризовать как научно обоснованные разработки, обеспечивающие решение важных прикладных задач онкологии. Разработаны критерии, позволяющие выделить группу пациентов изначально рефрактерных к РЙТ. Хирургическое вмешательство у пациентов данной группы должно быть проведено максимально тщательно, а объем вмешательства расширен за счет выполнения профилактической лимфодиссекции. Также это позволит обоснованно отказаться от проведения радиойодтерапии у данных больных.

Заключение

Диссертация Авилова О.Н. «Роль и место молекулярно-генетических исследований в диагностике и лечении йодрезистентного рака щитовидной железы» является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований содержится решение актуальной научной задачи - усовершенствование и индивидуализация терапии пациентов с йодрезистентным дифференцированным раком щитовидной желез, имеющей существенное значение для онкологии.

Таким образом, по актуальности, объему и уровню проведенных исследований, а также научной новизне и практической значимости полученных результатов, диссертационная работа Авилова О.Н. соответствует требованиям п.9, утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013г, (в

редакции постановлений Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016г. № 335, от 02 августа 2016г. № 748, от 29 мая 2017г. № 650, от 28 августа 2017г. № 1024 и от 01 октября 2018 г. № 1168), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а её автор - Авилов Олег Николаевич заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 — онкология.

Отзыв о научно-практической ценности диссертации Авилова О.Н. «Роль и место молекулярно-генетических исследований в диагностике и лечении йодрезистентного рака щитовидной железы» обсужден и одобрен на научной конференции отдела радиоизотопной диагностики и терапии НИИ клинической и экспериментальной радиологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (протокол № 7 от 2 декабря 2019 г.)

Заведующий отделом радиоизотопной
диагностики и терапии
ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.
Блохина» Минздрава России
доктор медицинских наук, профессор РАН

Долгушин Михаил Борисович

Подпись д.м.н. Долгушина М.Б.
заверяю ученый секретарь
ФГБУ «НМИЦ онкологии
им. Н.Н. Блохина» Минздрава России
кандидат медицинских наук

Кубасова Ирина Юрьевна

Адрес: Москва, Каширское шоссе, дом 24,
Тел. 8-499-324-11-14
e-mail: kanc1@ronc.ru

В диссертационный совет Д 208.081.01
На базе ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России

СВЕДЕНИЯ О ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

по диссертации Авилова Олега Николаевича на тему «Роль и место молекулярно-генетических исследований в диагностике и лечении йодрезистентного рака щитовидной железы», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности: 14.01.12 - онкология.

Полное название ведущей организации	Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Краткое название ведущей организации	ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России
Адрес ведущей организации с индексом, телефон e-mail Web-сайт	Фактический адрес: 115478, г. Москва, Каширское шоссе 24, тел. 8 (499) 324-11-14 E-mail: kanc1@ronc.ru www. ronc.ru
Фамилия Имя Отчество Ученая степень, ученое звание руководителя ведущей организации	Стилиди Иван Сократович Директор ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н Блохина» Минздрава России, д.м.н., профессор, академик РАН
Фамилия, имя, отчество Ученая степень, ученое звание Ученого секретаря ведущей организации	Кубасова Ирина Юрьевна, кандидат медицинских наук
Фамилия Имя Отчество Ученая степень, ученое звание сотрудников, составивших отзыв ведущей организации	Долгушин Михаил Борисович доктор медицинских наук, профессор РАН
Список основных публикаций работников МРНЦ ИМ. АО. Цыба - филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России по теме диссертации в рецензируемых изданиях за последние 5 лет	1. Мудунов А.М. Новое поколение мультитаргетных ингибиторов тирозинкиназ в лечении радиойодрефрактерного дифференцированного рака щитовидной железы. // Опухоли головы и шеи. 2015. №2. С. 30-34. 2. Романов И.С., Мудунов А.М., Исаев П.А.,

	Бычков Ю.М., Долгушин М.Б., Оджарова А.А., Романова Л.Ф. Ленвантиниб в лечении радиойодрефрактерного высокодифференцированного рака щитовидной железы. // Опухоли головы и шеи. 2017. Т. 7, № 2. С. 45-52. 3. Оджарова А.А., Долгушин М.Б., Мудунов А.М., Романов И.С., Тулин П.Е., Невзоров Д.И. Совмещенная позитронно-эмиссионная и компьютерная томография с 18F-фтордезоксиглюкозой в оценке эффективности таргетной терапии при радиойодрезистентном высокодифференцированном раке щитовидной железы (клиническое наблюдение). //Опухоли головы и шеи. 2017. Т. 7, № 3. С. 103-107. 4. Азизян Р.И., Саприна О.А., Бекяшев А.Х., Белов Д.С., Гаспарян Т.Г., Горобец Е.С., Баландин В.В., Унгиадзе Г.В., Дронова Е.Л., Васильев А.В., Ломая М.В. Местно-распространенный рак щитовидной железы. Случай из практики. //Опухоли головы и шеи. 2015. Т. 5, № 4. С. 53-57. 5. Поляков В. Г., Шишков Р. В., Ильин И. А., Северская Н. В., Иванова Н. В., Пименов Р. И., Козлова В. М., Амосенко Ф. А., Любченко Л. Н., Казубская Т. П., Павловская А. И., Близнюков О. П., Кошечкина Н. А., Михайлова Е. В., Панфёрова Т. Р., Матвеева И. И., Серебрякова И. Н., Михайлова С. Н., Медведев В. С., Исаев П. А., Румянцев П. О., Абросимов А. Ю., Калинченко Н. Ю. Результаты профилактической тиреоидэктомии у носителей герминальной мутации в гене RET в семьях с наследственными формами медуллярного рака щитовидной железы. // Клиническая и экспериментальная тиреоидология .2016. Т.12, № 1. С. 22-33.

АДРЕС ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Индекс	115478,
Субъект РФ/Зарубежье	г. Москва
Город	г. Москва
Улица	Каширское шоссе
дом	24
Телефон	+7 (499) 324-11-14
e-mail	E-mail: kanc1@ronc.ru
web-сайт	www. ronc.ru

Ведущая организация подтверждает, что соискатель ученой степени не является ее сотрудником и не имеет научных работ по теме диссертации, подготовленных на базе ведущей организации или в соавторстве с ее сотрудниками.

Согласие на обработку персональных данных подтверждаю.

Ученый секретарь
ФГБУ «НМИЦ онкологии
им. Н.Н. Блохина» Минздрава России
кандидат медицинских наук Кубасова Ирина Юрьевна