

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора кафедры госпитальной хирургии с курсами травматологии и ВПХ ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России Кузьмичева Александра Сергеевича на диссертационную работу Черникова Романа Анатольевича «Диагностика, клинικο-морфологические особенности и комбинированное лечение папиллярного рака щитовидной железы», представленной в диссертационный совет Д 208.052.01 при ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 14.01.12 – онкология и 14.01.17 – хирургия

Актуальность темы предпринятого Черниковым Р.А. исследования определяется целым рядом обстоятельств. Во-первых, подавляющее большинство (около 85%) злокачественных опухолей щитовидной железы, по поводу которых выполняются оперативные вмешательства в хирургических стационарах, представляют собой папиллярную карциному. В целом, это достаточно благоприятно протекающее заболевание, опухоль прогрессирует медленно, метастазы появляются сравнительно поздно и 30-ти летняя выживаемость после оперативного вмешательства достигает 95%. Вместе с тем, папиллярный рак занимает лидирующее место по выявлению новых случаев среди всех злокачественных опухолей. Конечно, отчасти это связано с улучшением диагностики, но, имеются безусловные свидетельства большого значения в эпидемиологии заболевания и других факторов: экологических, иммунологических, генетических, значение которых еще требует изучения. Имеются разногласия и при выборе тактики в лечении больных папиллярной карциномой. Операцией выбора при папиллярной карциноме является тиреоидэктомия с центральной лимфодиссекцией, однако, существует и другая точка зрения, направленная на выполнение органосохраняющих операций у больных с низкими факторами риска. В решении вопроса о правильности выбранной тактики может помочь только анализ отдаленных результатов. Очевидно, что для улучшения результатов лечение больных папиллярной карциномой решающее значение

имеет ранняя диагностика заболевания. Поэтому представляет немалый интерес изучение возможностей сонографии и тонкоигольной биопсии в верификации новообразований щитовидной железы.

В свете сказанного цель и задачи исследования, сформулированные автором, представляются важными и адекватными современному состоянию проблемы.

Достоверность полученных автором результатов подтверждена многократно. В основе ее значительный опыт в лечении заболеваний ЩЖ учреждения, из которого вышла работа, и лично автора исследования. В анализе литературных и собственных данных проявлена должная эрудиция, научная глубина и оптимальная методология. В комплексе обследования больных использованы информативные методы, которые позволили автору получить научные факты. Результаты исследования подвергнуты всестороннему и критичному осмыслению с четким и аргументированным формированием основных положений, выводов и практических рекомендаций

Научная новизна материалов и положений диссертации.

Отличительной особенностью исследования, представленного Р.А.Черниковым, является положение о том, что у ряда больных папиллярным раком вполне обосновано выполнение органосохраняющих операций на щитовидной железе. Скорректированная выживаемость пациентов в этой группе составила 88,7%. Это положение подтверждено 30 летним периодом наблюдения за 331 больным. Проанализировав полученные данные, автор доказывает, что среди всех факторов, наиболее значимым фактором риска рецидива заболевания является размер опухоли в момент выполнения операции. Автором представлены убедительные данные об увеличении доли ПРЩЖ среди больных с узловыми трансформациями ЩЖ в регионах подвергшихся радиоактивному загрязнению. Установлены сонографические признаки, отражающие высокий риск злокачественного характера узла. Эти признаки могут быть использованы в качестве критериев отбора больных для тонкоигольной пункционной биопсии (ТАБ) независимо от размера узла. В тоже время больным с гиперфункционирующими тиреодными узлами по данным

сцинтиграфии выполнение ТАБ не рекомендуется. Показано, что у 90% больных, оперированных по поводу ПРЩЖ морфологическое строение опухоли представлено двумя вариантами.

Научная и практическая ценность результатов исследования. Теоретическая и практическая значимость работы состоит в том, что на большом клиническом материале показано, что при определенных обстоятельствах выполнение органосберегающих операции вполне оправдано. Установлены знаковые сонографические признаки, к которым относятся неровность контуров и микрокальцинаты. Наличие этих признаков требует проведения ТАБ независимо от размера узла. Использование видеоассистированных тиреидэктомий при лечении пациентов с небольшими ПКЩЖ является безопасным и радикальным методом операции.

Личное участие автора в получении результатов. Р.А. Черникова принимал участие в планировании исследования, проведении клинического обследования пациентов, хирургическом их лечении, изучении ближайших и отдаленных результатов. После выполнения исследования автором проведены обобщение и анализ полученных результатов и их статистическая обработка.

Оценка структуры и содержания работы. Диссертация написана по традиционной схеме, изложена на 204 страницах и иллюстрирована 48 таблицами и 33 рисунками. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, раздела, посвященного материалам и методам исследования, 6-х глав с описанием результатов исследования, главы с обсуждением результатов исследования, выводов, практических рекомендаций и указателя литературы.

