

## ВІДГУК

офіційного опонента професора кафедри загальної хірургії Тернопільського національного медичного університету ім. І. Я. Горбачевського, доктора медичних наук Шідловського Олександра Вікторовича на дисертаційну роботу Остафійчука Мар'яна Васильовича «Прогностичні чинники та хірургічне лікування радіоїодрезистентних метастазів папілярної карциноми щитоподібної залози» подану до захисту в разову спеціалізовану вчену раду при ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» на здобуття ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина» (14.01.14 – ендокринологія).

### **Актуальність теми дисертаційної роботи**

Понад 43 тис. людей в усьому світі помирають щороку від тиреоїдних карцином і, за оцінками фахівців, до 2040 року ця цифра майже подвоїться. В зв'язку з цим деякі фахівці вважають, що терміново потрібні нові стратегії лікування для вирішення цієї нагальної проблеми. Впродовж останніх десятиліть зростає, зокрема, і захворюваність на один з типів тиреоїдних карцином щитоподібної залози (ЩЗ) – папілярні карциноми (ПК), хоча рівень смертності від них є стабільним. Останнє стало підґрунтям для сучасного тренду щодо менш агресивних підходів до лікування хвороби, хоча до досягнення консенсусу з цього питання ще далеко: рекомендації різних медичних центрів і фахових асоціацій не є однаковими ні при оцінці ризику, ні при пропозиціях щодо обсягу хірургічного втручання, ні в уявленнях необхідності та характеру радіоїодтерапії (РЙТ), ні в доцільності активного спостереження за пацієнтами з ПК розміром до 1 см<sup>3</sup> – ознаками низького ризику. Створення єдиних рекомендацій та протоколів гальмується наявністю в різних популяціях різних потенційних чинників ризику виникнення ПК, які теоретично можуть бути відповідальними за це. Серед них, до прикладу, відмінність між рівнем йоду в довкіллі або забруднення останнього тощо, а також особливості інфраструктури систем охорони здоров'я в різних країнах, а саме, різна доступність ультразвукового дослідження (УЗД) ЩЗ, що призводить подекуди до гіпердіагностики клінічно нерелевантних невеликих пухлин із ймовірним млявим перебігом. Зважаючи на це, сьогодні необхідно бути обережними при екстраполяції з однієї країни на іншу як результатів досліджень, так і рекомендацій щодо лікування. Таким чином, для

єдиних міжнародних настанов важливо, щоб рекомендації більше не базувалися лише на діаметрі пухлини, а радше на рівні прогресуючих ознак захворювання, зокрема таких як метастази в лімфатичні вузли ший.

Найбільше це стосується метастазів ПК ЩЗ до лімфовузлів центрального компартменту ший, враховуючи той факт, що метастазування пухлини в основному починається з утворення метастазів саме у лімфовузлах цієї ділянки (VI рівень лімфовідтоку) з поступовим поширенням до латеральних (II, III та IV рівні). Метастазування ПК до лімфовузлів центрального компартменту вважають чи не найважливішим чинником ризику віддалених метастазів з можливістю рецидиву та суттєвим зниженням виживання хворих. До 80 % пацієнтів із первинними характеристиками пухлини N0 (на підставі фізикального обстеження, перед операційною візуалізацією та оглядом під час операції) можуть мати приховані мікрометастази в центральних лімфовузлах, проте дотепер немає консенсусу щодо того, як оцінити перед операцією ризик наявності метастазів у центральних лімфовузлах, що важливо, насамперед, для вибору плану хірургічного втручання, особливо обсягу лімфатичної дисекції. Рівень виявлення уражених лімфовузлів центрального компартменту відносно низький через глибоке розташування лімфовузлів, незначний розмір частини з них та обмеження технологій візуалізації. Водночас кількість чинників, які пропонують для передбачення метастазів у лімфовузлах ший, зростає з розширенням досліджень, проте дотепер не визначені точні критерії встановлення прогностичної системи оцінки метастатичного процесу. Крім того, більшість з критеріїв можна оцінити тільки після виконання хірургічного втручання та патоморфологічних експертиз; і для пацієнтів із прихованими лімфатичними вузлами, які уражені метастазами, постає питання щодо найадекватнішого хірургічного лікування.

