

ОТЗЫВ

официального оппонента, заведующего лабораторией онкопатологии головы и шеи с группой онкопатологии центральной нервной системы государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова» доктора медицинских наук, профессора Колядич Жанны Викторовны на диссертационную работу Кондратовича Виктора Александровича «Популяционные, клинические и молекулярно-генетические характеристики медуллярного рака щитовидной железы в Республике Беларусь», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология

Соответствие диссертации специальности и отрасли науки, по которой она представлена к защите

Диссертационная работа Кондратовича Виктора Александровича «Популяционные, клинические и молекулярно-генетические характеристики медуллярного рака щитовидной железы в Республике Беларусь» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук соответствует специальности «14.01.12 – онкология» и отрасли «медицинские науки».

В работе решаются вопросы клинической онкологии по повышению диагностики и эффективности комплексного лечения пациентов, страдающих медуллярным раком щитовидной железы, что соответствует специальности «Онкология» – фундаментальная и прикладная медицинская наука, изучающая в эксперименте и клинике проблемы канцерогенеза, патогенеза, биохимии опухолей, генетики рака, эпидемиологии, скрининга, профилактики и диагностики злокачественных и доброкачественных новообразований, разработки и совершенствования хирургических, лекарственных, комбинированных и комплексных методов лечения, медицинской реабилитации и диспансеризации онкологических больных.

Актуальность темы диссертации

Учитывая тенденции современного общества, направленные на улучшение качества оказания медицинских услуг и повышения эффективности оказания медицинской помощи, актуальным является изучение клинико-эпидемиологических особенностей медуллярного рака щитовидной железы в белорусской популяции, оценка эффективности и

оптимизация специализированной помощи пациентам с медуллярным раком щитовидной железы в Республике Беларусь.

Актуальность диссертационной работы Кондратовича В.А. подтверждается тем, что, заболеваемость и смертность от медуллярного рака щитовидной железы в Республике Беларусь за период с 1980 г. по 2019 г. не анализировались; не были оценены и проанализированы у пациентов показатели общей выживаемости, опухоль-специфической выживаемости и безрецидивной выживаемости; отсутствовали данные в белорусской популяции о частоте встречаемости наследственных форм медуллярного рака щитовидной железы; отсутствовал алгоритм обследования родственников первой линии родства пациентов с медуллярным раком щитовидной железы с использованием пробы на стимуляцию кальцитонина, не изучены результаты превентивных тиреоидэктомий.

Все вышеизложенное определяет актуальность и практическую значимость работы Кондратовича В. А.

Степень новизны результатов, полученных в диссертации, и научных положений, выносимых на защиту

Новизна трех положений, выносимых на защиту в диссертации Кондратовича В. А. имеется и представлена следующим.

Популяционный анализ охватил всех пациентов, зарегистрированных и пролеченных в республике за период с 1980 по 2019 гг.: заболеваемость медуллярным раком щитовидной железы в Республике Беларусь за указанный период увеличилась с 0,03 до 0,24 на 100 000 населения, в то же время показатель смертности был стабилен и находился в пределах от 0,03 до 0,04 на 100 000 населения. Оценка отдаленных результатов лечения проведена по показателям 10-летней общей выживаемости ($73,2 \pm 2\%$), 10-летней опухоль-специфической выживаемости ($84,8 \pm 1,6\%$).

Определены факторы прогноза для медуллярного рака щитовидной железы, влияющие на опухоль-специфическую выживаемость (дескриптор T, $p < 0,005$ и дескриптор M, $p = 0,005$) и безрецидивную выживаемость (дескриптор T, $p < 0,001$ и дескриптор N, $p = 0,005$).

Установлено, что генетически детерминированный медуллярный рак щитовидной железы встречается в 19 % случаев. Для родственников первой линии родства пациентов с медуллярным раком щитовидной железы разработан алгоритм обследования с использованием пробы на стимуляцию кальцитонина. Изучены результаты превентивных тиреоидэктомий, в результате которых установлена более высокая частота распространенности

медуллярного рака щитовидной железы у взрослых - 80%, чем у детей и подростков - 20%, ($p=0,023$).

Обоснованность и достоверность выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Для формулировки научных выводов и практических рекомендаций автором был изучен массив данных обо всех пациентах с медуллярным раком щитовидной железы в Республике Беларусь практически за 40 лет, что позволяет отнести исследование в разряд исторического пролонгированного. Так как исследование когортное, его результаты можно экстраполировать на последующих заболевших. Соискателем сформированы и зарегистрированы две базы данных пациентов (регистрационные свидетельства Государственного регистра информационных ресурсов от 21.11.2019 г. № 1761920314 и от 17.11.2020 г. № 1762023846).