Во **введении** автором представлены все предусмотренные требованиями ВАК разделы. Актуальность темы исследования обоснована достаточно убедительно, цель исследования ясно сформулирована, поставленные задачи вытекают из нее и ей соответствуют. Отмечены научная новизна, практическая значимость и реализация работы. Положения, выносимые на защиту, соответствуют поставленной цели и основным задачам исследования.

Во **введении** аргументирован выбор темы, сформулированы цель и задачи научного исследования, а также основные положения, выносимые на защиту.

Кроме того изложены представления автора о научной новизне и практической значимости работы.

Обзор литературы посвящен анализу литературных данных, относящихся к вопросам распространенности, методам диагностики, лечению ПРЦЖ и отдаленным результатам. Большое внимание автор уделил обсуждению хирургической тактики лечения ПРЦЖ. Представлены различные точки зрения на объем оперативного лечения при папиллярной карциноме. Автор обосновано приходит к выводу, что у определенной категории больных, возможно использовать органосохраняющий принцип хирургического лечения. Этот аргумент подтверждается данными литературы. Показана роль ТАБ диагностике ПРЦЖ. Подробно описаны морфологические особенности папиллярного рака. Обзор написан хорошим литературным языком, и автор не ограничивается простым пересказом их содержания, но подвергает их критическому анализу, выражая свое отношение к тем или иным аспектам проблемы, что является весьма ценным. В обзоре литературы в основном цитируются публикации последнего десятилетия. Четко сформулированы проблемы, требующие дальнейшего изучения.

В главе, посвященной материалам и методам исследования, диссертантом представлена достаточно полная характеристика групп обследованных больных и методов, использованных при выполнении работы. Проведено эпидемиологическое обследование 1363 человек с целью изучения влияния радиоактивных осадков на заболеваемость тиреоидной патологией. Специальному изучению были подвергнут результаты обследования 331 больного оперированных не менее 30 лет назад. Изучены отдаленные результаты лечения с пересмотром гистологических препаратов в свете современных представлений. Приведена также методика статистической обработки результатов исследования.

В третьей главе диссертации приводятся данные о распространенности узловых трансформации щитовидной железы в Ленинградской области. Дана оценка методов первичного выявления узлов. Автором сделан вывод, что УЗИ является основным методом выявления узла щитовидной железы. Проанализировав различные сонографические признаки, автор приходит к выводу, что наиболее

информативными в подозрении на наличие ПКЩЖ являются наличие микрокальцинатов и неровность контуров узла. Выявление этих признаков является показанием к проведению ТАБ у больных с диаметром узла меньше 1 см.

Четвертая глава. В этой главе автор обсуждает диагностическую ценность ТАБ. Основываясь на результатах более 40000 биопсий автор делает вывод о ведущей роли ТАБ в диагностике папиллярной карциномы. Используя ТАБ на протяжении последних 10 лет коллективу удалось увеличить долю больных, оперированных по поводу злокачественных опухолей с 12% до 53% .

Проведение ТАБ подозрительных лимфоузлов со смывом на тиреоглобулин позволяет диагностировать регионарное метастазирование.

В пятой главе обсуждается связь морфологии папиллярной карциномы с наличием BRAF-мутации. В ходе проведенного анализа не была выявлена связь между возрастом, в котором возникает заболевание, размерами карциномы, метастазированием в лимфоузлы, гистологическим строением опухоли, экстратиреоидным ростом, мультифокальностью. В заключении автор делает вывод, что BRAF – мутация не является надежным фактором риска в определении агрессивности опухоли.

В шестой главе анализируются результаты лечения 331 больного ПРЩЖ оперированных в период 1966-2000 годов при участии д.м.н. Е.А.Валдиной. В тот период наиболее часто выполнялись органосберегательные операции. Из 331 операции в 263 (64%) были выполнены резекции щитовидной железы. Количество рецидивов составило 94 (35,8%) при летальности 25 (9,5%). Полное удаление щитовидной железы выполнено у 64 пациентов. Рецидив в этой группе выявлен у 27 (39,7%) больных. На основании проведенного анализа автор делает вывод, что отдаленные результаты хирургического лечения ПРЩЖ не зависят от характера выполненного вмешательства, ни от объема лимфадиссекции, а определяются размером первичной опухоли, что делает актуальным тезис о ранней диагностике опухолей.

В седьмой главе приводятся результаты комбинированного лечения ПРЩЖ. Анализ основан на лечении 1156 больных ПРЩЖ. В эту группу вошли, как больные, оперированные традиционным способом, так и 92 пациента которым была

