

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора кафедры онкологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Подвязникова Сергея Олеговича на диссертационную работу Черникова Романа Анатольевича «Диагностика, клиничко-морфологические особенности и комбинированное лечение папиллярного рака щитовидной железы», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 14.01.12 – онкология и 14.01.17 – хирургия

Актуальность темы диссертации

Папиллярная карцинома щитовидной железы в нашей стране встречается достаточно часто. Заболеваемость раком щитовидной железы в различных странах варьирует у женщин в пределах 0,8-9,4 случаев на 100000 населения в год и 0,6-2,6 на 100 тыс. населения среди лиц мужского пола. По темпу прироста новых случаев рак щитовидной железы занимает лидирующее место среди злокачественных опухолей головы и шеи. Поэтому диссертационное исследование Р.А.Черникова, основной целью которого является улучшение результатов лечения пациентов с папиллярным раком щитовидной железы, является актуальным. Основой успешного лечения папиллярного рака щитовидной железы является ранняя диагностики опухоли, которая начинается с выявления узла в щитовидной железе при помощи сонографии с последующей тонкоигольной аспирационной биопсией. Однако до сих пор не решен однозначно вопрос о минимальном размере пунктируемого узла, не определены характерные сонографические признаки папиллярной карциномы, позволяющие заподозрить наличие рака в узле небольшого размера и своевременно отправить пациента на тонкоигольную аспирационную биопсию. В то же время трактовка морфологами результатов цитологического исследования в настоящее время дискутируется.

Предложено введение новой так называемой «Бетездовской» классификации цитологических заключений, целесообразность которой еще предстоит оценить.

Среди специалистов нет единого мнения об объеме хирургического вмешательства при папиллярном раке щитовидной железы, а также последующей радиоiodтерапии. Существуют две точки зрения на лечебную тактику при папиллярной карциноме: от требования производить тиреоидэктомию практически при любом папиллярном раке с последующей обязательной радиоiodтерапией (специалисты Европы и США), до преимущественного выполнения органосохраняющих операций и очень осторожного подхода к радиоiodтерапии (японские ученые).

Значительные различия имеются также в оценке возможности прогнозирования клинического течения и агрессивности опухоли на основании некоторых генетических факторов, например, BRAF-мутаций, о значимости определения которых для прогноза течения заболевания мнения исследователей разнятся.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертационной работе, подтверждаются комплексным подходом к решению проблемы папиллярного рака щитовидной железы, сопоставлением полученных результатов с данными зарубежного опыта по диагностике и комбинированному лечению папиллярного рака щитовидной железы, доказательностью выводов, на основе которых построены итоговые рекомендации.

Результаты диссертационной работы доложены и широко обсуждены на международных и всероссийских научных конференциях: на конгрессах Европейской тиреологической ассоциации (Лиссабон, Португалия, 2009 г.; Италия, Пиза, 2012 г.; Нидерланды, Лейден, 2013 г.), на 13-15

Международных тиреологических конгрессах (г. Буэнос-Айрес, Аргентина, 2005 г., г. Париж, Франция, 2010 г. и г. Орландо, США, 2015 г.), на 2-м Мировом конгрессе по раку щитовидной железы (Торонто, 2013 г.), на Всероссийском конгресса "Инновационные технологии в эндокринологии" (Москва, 2014), на VIII Съезде онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии (Казань, 2014).

По теме исследования опубликована 61 научная работа, из них 16 – в журналах, рекомендованных перечнем ВАК, 8 патентов РФ.

Результаты диссертационного исследования внедрены в лечебную практику ФГБУ «Санкт-Петербургского многопрофильного центра» и могут быть использованы в практической деятельности отделений эндокринной хирургии и онкологии.

Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций

Диссертация Р.А.Черникова основана на данных исследований и результатах лечения более 40000 пациентов. Непосредственные и отдаленные результаты оперативного лечения и морфологические варианты опухоли оценены более чем у 1500 пациентов. Произведена современная репрезентативная статистическая обработка результатов исследований с использованием программных пакетов Excel 2012 и StatSoft Statistica 8.0, OpenEpi 2.0. Все это позволяет считать результаты, представленные автором вполне достоверными. В диссертации на значительном количестве материала (более 30000 пациентов) установлено отсутствие увеличения частоты встречаемости папиллярной карциномы среди узлов в щитовидной железе в Северо-Западном регионе РФ за последние годы.

Автором установлено, что «Tall-cell» вариант папиллярного рака щитовидной железы характеризуется более агрессивным ростом опухоли и более частым метастазированием в лимфатические узлы.

Диссертантом впервые определена частота BRAF-мутации у жителей Северо-Западного региона и показано отсутствие ассоциации между

наличием *BRAF*-мутации у пациента и такими клиническими признаками, определяющими тяжесть заболевания и дальнейший прогноз его течения, как инвазивность опухоли и ее метастазирование.

В данной научной работе установлено, что наиболее значимым фактором для получения хороших отдаленных результатов является размер опухоли при первичном оперативном вмешательстве, а объем хирургического вмешательства имеет меньшее значение. Срок наблюдения за пациентами при этом достигал 45 лет.

Автором убедительно доказана возможность выполнения радикального хирургического вмешательства у больных папиллярной карциномой при проведении операции с использованием видеоассистированной техники.

