

УТВЕРЖДАЮ
Ректор учреждения образования
«Гомельский государственный
медицинский университет»
И.О.Стома
«_____» _____ 2023 г.



Отзыв

оппонирующей организации – учреждения образования «Гомельский государственный медицинский университет» о научной значимости диссертации Кондратовича Виктора Александровича «Популяционные, клинические и молекулярно-генетические характеристики медуллярного рака щитовидной железы в Республике Беларусь», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология

Актуальность темы диссертации

Диссертация Кондратовича Виктора Александровича «Популяционные, клинические и молекулярно-генетические характеристики медуллярного рака щитовидной железы в Республике Беларусь» выполнена в рамках научно-исследовательской работы по теме 03.12 «Разработать и внедрить метод диагностики медуллярного рака щитовидной железы и синдрома множественной эндокринной неоплазии 2а типа» Государственной научно-технической программы «Научно-техническое обеспечение качества и доступности медицинских услуг», подпрограммы «Злокачественные опухоли» (Рег. № НИОКТР 20192717 от 01.10.2019 г., срок выполнения 2019-2023 гг.)

Рассматриваемые в диссертационном исследовании вопросы обладают высокой степенью актуальности для практического здравоохранения.

Медуллярный рак щитовидной железы – кальцитонин-продуцирующая злокачественная опухоль из парафолликулярных клеток щитовидной железы, обладающая агрессивным течением, опухоль характеризуется высоким метастатическим потенциалом. Несмотря на долю в структуре рака щитовидной железы 3–7%, медуллярный рак является причиной смерти от рака данной нозологии в 14% случаев.

В Республике Беларусь до настоящего времени не проводился анализ клинико-эпидемиологических особенностей медуллярного рака щитовидной

железы. Ежегодно выявляется около 35 первичных пациентов, всего за время наблюдения с 1980 г. по 2019 г. зарегистрировано 658 заболевших с морфологическим подтверждением диагноза. В диссертационном исследовании Кондратовича В. А. впервые изучены эпидемиологические особенности и эффективность лечения данного заболевания в нашей стране.

Хирургическое вмешательство является основным методом радикального лечения медуллярного рака щитовидной железы. При этом необходимо минимизировать риск осложнений, снижающих качество жизни пациента. Соответственно особого внимания требовала разработка вопросов ранней диагностики данного заболевания и оптимизации хирургических подходов.

Факт существования наследственных форм медуллярного рака щитовидной железы был установлен еще в 70-е годы прошлого столетия и определена частота их встречаемости 19-44 %.

В нашей республике до настоящего исследования данный вопрос не изучался. Ведущим методом профилактики наследственного медуллярного рака щитовидной железы остается своевременный профилактический хирургический подход у носителей герминальных мутаций в протоонкогене RET, являющихся причиной предрасположенности к заболеванию медуллярным раком.

Вышеизложенное послужило основанием для выполнения диссертационной работы Кондратовича В.А. в результате которой были изучены клиничко-эпидемиологические особенности медуллярного рака щитовидной железы в белорусской популяции, что позволило повысить эффективность прогнозирования исхода медуллярного рака щитовидной железы, ранней диагностики и профилактики наследственных форм заболевания.

Тема исследования, выбранная автором, также актуальна с экономических позиций, так как использование её результатов снижают затраты на лечение, обусловленные уменьшением его объема в связи с выявлением заболевания на ранних стадиях и его хирургической профилактикой. Важна и социальная значимость работы, которая заключается в увеличении продолжительности жизни пациентов с медуллярным раком щитовидной железы, в том числе трудоспособного возраста, за счет раннего выявления заболевания.

Цели и задачи исследования современные, отличаются высоким уровнем новизны. Основные положения, выводы и практические рекомендации способствуют действительному улучшению результатов диагностики, лечения и профилактики медуллярного рака щитовидной железы.

