

ВІДГУК

офіційного опонента, заступника директора з наукових питань Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, доктора медичних наук, професора Юзвенко Тетяни Юріївни на дисертаційну роботу Остафійчука Мар'яна Васильовича «Прогностичні чинники та хірургічне лікування радіюдрезистентних 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»

1. Актуальність теми дослідження

Понад 43 тис. людей в усьому світі помирають щороку від тиреоїдних карцином і, за оцінками фахівців, до 2040 року ця цифра майже подвоїться. У зв'язку з цим терміново потрібні нові стратегії лікування для вирішення цієї нагальної проблеми. Впродовж останніх десятиліть зростає, зокрема, і захворюваність на один з типів 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 порадах щодо обсягу хірургічного втручання, ні в уявленнях необхідності та характеру радіюдотерапії, ні в доцільності активного спостереження за пацієнтами з ПК розміром до 1 см³ ознаками низького ризику. Створення єдиних рекомендацій та протоколів гальмується наявністю у різних популяціях різних потенційних чинників ризику виникнення ПК, які теоретично можуть бути відповідальними за це. Для створення в майбутньому єдиних міжнародних настанов важливо, щоб рекомендації більше не ґрунтувалися тільки на діаметрі пухлини, а радше на рівні прогресуючих ознак захворювання, зокрема таких як метастази в лімфатичні вузли шії. Найбільше це стосується метастазів ПК ЩЗ до лімфовузлів центрального компартменту шії. Метастазування ПК до лімфовузлів центрального компартменту вважають чи не найважливішим чинником ризику віддалених метастазів з можливістю рецидиву та суттєвим зниженням виживання хворих. 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 шії, зростає з розширенням досліджень, проте наразі 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. Таким чином, перед- та інтраопераційна оцінка лімфатичних вузлів, а також виконання дисекції лімфатичних вузлів шиї попереджують виникнення рецидиву захворювання, що є дуже важливим як для пацієнта, так і для лікаря. Обрана тема дослідження дисертанта Остафійчука М.В. є актуальною, має загальнономедичне та соціальне значення.

2. Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Дисертаційна робота Остафійчука Мар'яна Васильовича «Прогностичні чинники та хірургічне лікування радіоюдрезистентних метастазів папілярної карциноми щитоподібної залози» була виконана в межах науково-дослідних робіт (є фрагментом), 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.).

3. Новизна дослідження та одержаних результатів

Виконано комплексне дослідження особливостей метастазування ПК ЩЗ у лімфовузли шиї хворих з передопераційним статусом пухлини N0 залежно від низки можливих прогностичних чинників ризику. Результати виконаного дослідження демонструють найвищу частку прихованих метастатичних лімфовузлів, які локалізуються у центральному компартменті лімфовідтоку шиї, що є важливим для прогнозування виникнення персистенції хвороби в поопераційному періоді з формуванням РЙР метастазів. Доведено, що чоловіча стать за умов відсутності на етапі діагностики доказів щодо наявності метастазів ПК у лімфовузли шиї є суттєвим прогностичним чинником підвищеного ризику наявності прихованих метастатичних лімфовузлів.

Результати вперше здійсненого 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). Рідше такі метастази спостерігають за мікрокарцином та у разі асоціації ПК з ХАІТ.

Результати аналізу впливу можливих «класичних» чинників ризику

метастазування ПК ЩЗ та формування їхньої РЙР свідчать, що такі параметри як стать (чоловіча) і вік пацієнтів (жінки молодші 30 років) частково можна розглядати перед оперативним лікуванням як предиктори підвищеного ризику метастазування карциноми, статус якої при передопераційній діагностиці визначений як N0. Проте 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, 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 хворих 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.

4. Практичне значення результатів дослідження

Дисертаційна робота Остафійчука М.В. має чітку клінічну спрямованість, практично орієнтована. Серед ключових практичних аспектів дослідження потрібно визначити обґрунтування клінічного значення виконання дирекції лімфатичних вузлів шиї у пацієнтів з папілярною карциномою щитоподібної залози, які знаходяться у групі ризику, з доопераційним статусом N0.