Дизайн исследования, объем выборки, использование лабораторно-генетического тестирования, адекватная статистическая обработка данных не позволяет подвергнуть сомнению достоверность полученных в диссертационной работе результатов, обоснованность вынесенных на защиту научных положений, представленных выводов и практических рекомендаций.

Научная, практическая, экономическая и социальная значимость результатов диссертации

Научная значимость подтверждается выполнением диссертационной работы в рамках научно-исследовательской темы 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.). В результате работы установлена высокая онкологическая эффективность единой хирургической тактики при медуллярном раке щитовидной железы, внедрение которой улучшило показатели опухоль-специфической и безрецидивной выживаемости. Разработка алгоритма раннего выявления наследственных форм заболевания с последующим выполнением превентивных тиреоидэктомий способствовало профилактике и ранней диагностике медуллярного рака щитовидной железы.

Практическая значимость работы заключается во внедрении ее результатов в национальные клинические протоколы «Алгоритмы диагностики и лечения злокачественных новообразований» (Приказ МЗ РБ №60 от 6 июля 2018 г.); в обосновании необходимости отказа от выполнения профилактической медиастинальной лимфодиссекции пациентам с медуллярным раком щитовидной железы при отсутствии метастазов в лимфатических узлах средостения, поскольку она не влияет на опухолевую специфическую выживаемость; во внедрении разработанного метода прогнозирования вероятности развития рецидива заболевания у пациентов с медуллярным раком щитовидной железы после хирургического лечения путем использования номограммы; в разработке, внедрении в практическое здравоохранение алгоритма обследования родственников первой линии родства пациентов с медуллярным раком щитовидной железы на наличие патогенных мутаций в протоонкогене RET для своевременного выполнения превентивной тиреоидэктомии. Получено 3 свидетельства на рационализаторские предложения, которые внедрены в практическое здравоохранение УЗ «Минский городской клинический онкологический центр» (3 акта внедрения) и в учебный процесс государственного учреждения образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования» (3 акта внедрения): метод профилактики и раннего выявления медуллярного рака щитовидной железы путем превентивной тиреоидэктомии у носителей герминальных мутаций в протоонкогене RET; метод прогнозирования вероятности развития рецидива заболевания у пациентов с медуллярным раком щитовидной железы после хирургического лечения; алгоритм обследования на наличие патогенных мутаций в протоонкогене RET у родственников первой линии родства пациентов с медуллярным раком щитовидной железы.

Экономическая значимость диссертационного исследования состоит в выявлении заболевания на ранней стадии, так как последующее лечение будет обусловлено меньшим временем пребывания пациента в стационаре из-за меньшей распространенности опухолевого процесса - запущенность опухолевого процесса требует более обширных хирургических вмешательств, которые ассоциированы с высоким риском послеоперационных осложнений.

Социальная значимость состоит в увеличении продолжительности жизни пациентов с медуллярным раком щитовидной железы. Внедрение превентивной тиреоидэктомии подразумевает возможность предотвратить болезнь.

Опубликованность результатов диссертации в научной печати

Соискателем совместно с соавторами подготовлена глава «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. в которую вошли результаты диссертационного исследования. По теме диссертации опубликовано 18 научных работ, в том числе 8 статей, соответствующих пункту 19 Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий (8,3 авторских листа), 9 публикаций в материалах конференций и тезисах докладов и вышеупомянутая глава в национальных клинических протоколах.

Результаты работы широко обсуждены на международных и республиканских научных форумах.

Соответствие оформления диссертации требованиям ВАК

Оформление диссертации соответствует требованиям ВАК, работа написана хорошим литературным языком, изложена на 103 страницах текста, содержит 25 таблиц, 46 рисунков. Библиографический список использованных источников (13 страниц) включает 156 наименований, в том числе 12 русскоязычных, 144 иностранных, списка публикаций соискателя (18 наименований).

Автореферат отражает полученные результаты диссертационной работы, оформлен в соответствии с требованиями ВАК.