Серед невирішених проблем також виокремлюють розвиток механізмів первинної та/або набутої резистентності пухлинних клітин до радіюду, що суттєво знижує ефективність поопераційної РЙТ і термін виживання хворих (до 50-60 %) за підвищеної частоти рецидивів. Встановлено, що найчастішими радіюдрезистентними (РЙР) пухлинами ЩЗ серед диференційованих карцином ЩЗ є ПК.

Для розробки методів подолання РЙР та відновлення авідності пухлинних клітин до радіойоду, з'ясовують молекулярні механізми, що задіяні в її формуванні, проте передбачити виникнення РЙР метастазів перед операцією та РЙТ наразі дуже складно. Були зроблені певні спроби, але реальні результати незначні з огляду на їхнє можливе значення у клінічній практиці. Тому для пацієнтів із клінічно неураженими (на етапі обстеження) лімфатичними вузлами постає питання щодо найбільш відповідного хірургічного лікування з метою зниження ризику персистенції захворювання та розвитку РЙР, застосування ефективного радіойодного лікування (позаяк діагноз РЙР базується на характеристиках поглинання радіойоду, а не на патологічних характеристиках пухлини) й уникнення необхідності повторних хірургічних втручань з приводу видалення РЙР метастазів.

У разі прихованих метастатичних лімфовузлів центрального рівня, мабуть буде логічною профілактична дисекція (видалення лімфовузлів претрахеального, преларингеального, лівого та правого паратрахеальних басейнів), яка могла б бути корисною з точки зору попередження ускладнень захворювання, проте питання це впродовж багатьох років (і дотепер) широко дискутується. Аналіз літературних джерел свідчить, що думки дослідників розділилися: від категоричного заперечення доцільності виконання профілактичної дисекції центральних лімфовузлів до рутинного практичного виконання її одночасно з тиреоїдектомією.

Аргументи дослідників відносно негативного ставлення до профілактичної лімфодисекції базуються на передбаченні підвищеного ризику ускладнень внаслідок такого хірургічного втручання, але автори «забувають» про такі ж при виконанні повторних хірургічних втручань, бо не є секретом, що ревізійна хірургія створює набагато більший ризик серйозних поопераційних ускладнень, ніж початкова тиреоїдектомія з лімфодисекцією. Відсутність лімфодисекції центрального компартменту визначено незалежним чинником ризику рецидивів, тому пацієнтам, в яких не була вона виконана, необхідна ретельна стратегія подальшого спостереження для своєчасного виявлення метастазів або рецидиву в центральному відділі лімфовідтоку, що потребує часу, низки додаткових обстежень, що не завжди можливе з різних життєвих причин.

Прихильники рутинної лімфодисекції центрального компартменту стверджують, що ця процедура дозволяє лікувати приховані мікрометастази, значно знижує частоту місцевих рецидивів, поліпшує точність визначення стадії хвороби та інтерпретації змін рівня тиреоглобуліну (Tg) в сироватці крові під час лікування та спостереження, допомагає прийняти рішення щодо подальшого використання ад'ювантної РЙТ та, подекуди, підвищує рівень безрецидивного виживання хворих. Деякі автори наголошують, що при виконанні профілактичної лімфодисекції центрального компартменту кваліфікованими спеціалістами потенційна користь від уникнення високого ризику повторних операцій переважає ризик хірургічних ускладнень за первинної, включаючи поопераційний гіпопаратиреоз.

