

РЕЦЕНЗІЯ

кандидата медичних наук, доцента кафедри патологічної анатомії

Сумського державного університету Сікори Владислава

Володимировича

на дисертаційну роботу

здобувача ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона

здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина» Курочкина Андрія

Вікторовича

на тему: «Обґрунтування об'єму лімфодисекції у хворих на

диференційовані форми раку щитоподібної залози»

Актуальність теми дисертації.

У світовій онкології через високу актуальність даної проблеми спостерігається бурхливий прогрес пошук, створення та імплементації по нових, все більш ефективних діагностично-лікувальних критеріїв. Так, щороку спостерігається поступове зростання кількості виявлених випадків раку щитоподібної залози. Онкологія даної локалізації є комплексною проблемою, але найбільш вагомим фактором ризику вважається вплив іонізуючого випромінювання. В Україні дане злоякісне новоутворення асоціюється з аварією на Чорнобильській атомній електростанції. Саме тому в нашій країні, починаючи з 1986 року, проводилося багато перспективних досліджень, присвячених доброякісним та злоякісним пухлинам щитоподібної залози. При цьому, дана трагедія спричинила підвищення радіоактивного фону і у країнах Європи, що відобразилось у високій актуальності діагностики та лікування раку щитоподібної залози у багатьох країнах. У той же час, аварія на атомній станції міста Фукусіма також мала свої наслідки та спричинила підвищення рівня захворюваності на рак щитоподібної залози в азіатському регіоні.

Відомо, що дана патологія часто вражає осіб молодого віку, особливо жінок. Не зважаючи на низький рівень смертності, хірургічне лікування та замісна гормональна терапія потребують додаткових економічних витрат та

погіршують якість життя. На сьогодні існує кілька провідних керівництв для менеджменту раку щитоподібної залози, таких як NCCN (Національна розширена онкологічна мережа), ESMO (Європейське товариство клінічної онкології), JSTS (Японське товариство хірургії щитоподібної залози) та JAES (Японське товариство ендокринних хірургів). Проте, позиції цих керівництв щодо об'єму лімфатичної дисекції у пацієнтів дещо відрізняються.

Чітко доведено, що у хворих із пухлинами однієї і тієї ж локалізації результати лікування можуть значно відрізнятися. У практичній онкології після хірургічного лікування пацієнтів з раком щитоподібної залози, у одних спостерігається одужання, а у інших настає прогресування, ускладнення або рецидивування пухлини. Тому важливим і актуальним на сьогоднішній день є чітка ідентифікація пухлини, її специфічного фенотипу, шляхів метастазування та поширення як на передопераційному етапі, так і під час оперативного втручання та після, що несе важливу діагностичну і прогностичну інформацію. Це допоможе більш диференційовано підійти до персоналізації тактики лікування.

Тому перед автором була поставлена цілком конкретна мета – обґрунтування об'єму лімфодисекції у хворих з диференційованими формами раку щитоподібної залози.

Дисертаційна робота Курочкіна А.В. виконана згідно з планом наукових досліджень кафедри онкології та радіології Науково-навчального Медичного інституту Сумського державного університету та за фінансової підтримки гранту Міністерства освіти і науки України № 0112U100471 «Стан мінералізованих тканин при застосуванні нових композитів з наночастинками Ag + та Cu 2+». Відповідно до теми проекту виконано розділ дослідження про біомінералізацію лімфатичних вузлів у пацієнтів з раком щитоподібної залози.

Біоетична експертиза дисертаційного дослідження.

Дисертаційне дослідження «Обґрунтування об'єму лімфодисекції у хворих з диференційованими формами раку щитоподібної залози», яке

виконане аспірантом кафедри онкології та радіології Сумського державного університету Курочкіним Андрієм Вікторовичем, було схвалене комісією з питань дотримання біоетики при проведенні експериментальних та клінічних досліджень Медичного інституту СумДУ (протокол № 4/2, 08.04.16). Усі дослідження виконані згідно з 59-ою Гельсінською декларацією Генеральною Асамблеєю Всесвітньої медичної асоціації (6-те видання, перегляд 2008 р., Сеул) та Загальною декларацією біоетики та прав людини (2006 р.).

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

Основна частина досліджень була виконана на базі Комунального некомерційного підприємства Сумської обласної ради Сумський обласний клінічний онкологічний центр. Дослідження процесів біомінералізації в лімфатичних вузлах відбувалося в україно-шведському дослідницькому центрі SUMEYA та Центрі колективного користування науковим обладнанням «Лабораторія матеріалознавства геліоенергетичних, сенсорних та наноелектронних систем» СумДУ.