В дисертаційній роботі здобувач довів, 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, робить нагальним питання про виконання тотальної тиреоїдектомії (у пацієнтів з

передопераційним статусом пухлини N0) одночасно з профілактичною лімфодисекцією III, VI і VII зон лімфовідтоку.

Результати дисертаційного дослідження Остафійчука М.В. впроваджено в клінічну роботу закладів охорони здоров'я, таких як відділ хірургії ендокринних залоз і науково-практичний відділ орфанних ендокринних захворювань та ендокринної хірургії ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» (акт про впровадження від 06.12.2022 р.), Комунального некомерційного підприємства «Київська міська клінічна лікарня № 8» виконавчого органу Київської міської ради (акт про впровадження від 01.05.2021 р.), Універсальної клініки «Оберіг» (акт про впровадження від 01.06.2021 р.). Достовірність і значущість отриманих у дисертації результатів підтвержені актами про впровадження результатів дослідження.

5. Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації

Дисертаційна робота є комплексним медико-соціальним дослідженням, виконаним на належному методологічному рівні. Усі положення, висновки, рекомендації, що містяться в дисертації, науково обґрунтовані, достовірні, логічно витікають із результатів дослідження. На користь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації, свідчить застосування здобувачем комплексу сучасних методів досліджень: загальноклінічних, біохімічних, імуноферментних, статистичних.

Основні положення роботи, сформульовані дисертантом, викладено на підставі аналізу сучасних літературних джерел і результатів власних досліджень. Інформаційна база дослідження достатня за обсягом, репрезентативна (309 джерел наукової літератури).

Перед дослідженням у когорту було 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 була виконана тотальна тиреоїдектомія без профілактичної дисекції лімфовузлів шийної центральної групи (346 пацієнтів), та хворі зі статусом карциноми N0, яким одночасно з тотальною тиреоїдектомією виконували профілактичну дисекцію зазначених лімфовузлів (220 пацієнтів), які були обстежені та прооперовані в хірургічному відділі ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка НАМН України» впродовж 2000-2023 рр.

Верифікація діагнозів і розподіл пацієнтів дослідження на групи проводили у відповідності до сучасних класифікацій та нормативно-правових документів. Методологічно наукова робота виконана грамотно. Достатня для статистичної обробки

кількість досліджень і клінічних спостережень дозволяють вважати статистичну вибірку досліджуваних в роботі пацієнтів репрезентативною, а отримані результати достовірними.

Статистичні розрахунки виконані при використанні пакету комп'ютерних програм «Statistica 12 by StatSoft, Inc.». Статистичну обробку даних для категоріальних змінних проводили за використання критерію узгодженості розподілів P_{χ^2} Пірсона (P_{χ^2}), а для безперервних змінних застосовували незалежний t-тест (критерій Ст'юдента, P_t).

Теоретичне обґрунтування напрямку досліджень, їхній обсяг та отримані результати з комплексним статистичним аналізом дозволяють вважати, що наукові положення, висновки та практичні рекомендації Остафійчука М.В. є обґрунтованими та достовірними.

6. Оцінка змісту і оформлення роботи

Дисертація викладена українською мовою на 180 сторінках друкованого тексту (список літератури розміщений на 40 сторінках), складається з анотації на українській та англійській мовах, вступу, огляду літератури, розділу, присвяченому опису обраних матеріалів і методів дослідження, 7 розділів власних виконаних досліджень, їхнього обговорення, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел (309 джерел) та 3 додатків. Усі розділи дисертації оформлені логічно та послідовно, із дотриманням наукового стилю написання.

Огляд літератури складається з трьох підрозділів, що містять аналіз літературних джерел. У цілому огляд є змістовним, інформативним і дозволив здобувачеві логічно обґрунтувати необхідність виконаного дослідження.