Розбіжності щодо необхідності лімфодисекції центрального компартменту шиї зафіксовані в рекомендаціях тиреоїдних асоціацій різних країн і проявляються у практиці виконання в різних медичних центрах різного обсягу хірургічного втручання на ЩЗ. Потрібно також зазначити, що при визначенні процедури лікування раку ЩЗ звертають увагу на важливість урахування такого чинника як «історія опромінення шиї в дитинстві чи підлітковому віці», що є вельми актуальним для хворих України, яка й досі відчуває наслідки аварії на ЧАЕС – через 30 років після аварії все ще спостерігають підвищений ризик потенційно радіогенного раку ЩЗ з більшим латентним періодом. Крім того, необхідно відзначити застереження щодо зменшення обсягу хірургічного лікування пацієнтів із ПК низького ризику з радіаційним опроміненням в анамнезі, а також можливих порушень радіаційної безпеки на атомних електростанціях в Україні через російську військову агресію. В консенсусному міждисциплінарному документі-рекомендації фахівців американських та європейських асоціацій пропонують брати до уваги (враховувати) численні місцеві чинники (тобто місцеві умови, ресурси, досвід, референтні значення тощо) замість застосування “фіксованих та універсальних” критеріїв. Водночас, “невизначеності (щодо наявності прихованих метастатичних лімфовузлів) можуть бути руйнівними для пацієнтів”.

На підставі викладеного можна стверджувати, що дисертаційне дослідження Мар'яна Васильовича Остафійчука «Прогностичні чинники та хірургічне лікування

радіоїодрезистентних метастазів папілярної карциноми щитоподібної залози» є актуальним і науково значущим, має теоретичне та прикладне (практичне) значення.

### **Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами**

Дисертаційна робота виконана в межах розробки трьох комплексних науково-дослідних робіт, які виконували в ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»: «Розробка індивідуальних алгоритмів хірургічного лікування пухлин щитоподібної залози, надниркових залоз, первинного та вторинного гіперпаратиреозу» (номер держреєстрації 0117U000475, 2017-2019 рр.); «Оптимізація діагностики, хірургічного лікування та прогнозування перебігу пухлин щитоподібної залози, інциденталом надниркових залоз та паратиреоїдних аденом» (номер держреєстрації 0120U100647, 2020-2022 рр.); «Удосконалення діагностики, лікування, перед- та післяопераційної тактики ведення поєднаної тиреоїдної патології у жителів України в умовах військового часу» (номер держреєстрації 0123U100762, 2023-2025 рр.).

### **Наукова новизна одержаних результатів**

В дисертаційній роботі на базі створеної когорти хворих України вперше виконано комплексне дослідження особливостей метастазування ПК ЩЗ у лімфовузли ший хворих з передопераційним статусом пухлини N0 залежно від низки можливих прогностичних чинників ризику. Показано, що найвища частка прихованих метастатичних лімфовузлів локалізується у центральному компартменті лімфовідтоку ший, що є важливим для прогнозування виникнення персистенції хвороби у поопераційному періоді з формуванням РЙР метастазів.

Доведено, що чоловіча стать за умов відсутності на етапі діагностики доказів наявності метастазів ПК у лімфовузли ший є суттєвим прогностичним чинником підвищеного ризику наявності прихованих метастатичних лімфовузлів – порівняно з жінками у чоловіків вища частота метастазування як у центральних, так і латеральних лімфовузлах, значно пізніший віковий бар'єр зниження частоти метастазування, відчутніший ризик метастазування до лімфовузлів центрального компартменту в разі капсульної інвазії карциноми. За агресивнішої ПК (більший розмір, капсульна, інтратиреоїдна або екстратиреоїдна інвазія) частота прихованого метастазування значно збільшена як у лімфовузли центрального компартменту (VI

чи VII зони), так і одночасно в лімфовузли I, II, III, IV чи V зон лімфовідтоку та в ретрофарінгеальні лімфатичні вузли, тоді як мультифокальний ріст пухлини не впливає, а наявність асоційованого з карциномою хронічного автоімунного тиреоїдиту (ХАІТ) захищає лімфовузли ший усіх зон від ризику метастазування ПК.