выполнена видеоассистированная тиреоидэктомия. Основным объемом оперативного вмешательства была тиреоидэктомия, Гемитиреоидэктомия была выполнена всего у 2,5% больных. Приводится количество послеоперационных осложнений, частота которых соответствует общепризнанным. Количество местных рецидивов на момент наблюдения, который не превышал 5 лет, было 29 (2,5%), причем большая часть приходится на первый год после операции. 24 (83%) из 29. С учетом того, что по данным автора, которые приводятся в таблице №7,1 стр.138 размер опухоли не превышал 3см., следует признать этот процент довольно высоким. Тем более, что если опухоль рецидивирует в первый год после операции, то это, как правило, связано с не радикальным характером операции и прежде всего обусловлено продолженным ростом опухоли. К истинным рецидивам относят опухоли, которые рецидивировали через год после оперативного вмешательства, если это не была 4 стадия заболевания. В заключении автор анализирует результаты проведенной радиойодтерапии и приходит к заключению, что результаты лечения не зависят от дозы радиоiodа в диапазоне от 30 мКи до 100 мКи. Кроме, того автор отмечает значительное количество осложнений после проведенного лечения радиоактивным йодом, всего у 65/169 (38). Причем, если сравнивать цифры, приведенные в тексте и в таблице №7.12, то они не совпадают.

Выводы работы вытекают из результатов проведенного исследования, сформулированы достаточно четко и полностью соответствуют цели и задачам исследования.

Практические рекомендации охватывают все этапы проведенного исследования и не вызывают возражений.

Результаты проведенного исследования доложены на научных конференциях, по теме диссертации опубликованы 61 работа, из них 16 в изданиях рекомендованных ВАК. Диссертация построена логично и изложена в традиционной форме, написана хорошим литературным языком и содержит достаточное количество иллюстративного материала и, несмотря на имеющиеся отдельные погрешности и опечатки, читается легко. Автореферат в полной мере отражает содержание диссертации.

При общей положительной оценке содержания диссертации, у

оппонента все же появились поводы для дискуссии и замечаний.

1. Чем Вы объясняете значительный процент рецидивов, 2,5% в первый год после операции при среднем диаметре первичной опухоли в пределах 3 см. (стадия-T2). Как правило, появление этих опухолей в первый год после операции связано с не радикально выполненной операцией и обусловлено продолженным ростом опухоли. К рецидивам относят опухоли, возникшие через год после операции.
2. Как в своей работе Вы учитывали отдаленные результаты лечения больных ПРЖЩ? По Вашим данным прогноз хирургического лечения у больных папиллярной карциномой определяются размером опухоли и не зависят от объема удаляемой ткани щитовидной железы. Несмотря на это основной операцией (97%) по Вашим данным является тиреидэктомия, хотя размеры первичной опухоли колебались от 0,8 до 3 см.
3. Какой процент повторных операций после проведения больным лечения радиоактивным йодом?
4. В таблице №7.12 указано 103 осложнения после проведения радиодтерапии, а в тексте 65 (38,5%), какой цифре верить?

Сделанные замечания лишь в небольшой степени умаляют безусловные достоинства диссертационной работы Черникова Р. А. и позволило сделать следующее заключение.

Заключение

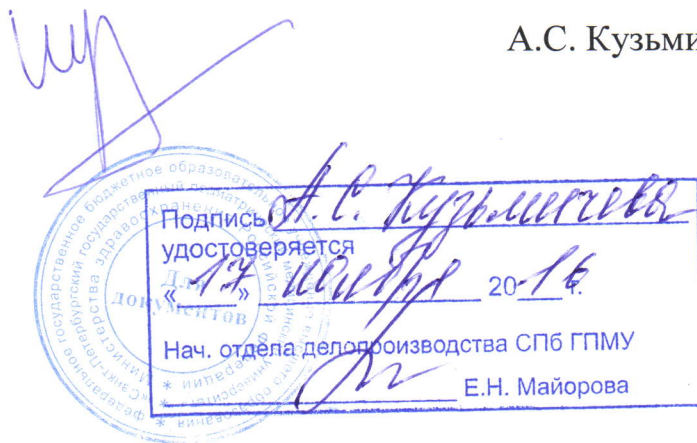
Вышеизложенное позволяет заключить, что диссертационная работа Черникова Романа Анатольевича «Диагностика, клинико-морфологические особенности и комбинированное лечение папиллярного рака щитовидной железы» является завершенной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований разработаны теоретические

положения, совокупность которых можно квалифицировать как научное достижение в клинической онкологии и хирургии. Имеется решение научной проблемы, имеющей важное социально-экономическое и хозяйственное значение, результаты выполненного исследования позволили Р.А.Черникову сформулировать и предложить систему мероприятий, улучшающих диагностику и результаты лечения больных с папиллярной карциномой щитовидной железы, что соответствует требованиям п. 9 «Положение о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ №842 от 24.09.2013 в редакции постановления Правительства РФ от 21 апреля 2016 года № 335, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук, а автор ее заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 14.01.12 – онкология и 14.01.17 – хирургия.

Официальный оппонент:

профессор кафедры госпитальной хирургии
с курсами травматологии и ВПХ
ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный
педиатрический медицинский университет»
Минздрава России, д.м.н.

А.С. Кузьмичев



ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный
педиатрический медицинский университет»
Минздрава России
194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская д. 2
Телефон: +7(812)295-06-46
e-mail: spb@gpma.ru
02.11.2016 г.