В другому розділі дисертації здобувач описує дизайн клінічного дослідження (клінічна характеристика та розподіл обстежених і прооперованих за групами), методи загальних і спеціальних клінічних, лабораторних та інструментальних досліджень, зокрема методики визначення досліджуваних показників. У розділі викладені методи статистичної обробки результатів дослідження та наведені докази дотримання загальноприйнятих етичних норм при проведенні досліджень. Матеріали та методи, обрані дисертантом для дослідження, методологічно обґрунтовані.

У третьому розділі надано здобувачем детальну характеристику когорти хворих на папілярний рак щитоподібної залози. *У розділі 4* дисертант описує чинники ризику метастазування папілярної карциноми до лімфовузлів ший. *У розділі 5* здобувач описує клініко-онкологічні особливості пухлин з радіоодрезистентними та радіоодчутливими метастазами папілярних карцином щитоподібної залози. *У розділі 6* здобувач описує кількість лімфовузлів, уражених метастазами папілярної карциноми щитоподібної залози, як можливий прогностичний чинник. *У розділі 7* здобувач описує

клінічні аспекти результатів профілактичної центральної лімфодисекції у пацієнтів з папілярною карциномою щитоподібної залози. Кожний розділ завершується висновками, переліком публікацій автора, які повністю відображають отримані результати.

Розділ аналізу та узагальнення результатів дослідження об'єднує і систематизує отримані дані дисертаційної роботи, автором здійснений їхній порівняльний аналіз з даними наукової літератури, після чого зроблено висновки та надано практичні рекомендації, які відображають основні наукові положення й отримані результати досліджень. Висновки логічні, сформульовані чітко, викладені в доступній формі, відповідають меті роботи та поставленим завданням. Практичні рекомендації сформульовані конкретно, ґрунтуються на основних положеннях дисертації і можуть бути рекомендовані для впровадження у лікувально-профілактичних закладах України.

Виконане дослідження цілком і повністю відповідає поставленій меті та завданням, висновки та практичні рекомендації є логічним завершенням отриманих результатів. Матеріал у дисертації викладений послідовно.

7. Повнота викладення матеріалів дисертації в опублікованих працях

За матеріалами дисертації опубліковано 6 статей і один інформаційний лист. Результати роботи були представлені у вигляді усних і стендових доповідей на міжнародних і національних конференціях. Публікації за матеріалами дисертаційного дослідження відповідають вимогам МОН України.

8. Особистий внесок здобувача в одержання наукових результатів, що виносяться на захист

Дисертаційна робота є авторською роботою здобувача Остафійчука М.В. Здобувач особисто здійснив відбір пацієнтів, вивчив особливості клінічного стану, забезпечив проведення лабораторних та інструментальних методів дослідження, сформував групи спостереження, створив бази даних для статистичної обробки отриманих результатів, провів обчислення та розрахунки, аналіз й узагальнення результатів дослідження. Особисто Остафійчуком М.В. написані, оформлені, доповнені рисунками й таблицями усі розділи власних спостережень, на підставі отриманих результатів разом із науковим керівником сформульовані висновки та практичні рекомендації.

9. Дані про відсутність текстових запозичень та порушень академічної доброчесності

За результатами перевірки та аналізу матеріалів дисертації Остафійчука М.В. не було виявлено ознак академічного плагіату, самоплагіату, фабрикації, фальсифікації та

інших проявів академічної недоброчесності. В результаті перевірки електронної форми дисертації та наявних за її темою публікацій через програму “Unicheck” текст наданих матеріалів дисертації Остафійчука М.В. визнано оригінальним.