Замечания

1. В работе приводятся данные 10-летней выживаемости. В то же время на рисунке 4.18 «ОСВ (опухоль-специфическая выживаемость) пациентов с медуллярным раком щитовидной железы в различные периоды клинических протоколов» (стр. 73) видно, что ни один из пациентов, получивших лечение в периоды 2012-2017 гг. и в 2018-2019 гг. не наблюдался 10 лет и, судя по графику, менее половины из них наблюдались 5 лет. В этом случае было бы правильно приводить 5-летнюю, а не 10-летнюю выживаемость, а также, интерпретируя результаты, учесть, что выводы по 10-летней выживаемости, основаны преимущественно на данных пациентов 1997-2011 гг.

2. В главе «Материал и методы» справедливо указано, что безрецидивная выживаемость (БРВ) учитывает события: локорегионарный рецидив, отдаленный метастаз, смерть от медуллярного рака щитовидной железы. В то же время по приведенным данным в соответствующей главе результатов (Глава 4) приводятся данные только о количестве рецидивов и нет данных о количестве случаев смерти от основного заболевания без предварительного выявления рецидива. При прогнозировании вероятности рецидива эти случаи также необходимо учитывать, считая событием.

Замечания не являются принципиальными и не снижают значимость и ценность работы.

Соответствие научной квалификации соискателя ученой степени, на которую он претендует

Диссертация Кондратовича В.А. представляет собой важное, интересное и профессионально выполненное исследование, которое решает задачу ранней диагностики и профилактики наследственных форм заболевания за счет выявления клинико-эпидемиологических, молекулярно-генетических характеристик медуллярного рака щитовидной железы.

Кондратович В.А. выполнил диссертационную работу на высоком методическом уровне с использованием современных методов на всех этапах исследования и статистической обработки полученных данных, что подтверждает соответствие его научной квалификации требованиям, предъявляемым к соискателю ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология.

Заключение

Диссертация Кондратовича Виктора Александровича «Популяционные, клинические и молекулярно-генетические характеристики медуллярного рака щитовидной железы в Республике Беларусь» является самостоятельным завершённым научным трудом, выполненным на высоком научно-методическом уровне, что соответствует современным научным исследованиям, соответствует требованиям пунктов 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 02.06.2022 г. № 190), предъявляемых к кандидатским диссертациям.

Ученая степень кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология может быть присуждена Кондратовичу В.А. за:

– проведенный эпидемиологический анализ за последние 40 лет в Республике Беларусь с установлением показателей заболеваемости и смертности от медуллярного рака щитовидной железы и их динамическую оценку: заболеваемость за указанный период увеличилась в 8 раз с 0,03 до 0,24 на 100 000 населения, показатель смертности находился в пределах от 0,03 до 0,04 на 100 000 населения;

– установление значимости применения с 1997 г. единой хирургической тактики лечения с выполнением тиреоидэктомии с различными вариантами лимфодиссекций, что позволило повысить 10-летнюю опухоль-специфическую выживаемость пациентов, страдающих медуллярным раком щитовидной железы, с $69,6 \pm 6,2\%$ в 1997 г. до $90,0 \pm 1,5\%$ в 2019 г., $p < 0,001$);

– разработку и внедрение в практическое здравоохранение номограммы, определяющей риск развития рецидива заболевания у пациентов с медуллярным раком щитовидной железы после хирургического лечения, основанной на выявленных неблагоприятных прогностических факторов, которые связаны с безрецидивной выживаемостью и основываются на распространенности опухоли, определяемой по дескриптору T ($p < 0,001$) и наличии регионарных метастазов (N1a в сравнении N0 $p = 0,005$; N1b в сравнении N0 $p < 0,001$);

– разработку и внедрение в практическое здравоохранение алгоритма обследования родственников первой линии родства пациентов с медуллярным раком щитовидной железы на наличие патогенных мутаций в протоонкогене RET для рекомендации своевременного выполнения превентивной тиреоидэктомии;

– установление частоты генетически детерминированного медуллярного рака щитовидной железы в Беларуси (19%); внедрение превентивных тиреоидэктомий в республике и, в результате их проведения, установление более высокой частоты распространенности медуллярного рака щитовидной железы у взрослых – 80%, чем у детей и подростков – 20% ($p = 0,023$).

Официальный оппонент
заведующий лабораторией онкопатологии
головы и шеи с группой онкопатологии
центральной нервной системы
государственного учреждения «Республиканский
научно-практический центр онкологии
и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова»
доктор медицинских наук, профессор



А.В. Хася
Подпись 2023 7
удостоверяю

Ж.В. Колядич