Результати виконаного вперше порівняння характеристик ПК з РЙЧ і РЙР метастазами свідчать, що останні частіше набувають такої властивості за пухлин розміром понад 10 мм (навіть за умови відсутності екстратиреоїдної інвазії пухлинних клітин) і при широкому метастазуванні ПК (категорія N1ab). Рідкісніше такі метастази спостерігають за мікрокарцином і в разі асоціації ПК з ХАІТ. Агресивні характеристики пухлин і клінічний перебіг хвороби не можливо безпосередньо пов'язати з прогнозом частоти виникнення рефрактерності метастазів ПК до радіоїоду, а також з кількістю повторних хірургічних втручань з приводу поопераційних РЙР метастазів.

Результати аналізу впливу можливих «класичних» чинників ризику метастазування ПК ЩЗ і формування їхньої РЙР свідчать, що такі параметри як стать (чоловіча) і вік пацієнтів (жінки молодші 30 років) частково можна розглядати перед здійсненням хірургічного лікування як предиктори підвищеного ризику метастазування карциноми, статус якої при передопераційній діагностиці визначений як N0. Однак ці параметри не є чинниками ризику виникнення РЙР метастазів. Водночас розмір карцином, який можна попередньо визначити під час УЗД, надає важливу інформацію щодо ризику метастазування та частоти РЙР метастазів: за мікрокарцином частота метастазів взагалі та частота РЙР метастазів найнижча.

Вперше для оцінювання ризику застосований такий показник інтенсивності метастазування як середня кількість уражених метастазами лімфовузлів і видалених профілактично. Величина його асоціюється з основними агресивними характеристиками ПК (більший розмір, інвазійність, мультифокальність), а також з віком хворих (зниження з віком). Зв'язок інтенсивності метастазування з мультифокальністю карциноми або інвазією пухлинних клітин до капсули залишається і в разі лімфодисекції при повторних операціях з видалення РЙР метастазів. Подібну вікову динаміку (зниження з віком) спостерігають також при використанні для аналізу іншого прогностичного показника – величини відношення

між кількістю метастатичних лімфовузлів та усіх видалених при лімфодисекції центрального компартменту шиї (М/В). Це відношення вище для хворих чоловіків порівняно з таким для жінок. При виконанні профілактичної лімфодисекції величина М/В для хворих не перетинає значення 0,3, яке вважають пороговим при оцінюванні ризику поопераційних метастазів ПК, тоді як у разі виникнення РЙР метастазів вона становить в залежності від характеристик захворювання від 0,35 до 0,86.

### **Практичне значення отриманих результатів**

Доведено, що відсутність профілактичної центральної лімфодисекції у хворих з ПК ЩЗ призводить до персистенції хвороби у вигляді РЙР метастазів у лімфовузлах шиї. Наявність значної кількості прихованих метастатичних лімфовузлів центрального компартменту (до 30 %), які не діагностують перед операцією, ставить нагальним питання про виконання тотальної тиреоїдектомії (у пацієнтів з передопераційним статусом пухлини N0) одночасно з профілактичною лімфодисекцією III, VI і VII зон лімфовідтоку.

Результати дослідження впроваджено в роботу відділення ендокринних залоз ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» (акт впровадження від 06.12.2022 р.), Комунального некомерційного підприємства «Київська міська клінічна лікарня № 8» виконавчого органу Київської міської ради (акт впровадження від 01.05.2021 р.), Універсальної клініки «Оберіг» (акт впровадження від 01.06.2021 р.), Національний інститут раку (акт впровадження від 02.12.2022 р.).

Отже, достовірність і значущість отриманих у дисертації результатів підтвержені актами про впровадження результатів дослідження.

### **Обґрунтованість і вірогідність наукових положень, висновків та рекомендацій**

Дисертаційна робота виконана на базі ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України».