Соответствие содержания диссертации заявленной специальности и отрасли науки

Тема диссертации «Клинико-популяционные аспекты диагностики и лечения медуллярного рака щитовидной железы в Республике Беларусь» по цели, задачам, объекту исследования, полученным результатам, выводам и практическим рекомендациям соответствует отрасли «Медицинские науки», специальности 14.01.12 – онкология и профилю совета Д 03.12.01 при государственном учреждении «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова» в который она представлена к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Название диссертации полностью отражает ее содержание, поставленные цели и задачи, полученные основные результаты, а также положения, выносимые на защиту.

Научный вклад соискателя в решение научной задачи с оценкой его значимости

Цель точно определяет существующую научно-практическую проблему, на решение которой направлена представляемая диссертационная работа.

Задачи исследования логичны, точны, последовательно раскрывают цель. Соответственно их решение обеспечивает достижение поставленной цели и служит основой для решения важной проблемы в медицине по повышению эффективности прогнозирования исхода медуллярного рака щитовидной железы, ранней диагностики и профилактики наследственных форм заболевания за счет выявления клинико-эпидемиологических, молекулярно-генетических характеристик медуллярного рака щитовидной железы на популяционном уровне, что соответствует современным научным исследованиям.

В диссертационной работе отражены результаты проведенного многоуровневого (популяционного, госпитального) эпидемиологического исследования по медуллярному раку щитовидной железы. Проведенный анализ эффективности хирургического, комбинированного и комплексного методов лечения медуллярного рака щитовидной железы позволил оценить результаты 10-летней опухоль-специфической выживаемости и 10-летней безрецидивной выживаемости пациентов с 1980 г. по 2019 г. Впервые в белорусской популяции определены факторы прогноза для медуллярного рака щитовидной железы, влияющие на опухоль-специфическую и безрецидивную выживаемости.

Изучена частота встречаемости наследственных форм медуллярного рака щитовидной железы в Республике Беларусь с использованием молекулярно-генетического тестирования, изучены результаты превентивных тиреоидэктомий.

Личное участие автора в выполнении диссертационной работы: диссертантом самостоятельно выбрана тема исследования, проведен патентно-информационный поиск, анализ литературы по теме, определены этапы исследования. Соискателем совместно с научным руководителем кандидатом медицинский наук, доцентом Жуковцом А.Г. установлены цель и задачи исследования. Автором самостоятельно проведен анализ 700 медицинских карт амбулаторного больного и более 300 историй болезни пациентов, которым были проведены различные виды хирургического, комбинированного и комплексного лечения. В течении 30 лет Кондратович В.А. занимался хирургическим лечением и динамическим наблюдением за пациентами с медуллярным раком щитовидной железы. Автором самостоятельно проведен анализ и интерпретация полученных результатов, написана диссертационная работа, автореферат, сформулированы заключение, практические рекомендации.

По теме диссертации опубликовано 18 научных работ, в том числе 8 статей в рецензируемых журналах, 9 публикаций в материалах конференций и тезисах докладов. Кондратовичем В. А. совместно с соавторами подготовлена глава «Рак щитовидной железы» в национальных клинических протоколах «Алгоритмы диагностики и лечения злокачественных новообразований», глава 37, утвержденных Приказом Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 60 от 6 июля 2018 г. в которую вошли результаты диссертационного исследования. По результатам диссертационного исследования получено 3 свидетельства на рационализаторские предложения, которые внедрены в практическое здравоохранение и в учебный процесс государственного учреждения образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования»

Конкретные научные результаты (с указанием их новизны и практической значимости), за которые соискателю может быть присуждена искомая ученая степень

Достоверность положений и результатов проведенных исследований, обоснованность выводов обусловлена значительным объемом исследований, выполненных соискателем, и является достаточным для обеспечения достоверности результатов, базирующихся на них основных научных

положений, заключения с рекомендациями по практическому использованию. Примененный комплекс эпидемиологических, клинических, лабораторных и статистических методов современен, соответствует решаемым задачам и позволяет получить объективные данные.