Достовірність результатів досліджень підтверджується використанням комплексу сучасних методів досліджень таких як:

1. Ультразвукове дослідження щитоподібної залози та усіх зон шиї з доплерографією.
2. Тонкоголкава пункційна аспіраційна біопсія з подальшим проведенням цитологічного дослідження та фарбуванням зразків пухлин щитоподібної залози по Мею-Гюнвальду-Гімзе.
3. Хірургічний метод: виконання тиреоїдектомії, центральної та бічної шийної дисекції.
4. Макроскопічний метод: візуальне вивчення стану пухлин щитоподібної залози та регіонарних лімфатичних вузлів з використанням толуїдинового синього.

5. Гістологічний метод із забарвленням тканини щитоподібної залози та регіонарних лімфатичних вузлів гематоксилін-еозином.
6. Імуногістохімічний метод: застосування антитіл до тиреоглобуліну (Tg) та остеопонтину.
7. Гістохімічний метод: забарвлення препаратів лімфатичних вузлів щитоподібної залози за фон Коссом.
8. Скануюча електронна мікроскопія (SEM) з енергодисперсійною рентгенівською спектроскопією (EDS) для дослідження кальцифікатів за елементним та структурно-фазовим складом.
9. Рентгенівська дифракція біокальцинатів.
10. Трансмісійна електронна мікроскопія.
11. Статистичні методи дослідження.

Дисертаційне дослідження Курочкина Андрія Вікторовича виконано на високому методичному рівні з використанням комплексу сучасних методів дослідження та протоколів лікування. Основні наукові положення, підхід до дослідження, висновки та практичні рекомендації, сформульовані в дисертації, логічно впливають з одержаних результатів, і є достатньо обґрунтованими. Вони відповідають поставленій меті і завданням дослідження.

Наукова новизна результатів дослідження.

1. Вперше було оцінено ефективність застосування 1% розчину толуїдинового синього у якості блакитного барвника для біопсії сторожових лімфатичних вузлів у пацієнтів з раком щитоподібної залози. До цього даний блакитний барвник не використовувався для проведення даної процедури у людей. Встановлені базові характеристики толуїдинового синього, такі як показник виявлення, чутливість, специфічність, позитивне прогностичне значення та негативне прогностичне значення, частоту хибно негативних та хибно позитивних результатів під час його використання.

2. Досліджені особливості метастазування в регіонарні лімфатичні вузли в залежності від локалізації первинної пухлини, поширеність «стрибаючих» метастазів.

3. Розроблений алгоритм визначення об'єму лімфатичної дисекції, спираючись на результати біопсії сторожових лімфатичних вузлів та дані про локалізацію первинної пухлини.

4. Проаналізована частота розвитку ускладнень після виконання різних за об'ємом оперативних втручань. Вперше були досліджені процеси патологічної біомінералізації в лімфатичних вузлах пацієнтів з раком щитоподібної залози, а також елементний та структурно-фазовий склад кальцифікатів.

Практичне значення отриманих результатів.

Дослідження особливостей регіонарного метастазування, поширеності «стрибаючих» метастазів та визначення залежності процесу метастазування від локалізації первинної пухлини дозволили дисертанту розробити діагностичний алгоритм для визначення об'єму лімфатичної дисекції у пацієнтів, а також розробити наступні практичні рекомендації:

1. Для виконання біопсії сторожових лімфатичних вузлів запропоновано застосовувати 1% розчин толуїдинового синього, що зарекомендував себе як високоефективна контрастна речовина.

2. На підставі отриманих у дослідженні даних було запропоновано визначати об'єм лімфатичної дисекції на підставі результатів біопсії сторожових лімфатичних вузлів та локалізації первинної пухлини:

а) якщо за даними біопсії сторожових лімфатичних вузлів центральний лімфатичний колектор не уражений метастатичним процесом, то рекомендується виконання лише лобектомії або тотальної тиреоїдектомії;

б) якщо за даними біопсії сторожових лімфатичних вузлів виявляються метастази в центральному лімфатичному колекторі, а первинні пухлина локалізована в ділянці верхньої третини частки залози, то рекомендовано

виконання центральної та бічної шийної дисекції;

в) якщо за даними біопсії сторожових лімфатичних вузлів виявляються метастази в центральному лімфатичному колекторі, а первинні пухлина локалізована в ділянці середньої третини частки залози, то рекомендовано виконання центральної шийної дисекції. Виконання бічної шийної дисекції показано у випадку наявності додаткових факторів ризику;

г) якщо за даними біопсії СЛВ виявляються метастази в центральному лімфатичному колекторі, а первинні пухлина локалізована в ділянці нижньої третини частки залози або перешийку, то рекомендовано виконання центральної шийної дисекції.