На основании изучения связи сонографических характеристик узлов щитовидной железы с частотой развития в них злокачественной опухоли Р.А. Черниковым была установлена необходимость выполнения ТАБ независимо от размеров узла при наличии таких сонографических признаков, как микрокальцинаты и неровность его контуров.

Диссертант проанализировал структуру и частоту специфических осложнений после оперативного лечения и радиойодтерапии, что позволяет планировать необходимую сопровождающую терапию.

Оценка содержания диссертации

Диссертация написана по традиционной схеме, состоит из введения, обзора литературы, раздела, посвященного материалам и методам исследования, раздела с описанием результатов исследования, заключения, выводов, практических рекомендаций и указателя литературы. Работа изложена на 204 стр., иллюстрирована 48 таблицами, 33 рисунками.

Во введении автором представлены все необходимые разделы. Актуальность темы исследования убедительно обоснована, цель исследования сформулирована ясно, поставленные задачи полностью ей соответствуют. Отмечены научная новизна, практическая значимость и

реализация работы. Положения, выносимые на защиту, соответствуют поставленной цели и основным задачам исследования.

В обзоре литературы, на основании анализа 322 источников, автором подробно освещены вопросы, касающиеся заболеваемости папиллярным раком щитовидной железы, гистологических подтипов, методов диагностики и комбинированного лечения. Большинство анализируемых работ отражают результаты исследований, выполненных в последние годы. Обзор написан хорошим литературным языком и достаточно полно дает представление о различных точках зрения по проблемам каждого из этих разделов и собственный взгляд на них.

Вторая глава содержит информацию о материалах и методах исследования, в ней представлена характеристика групп обследованных больных и методов, использованных при выполнении работы. В этом же разделе описаны методы статистической обработки результатов.

В двух последующих главах содержатся данные об ультразвуковой и цитологической диагностике папиллярного рака щитовидной железы. К подозрительным сонографическим признакам в отношении злокачественной природы узла автор относит гипоэхогенность, нечеткость контура узла, отсутствие ободка Хало, наличие микрокальцинатов в узле. Тонкоигольная аспирационная биопсия позволяет с высокой чувствительностью и специфичностью диагностировать папиллярный рак щитовидной железы. Результаты цитологических исследований в работе представлены в соответствии с новой, так называемой, «Бетездовской» классификацией, произведена корреляция между цитологическим и последующим гистологическим заключением.

Пятая глава рецензируемого исследования описывает клинкоморфологические особенности папиллярного рака щитовидной железы. Приводятся данные об отсутствии ассоциации между наличием BRAF-мутации у пациента и клиническими признаками агрессивности, такими как инвазивность опухоли и ее метастазирование.

Шестая глава посвящена оценке отдаленных результатов хирургического лечения пациентов с папиллярным раком щитовидной железы. Проведенный автором анализ отдаленных результатов хирургического лечения папиллярного рака в сроки 15-45 лет после выполнения оперативного вмешательства показал, что заболевание имеет более благоприятное течение, чем другие виды злокачественных опухолей, и хирургическое вмешательство позволяет добиться хороших результатов у подавляющего большинства пациентов независимо от объема операции. Скорректированная выживаемость пациентов в течение 30 лет после оперативного вмешательства по поводу папиллярного рака составила 88,3%.

В заключительной главе диссертант анализирует послеоперационные осложнения у пациентов с папиллярным раком и результаты комбинированного лечения пациентов. Автор предлагает использовать видеоассистированную технику для удаления щитовидной железы с опухолью небольшого размера, доказывая ее радикальность и безопасность.

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.

Учитывая масштабность научного исследования, его достоверность, данную диссертационную работу можно квалифицировать как решение важной клинической проблемы, имеющей большое значение как для науки, так и для практического здравоохранения.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Автореферат полностью отражает основные положения диссертационной работы. Текст диссертации и автореферата написаны грамотным научным языком, выводы обоснованы, положения, выносимые на

защиту, аргументированы и доказаны.

Замечания

Принципиальных замечаний по диссертации и автореферату нет, они в основном носят стилистический характер и не умаляют достоинств работы. В рамках обсуждения хотелось бы получить ответ на следующие вопросы:

1. В литературе описаны случаи развития анапластического рака в папиллярном раке щитовидной железы, как полагают, из-за дедифференцировки опухолевых клеток. Встречались ли такие случаи в материале автора?
2. Каково личное мнение автора в отношении возможности выделения группы пациентов с папиллярной микрокарциномой для наблюдения за течением у них заболевания, как предлагают японские исследователи, без выполнения операции?

Заключение

Все вышеизложенное позволяет заключить, что диссертационная работа Черникова Романа Анатольевича «Диагностика, клинкоморфологические 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. Работа содержит 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:

Доктор медицинских наук, профессор,
профессор кафедры онкологии
ФГБОУ ДПО «Российская медицинская
академия последипломного
образования» Минздрава России

С.О. Подвязников

Подпись д.м.н., профессора С.О. Подвязникова удостоверяю.

Ученый секретарь

ФГБОУ ДПО РМАПО
Минздрава России



Л.М. Савченко

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
дополнительного профессионального образования «Российская медицинская
академия последипломного образования» Министерства здравоохранения
Российской Федерации
125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1
Тел. +7 (499) 252-21-04
Факс: +7 (499) 254-98-05
E-mail: rmapo@rmapo.ru

9 ноября 2016 года