В рамках диссертационного исследования проведено историческое продольное исследование, включавшее всех заболевших (658 пациентов) медуллярным раком щитовидной железы зарегистрированных в Беларуси с 1980 г. по 2019 г. Начиная с 2016 г., у 326 пациентов с медуллярным раком щитовидной железы проведен анализ на выявление мутаций в протоонкогене RET. Обследованы 82 родственника первой линии родства пациентов с наследственными формами заболевания.

Диссертационное исследование выполнено на высоком научно-методическом уровне. Научная новизна полученных результатов состоит в следующем.

1. Проведено многоуровневое (популяционное, госпитальное) эпидемиологическое исследование по медуллярному раку щитовидной железы.

2. Проведен анализ эффективности хирургического, комбинированного и комплексного методов лечения медуллярного рака щитовидной железы с оценкой отдаленных результатов по показателю 10-летней опухоль-специфической выживаемости.

3. Определены в белорусской популяции факторы прогноза для медуллярного рака щитовидной железы (распространенность опухоли, определяемая по дескриптору T, наличие регионарных и отдаленных метастазов), влияющие на опухоль-специфическую и безрецидивную выживаемости, на основании которых разработана номограмма прогнозирования вероятности развития рецидива заболевания после хирургического лечения.

4. Изучена частота встречаемости наследственных форм медуллярного рака щитовидной железы в Республике Беларусь с использованием молекулярно-генетического тестирования, разработан алгоритм обследования родственников первой линии родства пациентов с медуллярным раком щитовидной железы с использованием пробы на стимуляцию кальцитонина, изучены результаты превентивных тиреоидэктомий.

Результаты диссертационного исследования нашли отражение в главе «Рак щитовидной железы» в национальных клинических протоколах «Алгоритмы диагностики и лечения злокачественных новообразований», утвержденных Приказом Министерства здравоохранения Республики Беларусь

№ 60 от 6 июля 2018 г. По результатам диссертационного исследования получено 3 свидетельства на рационализаторские предложения, которые внедрены в практическое здравоохранение в учреждении здравоохранения «Минский городской клинический онкологический центр» и в учебный процесс государственного учреждения образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования».

Замечания по диссертации. В процессе анализа диссертации Кондратовича Виктора Александровича «Популяционные, клинические и молекулярно-генетические характеристики медуллярного рака щитовидной железы в Республике Беларусь» существенных замечаний, влияющих на научно-практическую значимость работы и ее общую положительную оценку, не возникло.

Соответствие научной квалификации соискателя ученой степени кандидата медицинских наук

Глубина и объем проведенной работы, современность и адекватность использованных методов исследования, качественный уровень анализа полученных результатов, личный вклад автора в проведенное исследование, уровень представления материала и ведения научной дискуссии, число и качество публикаций, внедрения в практику и учебный процесс полученных результатов свидетельствует о высокой научной квалификации соискателя и соответствии ученой степени кандидата медицинских наук.

Выполненное диссертационное исследование повышает эффективность прогнозирования исхода медуллярного рака щитовидной железы, ранней диагностики и профилактики наследственных форм заболевания за счет выявления клинико-эпидемиологических, молекулярно-генетических характеристик медуллярного рака щитовидной железы на популяционном уровне.

Рекомендации по возможному использованию результатов и выводов диссертации

Результаты и выводы диссертации могут использоваться в организациях здравоохранения, оказывающих специализированную, высокотехнологичную медицинскую помощь пациентам с медуллярным раком щитовидной железы и их родственникам с наличием мутаций в протоонкогене RET, а также учебном процессе учреждений последипломного образования, высшего образования,

реализующих образовательные программы переподготовки и повышения квалификации по специальностям «Онкология», «Эндокринология», «Педиатрия».