3. У разі виявлення патологічної біомінералізації у вигляді псамомних тілець під час проведення гістологічного дослідження сторожових лімфатичних вузлів рекомендується трактувати дану подію як метастатичне ураження.

4. Для досягнення високої чутливості та специфічності в оцінці метастазів у шийні лімфатичні вузли доцільним є впровадження в діагностичний процес вискоелективних візуалізаційних методик, а також проведення біопсії сторожового лімфатичного вузла з використанням блакитного барвника під час оперативного втручання. Не рекомендуємо спиратися лише на дані УЗД під час оцінювання статусу лімфатичного колектору.

Матеріали дисертаційного дослідження впроваджені в навчальний процес на кафедрах онкології, променевої діагностики і терапії Тернопільського національного медичного університету ім. І. Я. Горбачевського, онкології та радіології Буковинського державного медичного університету, онкології та радіології Науково-навчального Медичного інституту Сумського державного університету, онкології Харківського національного медичного університету. Результати дослідження використовують у лікувальній та діагностичній роботі Сумського обласного клінічного онкологічного центру.

Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях, персональний внесок здобувача.

Результати дисертаційної роботи опубліковано у 9 працях, а саме: 4 статті, з яких 3 – у наукових фахових виданнях України, 1 – у закордонному журналі, що індексується наукометричною базою Scopus (Q3), 1 – розділ монографії у закордонному виданні, 4 – матеріали і тези конференцій.

Сукупність усіх публікацій відображає викладені в дисертації результати дослідження, що відповідає вимогам п. 8, 9 вимог до присудження ступеня доктора філософії «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 січня 2022 р. № 44 (зі змінами).

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Moskalenko Y, Kurochkin A, Vynnychenko I, Kravets O, Piddubnyi A, Moskalenko R et al. Toluidine blue for the detection of sentinel lymph nodes in patients with thyroid cancer. *Contemporary Oncology/Współczesna Onkologia* (Scopus). 2022;26(4):259-267. doi:10.5114/wo.2022.124585.

2. Kurochkin A, Moskalenko R. Diagnostic value of lymph node calcification in thyroid cancer. *Theoretical and practical aspects of the development of modern scientific research: monograph* / ed. Anita Jankovska. Riga : Izdevniecība "Baltija Publishing", 2022. P. 194–212. doi: 10.30525/978-9934-26-195-4-23

3. Kurochkin A, Moskalenko Yu. Analysis of thyroid cancer incidence and mortality trends among the residents of the Sumy region. *EUMJ*. 2022;10(4):322-332 doi: 10.21272/eumj.2022;10(4):322-332

Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації:

4. Курочкін А.В., Москаленко Ю.В. Бібліометричний аналіз наукової літератури про біопсію сторожових лімфатичних вузлів у хворих на рак щитоподібної залози. Буковинський медичний вісник. 2022;26(3):84–90 doi: 10.24061/2413–0737.XXVI.3.103.2022.14

5. Kurochkin AV, Moskalenko YuV, Moskalenko RA. Detection of sentinel lymph nodes in patients with thyroid cancer with the use of toluidine blue. EUMJ.2021;9(4):401-409. doi: [https://doi.org/10.21272/eumj.2021;9\(4\):401-409](https://doi.org/10.21272/eumj.2021;9(4):401-409).

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації :

6. Курочкін А. В., Винниченко І.О., Винниченко О.І. Інтраопераційне контрастування регіонарного лімфоколектора у пацієнтів з диференційованим раком щитовидної залози (сT1-4 N0 M0). У: Матеріали з'їзду: XIV з'їзд онкологів та радіологів України; 30 вересня–2 жовтня 2021; Київ. Національний інститут раку; 2021. с. 57–58.

7. Kurochkin A. V. Morbidity and mortality of thyroid cancer in Sumy region (Ukraine). Modern aspects of modernization of science: status, problems, development trends; Materials of the 25th International Scientific and Practical Conference; October 7, 2022; Riga (Latvia) remotely; 2022. p. 102–105.

8. Kurochkin A. V., Moskalenko Y. V., Moskalenko R. A. Pathological calcification in the lymph nodes of patients with thyroid cancer. Modern aspects of modernization of science: status, problems, development trends; Materials of the 29th International Scientific and Practical Conference; February 7, 2023; Teplice (Czech Republic), remotely; 2023. p. 436–440.