Для виконання досліджень була сформована когорта пацієнтів, які були обстежені та прооперовані в хірургічному відділі Інституту впродовж 2000-2023 рр. Ретроспективно дані про пацієнтів і характер захворювання були отримані з

клінічного реєстру хворих Інституту. У когорту залучені лише хворі на ПК, в яких на передопераційному етапі теоретично можна було передбачити наявних клінічно прихованих уражених метастазами лімфовузлів, але після обстеження (включаючи УЗД та тонкоголкову аспіраційну пункційну біопсію (ТАПБ), не виявили жодних ознак метастазування у лімфовузлі ший (статус N0).

У когорту відібрано 566 хворих, з них 476 жінок і 90 чоловіків.

Для вирішення завдань дослідження були проаналізовані дані пацієнтів, які входили як до повної створеної когорти, так і окремо хворих, які склали дві її підгрупи, а саме: хворі зі статусом карциноми N0, яким виконали тотальну тиреоїдектомію без профілактичної дисекції лімфовузлів ший центральної групи (346 пацієнтів), та хворі зі статусом карциноми N0, яким одночасно з тотальною тиреоїдектомією виконували профілактичну дисекцію зазначених лімфовузлів (220 пацієнтів). Крім того, хворі першої підгрупи були розділені ще на три окремі:

Визначення гормональних, біохімічних, молекулярно-генетичних показників проведено в сертифікованих лабораторіях ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України».

Застосовані сучасні та адекватні методи дослідження, що відповідають меті та завданням роботи, а саме – загально клінічні, антропометричні, радіоімунологічні, молекулярно-генетичні, біохімічні, інструментальні, рентгенологічні, статистичні.

Для статистичної обробки даних для категоріальних змінних використовували критерій узгодженості розподілів  $P_{\chi^2}$  Пірсона ( $P_{\chi^2}$ ), а для безперервних змінних – незалежний t-тест (критерій Стьюдента,  $P_t$ ). Безперервні змінні виражали як середнє значення  $\pm$  стандартне відхилення ( $M \pm m$ ), а категорійні змінні – як кількість випадків (хворих) і відсотки (до загальної кількості хворих у відповідній групі ( $n$  (%))).

Отже, зміст дисертаційної роботи та наукових публікацій Остафійчука М.В. за темою засвідчують достатню обґрунтованість і достовірність отриманих наукових результатів та зроблених висновків і пропозицій. Результати дослідження, висвітлені в дисертації, базуються на серйозній теоретико-методологічній основі

**Апробація результатів роботи, повнота викладу матеріалів дисертації в наукових публікаціях**



За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 6 статей у наукових фахових виданнях України, зокрема тих, які включені до міжнародних наукометричних баз, та інформаційний лист. Публікації здобувача відображають суть роботи та висвітлюють результати дослідження згідно з поставленими завданнями.

Основні положення дисертаційної роботи були оприлюднені та обговорені на: науковій конференції з міжнародною участю “Ендокринна патологія у віковому аспекті» (м. Київ, 26-27 листопада 2020 р.); науковій конференції з міжнародною участю “Актуальні питання ендокринології та ендокринної хірургії» (м. Київ, 30 вересня–1 жовтня 2021 р.); науковій конференції з міжнародною участю “Актуальні питання ендокринології та ендокринної хірургії» (29-30 вересня 2022 р.); науковій конференції з міжнародною участю “Ендокринна патологія у віковому аспекті» (м. Київ, 1-2 грудня 2022 р.); міжнародній міждисциплінарній науково-практичній конференції «Відкрита наука України: візійний дискурс в умовах воєнного стану» (м. Ужгород, 26-28 квітня 2023 р.); Школі ендокринолога (м. Львів, 5-9 вересня 2023 р.); конференції «Новітні інноваційні підходи в лікуванні найпоширеніших ендокринних захворювань» (м. Київ, 15 квітня 2024 р.).