10. Рекомендації щодо використання результатів дисертаційного дослідження в практиці

Серед практичних рекомендацій у роботі варто відзначити, що для профілактики виникнення післяопераційних радіоїодрезистентних метастазів папілярної карциноми щитоподібної залози, підвищення ефективності радіоїодної терапії, яка є необхідним етапом виліковування пацієнтів, яку доцільно рекомендувати пацієнтам з високим ризиком рецидиву захворювання або пацієнтам у яких підвищений рівень стимульованого тиреоглобуліну та зменшення необхідності виконання повторних хірургічних втручань для видалення метастазів рекомендовано виконання одночасно з тотальною тиреоїдектомією профілактичної лімфодисекції центрального компартменту лімфовідтоку шиї у хворих, в яких на етапі діагностичного обстеження не виявлено доказів і наявності лімфовузлів, уражених метастазами (статус карциноми N0).

Рекомендації базуються на результатах виконаної дисертаційної роботи та даних літератури про наявність в частини хворих з папілярною карциномою прихованих лімфовузлів, які можуть бути уражені метастазами карциноми та які не можливо виявити методами візуалізації перед хірургічним втручанням.

Описані рекомендації дозволяють хірургу-ендокринологу попередити розвиток рецидиву папілярної карциноми щитоподібної залози.

11. Дискусійні положення та зауваження до дисертаційної роботи

Аналіз представленої дисертаційної роботи виявив пріоритетність наукової спрямованості дослідження. Принципових недоліків немає, зустрічаються поодинокі стилістичні неточності та помилки, проте вищезазначені зауваження не носять принципового характеру і не зменшують наукову новизну та практичне значення дисертації. У процесі ознайомлення з дисертаційною роботою виникли наступні запитання для дискусії:

1. Яка кількість рецидивів була в групі пацієнтів, яким виконувати тільки тиреоїдектомію?
2. Скільки було повторних хірургічних втручань у групі пацієнтів, яким виконували тільки тиреоїдектомію з приводу рецидиву?
3. Який відсоток рецидивів у групі, яким виконували тиреоїдектомію з лімфодисекцією?

12. Відповідність дисертації спеціальності та профілю спецради

Дисертація Остафійчука Мар'яна Васильовича на тему «Прогностичні чинники та хірургічне лікування радіоїодрезистентних метастазів папілярної карциноми щитоподібної залози» відповідає паспорту спеціальності 222 – «Медицина» та відповідає профілю спеціалізованої вченої Ради.

13. Висновок про відповідність роботи вимогам, які пред'являються до наукового ступеня доктора філософії

Дисертаційна робота Остафійчука Мар'яна Васильовича на тему «Прогностичні чинники та хірургічне лікування радіоїодрезистентних метастазів папілярної карциноми щитоподібної залози», подана на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 – «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 – Медицина є завершеним науковим дослідженням, яке містить нові положення і науково обґрунтовані результати. У дисертаційній роботі наведено вагомні аргументи що при виконанні тиреоїдектомії та дисекції лімфатичних вузлів шиї при високо диференційованих карциномах щитоподібної залози з доопераційним статусом N0 зменшується частота рецидивів.

Враховуючи актуальність, обсяг та рівень досліджень, наукову новизну результатів, теоретичну та практичну значимість отриманих даних, об'єктивність та обґрунтованість висновків, беручи до уваги особистий внесок здобувача, можна зробити висновок, що дисертаційна робота «Прогностичні чинники та хірургічне лікування радіоїодрезистентних метастазів папілярної карциноми щитоподібної залози» повністю 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 №44 від 12.01.22 р., та Наказу МОН України № 40 від 12.01.2017 р. «Про затвердження Вимог до оформлення дисертації», а її автор Остафійчук Мар'ян Васильович заслуговує на присудження ступеня доктора філософії (PhD) у галузі знань 22 – Охорона здоров'я, за спеціальністю 222 – Медицина.

**Офіційний опонент,
заступник директора з наукових питань
Українського науково-практичного
центру ендокринної хірургії, трансплантації
ендокринних органів і тканин МОЗ України
д. мед. наук, професор**

Тетяна ЮЗВЕНКО

ПІДПИС

ЗАСВІДЧУЮ