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Кондратовича Виктора Александровича «Популяционные, клинические и молекулярно-генетические характеристики медуллярного рака щитовидной железы в Республике Беларусь», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, соответствует специальности 14.01.12 – онкология, является самостоятельной завершенной научно-практической работой, выполненной при научном руководстве кандидата медицинских наук, доцента Жуковца А. Г., соответствует требованиям п.п. 20–21 Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий (Указ Президента Республики Беларусь от 17.11.2004 г. № 560 в редакции указа Президента Республики Беларусь от 22.06.2022 г. № 190), предъявляемых к кандидатским диссертациям.

Диссертация посвящена актуальной проблеме практического здравоохранения – повышению эффективности прогнозирования исхода медуллярного рака щитовидной железы, ранней диагностике и профилактике наследственных форм заболевания за счет выявления клинико-эпидемиологических, молекулярно-генетических характеристик медуллярного рака щитовидной железы на популяционном уровне.

Автору диссертации искомая ученая степень кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология может быть присуждена за:

- характеристику показателей заболеваемости и смертности от медуллярного рака щитовидной железы в Республике Беларусь в зависимости от возраста, пола в сравнении с другими европейскими странами за последние 40 лет;
- определение влияния единого хирургического подхода (с 1997г.), а именно выполнение тиреоидэктомии с различными вариантами лимфодиссекций на опухоль-специфическую выживаемость (10-летняя опухоль-специфическая выживаемость до 1997 г. $69,6 \pm 6,2\%$ и после $90,0 \pm 1,5\%$, $p < 0,001$) у пациентов с медуллярным раком щитовидной железы;
- определение независимых неблагоприятных прогностических факторов, влияющих на безрецидивную выживаемость у пациентов с медуллярным раком щитовидной железы (распространенность опухоли, определяемая по дескриптору T ($p < 0,001$) и наличие регионарных метастазов

(N1a в сравнении N0 $p=0,005$; N1b в сравнении N0 $p<0,001$), которые явились основой разработанной номограммы вероятности развития рецидива заболевания у пациентов с медуллярным раком щитовидной железы после хирургического лечения через 3, 5 и 10 лет;

– установление распространенности генетически детерминированного медуллярного рака щитовидной железы в Беларуси (19%) и определение более частой его встречаемости у взрослых, чем у детей и подростков (соответственно 80% и 20%, $p=0,023$) по анализу проведенных превентивных тиреоидэктомий;

– разработку алгоритма обследования родственников первой линии родства пациентов с медуллярным раком щитовидной железы на наличие патогенных мутаций в протоонкогене RET с использованием пробы на стимуляцию кальцитонина и внедрение его в образовательный процесс и практическое здравоохранение.

Отзыв о научно-практической ценности диссертации обсужден на общем собрании сотрудников кафедр онкологии, внутренних болезней № 1 с курсами эндокринологии и гематологии учреждения образования «Гомельский государственный медицинский университет» (протокол заседания № 10 от 24.11.2023 г.), проведенном согласно приказу от 10.11.2023 № 29 «О проведении экспертизы кандидатской диссертации Кондратовича В.А.».

На собрании присутствовали 17 человек, из них 1 доктор наук, 11 кандидатов наук.

Проведено открытое голосование по утверждению отзыва. В голосовании приняли участие 12 человек: 1 доктора медицинских наук, 11 кандидатов медицинских наук. Результаты голосования: «за» – 12, «против» – 0, «воздержавшихся» – 0.

Эксперт

Доцент кафедры онкологии, кандидат медицинских наук, доцент

С.А. Иванов

Председатель научного собрания:

заведующий кафедрой онкологии, кандидат медицинских наук, доцент

И.В. Михайлов

Секретарь научного собрания:

доцент кафедры онкология, кандидат медицинских наук, доцент

В.В. Татчихин

Подпись (и)
удостоверяю

директор по кадрам



Иванова И.В., Татчихина В.В.