#### **Список робіт, опублікованих за темою дисертації :**

1. Коваленко АЄ, Остафійчук МВ. Дисекції шиї при метастазах високодиференційованого раку щитоподібної залози. Ендокринологія. 2021;26(3):67-78. doi: 10.31793/1680-1466.2021.27- 1.67.

2. Ostafiichuk MV, Kovalenko AYe, Tarashchenko YuM. Radioiodine-resistant metastases of well-differentiated thyroid cancer, analysis of tumor characteristics and primary surgical intervention. Zaporizh'kyu medychnyy zhurnal. 2021;23(5):670-6. doi: 10.14739/2310-1210.2021.5.225575.

3. Зелінська ГВ, Коваленко АЄ, Остафійчук МВ, Кваченюк АМ, Устименко АЯ, Кулініченко ГМ, Гулеватий СВ, Белоусова НБ. Цитоморфологічні особливості папілярного раку щитоподібної залози з розвитком радіоїодорезистентності. Український радіологічний та онкологічний журнал. 2021; 29(3):76-88.

4. Остафійчук МВ, Коваленко АЄ, Зелінська ГВ, Таращенко ЮМ. Хірургічне

лікування радіюдрезистентних метастазів високодиференційованої тиреоїдної карциноми в лімфатичні вузли ший. Ендокринологія. 2022;27(2):114-23. doi: 10.31793/1680-1466.2022.27-2.114.

5. Гуда ББ, Остафійчук МВ. Чинники ризику метастазування папілярної карциноми щитоподібної залози до лімфовузлів ший за доопераційного статусу пухлини N0. Ендокринологія. 2024;29(1):31-41.doi:10.31793/1680-1466.2024.29-1.31/.

6. Таращенко ЮМ, Омельчук ОВ, Коваленко АЄ, Остафійчук МВ, Янчій ІР, Болгов МЮ. Оптимізація діагностики, хірургічного лікування та прогнозування перебігу пухлин щитоподібної залози та інцеденталом надниркових залоз. Ендокринологія. 2023; 28(2): 167-78.

7. Остафійчук МВ, Коваленко АЄ. Стратегія хірургічного лікування рецидивних радіюдрезистентних метастазів диференційованої тиреоїдної карциноми в лімфатичні вузли ший. Інформаційний лист. 2022.

Таким чином, результати роботи доповідались і були схвалені на науково-практичних конференціях, семінарах тощо.

### **Оцінка структури, змісту та форми дисертації.**

Загальний обсяг дисертаційної роботи складає 126 сторінок друкованого тексту, основний обсяг дисертації складає 166 сторінок машинописного тексту. Дисертація містить 32 таблиці, ілюстрована 6 рисунками. Список використаної літератури складається із 309 джерел.

Дисертація складається з анотації на двох мовах, списку публікацій здобувача за темою дисертації, змісту, переліку умовних скорочень, вступу, 7 розділів, у яких викладено огляд літератури, опис матеріалів та методів дослідження, трьох розділів власних спостережень, аналізу та узагальнення результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел та додатків.

В анотації двома мовами (українською та англійською) стисло обґрунтовано вибір теми наукової роботи, означені способи вирішення поставлених завдань, наведені основні результати та висновки дисертаційного дослідження.

Назва роботи відповідає змісту. Мета та завдання аргументовані та

послідовні. Текст дисертації логічний та зрозумілий.

Загалом за обсягом і формою дисертаційна робота відповідає вимогам і рекомендаціям.

У вступі здобувач обґрунтовує вибір теми дослідження. Дисертант описує зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами тощо. Вказано мету та завдання наукової роботи, об'єкт, предмет і методи дослідження. Описано наукову новизну та практичне значення отриманих результатів, наведено список науково-практичних установ, де впроваджено результати дослідження у практику. Вказано особистий внесок здобувача, дані про апробацію результатів дисертації, про публікації, що відображають результати дослідження, описано структуру та обсяг дисертації.

В Огляді літератури здобувач проаналізував достатню кількість літературних джерел, які відображають результати наукових досліджень, щодо теми дисертаційного роботи.