9. Kurochkin A.V., Vynnychenko I.O. Lymph nodes dissection in patients with highly differentiated thyroid cancer. Modern research in world science. Proceedings of the 11th International scientific and practical conference. SPC “Sci-conf.com.ua”. Lviv, Ukraine. 29-31 January 2023. Pp. 110-114. URL: <https://sci-conf.com.ua/xi-mizhnarodna-naukovo-praktichna->

Апробація одержаних результатів.

Основні положення дисертаційної роботи оприлюднені на: XIV-му з'їзді онкологів та радіологів України (м. Київ, Україна, 30 вересня–02 жовтня 2021), XXV-ій Міжнародній науково–практичній конференції Університету Латвії (м. Рига, Латвія, 07 жовтня 2022), XXIX-ій Міжнародній науково–практичній конференції (м. Теплице, Чехія, 07 лютого 2023), XI-ій Міжнародній науково–практичній конференції (м. Львів, Україна, 29-31 січня 2023). Дисертаційну роботу заслухано на кафедральному семінарі Науково–навчального Медичного інституту Сумського державного університету 03 березня 2023 року (протокол № 11).

Оцінка мови та стилю дисертації. Дані про відсутність текстових запозичень та порушень академічної доброчесності.

Матеріали дисертації викладено українською мовою, послідовно за формально-логічною структурою з дотриманням наукового стилю написання. Матеріали ілюстровані рисунками і таблицями.

За результатами перевірки та аналізу матеріалів дисертації не було виявлено ознак академічного плагіату, автоплагіату, фальсифікації (протокол перевірки роботи на плагіат системою StrikePlagiatism Sumy State University від 06.03.2023р.). Запозичення, виявлені у роботі, оформлені коректно, і не мають ознак плагіату. Подані до захисту наукові досягнення є власним напрацюванням аспіранта Курочкина Андрія Вікторовича.

Зауваження та рекомендації:

Принципових недоліків щодо змісту, структури, обсягу, оформлення, науково-практичного значення та висновків, представлена робота не має, проте є окремі зауваження:

1. Текст дисертації містить поодинокі граматичні та технічні помилки тощо. Деякі речення потребують стилістичної корекції.

2. У списку літератури подинко зустрічаються застарілі джерела (більше 15 років) та помилки в оформленні джерел.

Загалом зазначені зауваження не мають принципового значення та мають лише редакційний характер, тому не впливають на науковий рівень та практичну цінність даної дисертаційної роботи.

Запитання:

У процесі рецензування дисертаційної роботи виникли наступні запитання для дискусії:

1. Результати Вашої роботи демонструють різницю в об'ємі лімфатичної дисекції та тиреоїдектомії на підставі результатів біопсії лімфатичних вузлів та даних про локалізацію первинної пухлини. На Вашу думку, яке розташування первинної пухлини з метастазами в центральному лімфатичному колекторі має найкраще прогностичне значення та найменший шанс рецидиву?

2. Який на вашу думку механізм переважання частоти «стрибаючих» метастазів пухлини верхньої третини частки залози в порівнянні з пухлинами інших локалізацій?

3. На Вашу думку чи впливає наявність патологічної біомінералізації у вигляді псамомних тілець у лімфатичних вузлах на перебіг захворювання та його післяопераційні прогнози?

Зроблені зауваження не мають принципового характеру та не знижують наукової цінності виконаної автором роботи.

Відповідність спеціальності.

Дисертаційна робота Курочкина А.В. за змістом завдань та методів дослідження, які розв'язують конкретні наукові завдання, отриманими

результатами, практичною та теоретичною значимістю відповідають спеціальності 222 «Медицина» галузі знань 22 «Охорона здоров'я».

Загальний висновок.

Дисертаційна робота Курочкина Андрія Вікторовича на тему: «Обґрунтування об'єму лімфодисекції у хворих на диференційовані форми раку щитоподібної залози» є завершеною науковою практикою, що стосується актуальності проблем, методичних підходів, обсягу, обґрунтованості аналізу та інтерпретації отриманих даних, повного викладу принципів наукових положень. , науково-теоретичним та практичним значенням повністю відповідає вимогам Постанови Кабінету Міністрів України № 44 від 12 січня 2022 р. (зі змінами) «Порядок присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої загальної ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії», а дисертант, за підсумками виконання у повному обсязі освітньої складової освітньої наукової програми та індивідуального плану наукової роботи, заслуговує присудження ступеня доктора філософії. філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

Офіційний рецензент:

Доцент кафедри патологічної анатомії
Сумського державного університету,
к.мед.н., доцент

В.В. Сікора