В розділі «Матеріали і методи дослідження» здобувач послідовно описує етапи дисертаційного дослідження. В цьому розділі надано інформацію про дотримання етичних норм при виконанні наукового дослідження, згідно з переліком відповідних регламентуючих документів. Крім того, описано принципи класифікації злоякісних пухлин.

Вказано бази для відбору пацієнтів, бази проведення лабораторних аналізів, критерії включення та виключення, розподіл пацієнтів на групи.

Надано клінічну характеристику досліджуваних і прооперованих, загальний перелік методів дослідження. Вказано методи статистичної обробки даних, використаних відповідно до поставлених завдань.

В розділі 3 «Характеристика когорти хворих на папілярний рак щитоподібної залози» надано повну характеристику пацієнтів з наочним підтвердженням у таблицях, які збільшують інформативність матеріалу та полегшують його сприйняття.

Розділ високо інформативний, достовірність результатів підтверджена застосуванням необхідних методів статистичної обробки та аналізу даних.

В розділі 4 «Чинники ризику метастазування папілярної карциноми до

лімфовузлів шиї» здобувач наводить результати аналізу залежності метастазування ПК до лімфовузлів шиї від віку хворих, які свідчать, що ризик виникнення метастазів різко знижується у хворих у віці 31-40 років також за рахунок зменшення його за пухлин категорії N1ab. У подальшому зі збільшенням віку хворих рівень метастазування суттєво незмінюється.

В розділі 5 «Клініко-онкологічні особливості пухлин з радіюдрезистентними та радіюдчутливими метастазами папілярних карцином щитоподібної залози» дисертант описує різноманітність генетичних і метаболічних порушень, які наявні в клітинах злоякісних пухлин ЩЗ й часто зумовлюють виникнення аномальних характеристик їхніх метастазів, що ускладнює реалізацію терапевтичних стратегій післяопераційного ведення пацієнтів.

В розділі 6 «Кількість лімфовузлів, уражених метастазами папілярної карциноми щитоподібної залози, як можливий прогностичний чинник» здобувач проаналізував можливі «класичні» прогностичні чинники ризику метастазування ПК ЩЗ та формування їхньої РЙР, результати яких наведені в попередніх розділах дисертаційної роботи.

Невизначеність щодо можливої наявності прихованих метастазів у лімфовузлах центрального компартменту, які внаслідок дедиференціювання можуть ставати РЙР, потребує пошуку нових можливих показників, завдяки яким вдасться оцінити ризик розвитку РЙР і прогнозувати ефективність радіюдного лікування.

Як прогностичні чинники метастазування до латеральних лімфовузлів і ризику рецидивів у пацієнтів з ПК було запропоновано кількість метастатичних лімфовузлів центрального компартменту та їхня частка серед загального числа видалених (M/V).

В розділі 7 «Клінічні аспекти результатів профілактичної центральної лімфодисекції у пацієнтів з папілярною карциномою щитоподібної залози» дисертант здійснив порівняльний аналіз клініко-онкологічних післяопераційних характеристик пацієнтів двох груп пацієнтів з ПК ЩЗ, яким виконували або не виконували профілактичну лімфодисекцію центрального компартменту шиї, враховуючи результати аналізу характеристик пацієнтів (вік, стать) і гістологічних особливостей захворювання (наявність та частота мультифокальних вогнищ, інвазії пухлинних клітин, метастазів у лімфатичних вузлах, поєданого ХАІТ).

В розділі «Аналіз та узагальнення результатів дослідження» дисертант ретельно й послідовно аналізує отримані результати, науково-обґрунтовуючи їх та співставляючи з даними інших досліджень подібного напрямку. Представлення отриманих даних, їхній аналіз і вміння пояснити результати свідчить про глибоку обізнаність здобувача в питаннях, що вивчались. У результаті виконаного дослідження автор доводить доцільність виконання профілактичної центральної лімфодисекції одночасно з тотальною тиреоїдектомією. Цей висновок підтверджений результатом порівняння частоти (та кількості) повторних хірургічних втручань з видалення лімфовузлів: за виконання лімфодисекції їхня частота в 13,9 разів, а кількість у 47 разів менші порівняно з такою в разі її відсутності.

Автор обґрунтовує доцільність використання отриманих даних в клінічній практиці, визначає напрямки для майбутніх наукових досліджень.

### **Висновки та практичні рекомендації**

Перелік використаних джерел літератури повністю відображає інформацію з досліджуваної проблеми. Висновки та практичні рекомендації логічно витікають із результатів, які отримав здобувач.

Робота апробована на з'їздах і конференціях.

Результати дослідження можуть слугувати базою для розробки нових клінічних протоколів і настанов, алгоритмів щодо хірургічного лікування радіоїодрезистентних метастазів папілярної карциноми щитоподібної залози.

Дисертація оформлена згідно з вимогами. Висновки аргументовані. В роботі надані змістовні пропозиції. Повнота викладу отриманих результатів дослідження та їхнє оформлення може бути оцінена як достатня.

Робота має завершений характер, висновки та пропозиції достатньою мірою розкриті та обґрунтовані в текстовій частині дисертації.

### **Відсутність (наявність) порушень академічної доброчесності**

Дисертація виконана з дотриманням всіх вимог, норм та основних положень з питань етики згідно із сучасними міжнародними й вітчизняними документами щодо медичних досліджень. Текст представлених матеріалів у дисертації Остафійчука

Мар'яна Васильовича є оригінальним. Дисертація та наявні за її темою публікації не містять академічного плагіату.

### **Недоліки дисертації щодо змісту та оформлення**

Принципових зауважень до змісту та оформлення дисертаційної роботи Остафійчука Мар'яна Васильовича не має. Дисертація написана з використанням загально-прийнятної термінології та дотриманням традиційної структури, добре ілюстрована і залишає добре враження. Матеріали дисертації повністю відображені в друкованих роботах.

Разом з тим виникло ряд питань, які носять дискусійний характер і не впливають на загальний позитивний висновок виконаного наукового дослідження:

1. Як часто у вас спостерігались п/о кровотечі та гематоми п/о рани і якщо були то, яка частота схожих в іншій групі?
2. Чи використовували у своїх операціях експрес-гістологічне дослідження?
3. Як ваші висновки корелюються з міжнародними протоколами?

### **Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам**

Дисертаційна робота Остафійчука Мар'яна Васильовича «Прогностичні чинники та хірургічне лікування радіюдрезистентних метастазів папілярної карциноми щитоподібної залози» є самостійним завершеним науковим дослідженням, в якому отримано науково обґрунтовані результати, що сприяли вирішенню науково-практичної проблеми ендокринології та хірургії – вибір правильної хірургічної тактики папілярному раку щитоподібної залози. За своєю актуальністю, науковою новизною, обсягом і методологічним підходом до виконання досліджень, практичною і теоретичною значущістю отриманих результатів робота Остафійчука Мар'яна Васильовича «Прогностичні чинники та хірургічне лікування радіюдрезистентних метастазів папілярної карциноми щитоподібної залози» відповідає вимогам пп. 6, 7, 8 Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії, затвердженого

Постановою Кабінету Міністрів України від 12.01.2022 р. № 44 та наказу МОН України від 12.01.2017 р. №40 «Про затвердження Вимог до оформлення дисертації», а її автор Остафійчук Мар'ян Васильович повністю заслуговує присвоєння ступеня доктора філософії у галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина» (14.01.14 – ендокринологія).

**Офіційний опонент:**

професор кафедри загальної хірургії  
ТНМУ ім. І. Я. Горбачевського,  
доктор медичних наук, професор



Шідловський Олександр Вікторович



завіряю

заступник декана з кадрових питань  
Тернопільського національного  
медичного університету

