

**Отзыв официального оппонента
заведующего кафедры онкологии с курсом повышения
квалификации и переподготовки учреждения образования
«Белорусский государственный медицинский университет», кандидата
медицинских наук, доцента А.Г. Жуковца**

на диссертационную работу Алоева Бехзоджона Бахромжон Оглы
«Повышение качества диагностики и лечения мужчин с герминогенными
злокачественными новообразованиями яичка», представленную на соискание
ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 –
онкология (медицинские науки)

**Соответствие диссертации специальности и отрасли науки, по которым
она представлена к защите**

Представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, диссертационная работа Алоева Бехзоджона Бахромжон Оглы «Повышения качества диагностики и лечения мужчин с герминогенными злокачественными новообразованиями яичка» соответствует отрасли медицинские науки и специальности 14.01.12 – онкология. Тема исследования соответствует приоритетным направлениям научно-технической и инновационной деятельности на 2021-2025 гг., утвержденным Указом Президента Республики Беларусь от 07 мая 2020 г. № 156 (пункт 2. Биологические, медицинские, фармацевтические и химические технологии и производства: диагностика, медицинская профилактика и лечение инфекционных, включая вирусной этиологии, и неинфекционных заболеваний, экспертиза качества медицинской помощи).

Актуальность темы диссертации

Доля злокачественных новообразований яичка в структуре общей онкологической заболеваемости среди лиц мужского пола составляет от 1 до 1,5%. Несмотря на относительную редкость этой патологии, повышение

качества диагностики и лечения рака яичка, представляет собой актуальную проблему для онкологии, так как опухоль в основном развивается в молодом возрасте. В Республике Беларусь наблюдается рост заболеваемости этой патологией, при этом эпидемиологические особенности герминогенных злокачественных новообразований яичка остаются недостаточно изученными как на территории нашей страны, так и в сравнительном аспекте.

Современные методы диагностики и лечения герминогенных опухолей яичка хорошо разработаны и в настоящее время эти новообразования яичка стали моделью курабельной злокачественной опухоли. Терапевтические схемы включают сложные комбинации хирургических вмешательств и цитотоксической химиотерапии. По литературным данным эффективность лечения пациентов варьирует в достаточно широких пределах в зависимости от распространённости опухолевого процесса и особенностей клинического течения. Тем менее, выбор оптимальной программы лечения бывает затруднен при ранних стадиях заболевания, когда излечение возможно при минимальном лечебном вмешательстве, и пациенты имеют реальный риск быть «перелеченными». Напротив, лечение пациентов с распространенным процессом, рецидивом или рефрактерным новообразованием также представляет определенные сложности, и эти пациенты не всегда получают медицинскую помощь в оптимальном объеме.

На это указывает и ряд исследований в которых отмечается прямая зависимость долгосрочной выживаемости пациентов с распространенными герминогенными опухолями от квалификации врачей, лечивших их. Кроме того, имеются сведения о высокой частоте отклонений от стандартов лечения, что связано с редкостью заболевания, ограниченным опытом его лечения у многих специалистов и сложностью клинических протоколов.

Для решения этих проблем необходимо не только сосредоточить пациентов в специализированных центрах и повысить квалификацию врачей, но и разработать программы, направленные на улучшение качества диагностики и лечения данной патологии. В последние годы начали

формироваться подобные инициативы, однако хорошие модели повышения качества пока ещё не разработаны. С учетом всего вышеизложенного исследование, выполненное Алоевым Б.Б., является актуальным как с научной точки зрения, так и для повседневной клинической практики.

Степень новизны результатов, полученных в диссертации, и научных положений, выносимых на защиту

Научная новизна выполненной диссертационной работы не вызывает сомнений. На основании проведённых исследований автором были сформулированы научные положения, отражающие новизну полученных данных.

Соискателем впервые проведен анализ эпидемиологической ситуации по раку яичка на популяционном уровне в Республике Беларусь. Показано, что в нашей стране наблюдается рост стандартизованной заболеваемости раком яичка с среднегодовым приростом 2,6% с снижением смертности на 3,0% в год. Однако, несмотря на увеличение 5-летней выживаемости с 58,8% (1990–1998 гг.) до 86,7% (2008–2015 гг.), уровень относительной выживаемости (79,2%) остаётся ниже средневропейского (88,6%) и североамериканского (93,0%), что подтверждает необходимость внедрения программ по улучшению качества диагностики и лечения.

В ходе исследования оценена распространённость и предикторы отклонений от стандартов лечения рака яичка в отечественной клинической практике, которые показали наличие нарушений стандартов у 57% пациентов. Установлено, что в 42% случаев имело место избыточное и в 19% наблюдений недостаточное лечение, связанное в 11% случаев с неудалением остаточных образований. Основные предикторы отклонений от стандартов лечения связаны с распространёнными стадиями заболевания и несеминомным типом опухоли.

Также установлено, что недостаточное лечение статистически и клинически значимо увеличивает риск прогрессирования и смерти пациентов

(отношение рисков (ОР) 2,41–2,88 и 2,10–4,60 соответственно), особенно при неполном проведении курсов химиотерапии и отказе от хирургического удаления остаточных образований.

Определены основные целевые индикаторы качества лечения, которые позволили выявить критические аспекты ведения пациентов с герминогенными опухолями яичка и разработать программу по улучшению качества, которая привела к росту общей и специфической выживаемости, особенно у пациентов с III стадией заболевания, где 3-летняя общая выживаемость увеличилась с 76,3% до 93,4% ($p=0,037$), а у мужчин старше 32 лет — с 88,7% до 96,2% ($p=0,036$).

Обоснованность и достоверность выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Исследование, проведённое Алоевым Б.Б., основано на анализе результатов эпидемиологического мониторинга герминогенных злокачественных новообразований яичка в Республике Беларусь за период с 1990 по 2015 годы по данным Белорусского канцер-регистра (2475 пациентов). Задачи исследования, сформулированные автором, соответствуют поставленной цели. Все положения, выводы и практические рекомендации, сформулированные в диссертации, научно обоснованы.

Методология диссертационного исследования соответствует поставленным задачам, все расчеты проводились современными методами статистического анализа. Факторы риска нарушения стандартов лечения и отдельных компонентов изучались с использованием таблиц сопряженности и критерия хи-квадрат, для четырехпольных таблиц использовался критерий хи-квадрат с поправкой на непрерывность. Статистически значимые факторы впоследствии включались в мультивариантный логистический регрессионный анализ для оценки независимых факторов, ассоциированных с нарушением стандартов лечения, с расчётами показателя ОШ и его 95% ДИ. Графики выживаемости построены по методу Каплана-Мейера с оценкой

статистической значимости различий с использованием критериев log-rank и хи-квадрат. При анализе ассоциации значимых факторов прогноза, выявленных при моновариантном анализе, с риском прогрессирования, смерти от рака или смерти от любых причин применен мультивариантный анализ. За статистически значимый уровень различий принималось $p < 0,05$.

Статистические расчеты проводились с использованием программы IBM SPSS Statistics for Windows, (V.23.0. Armonk, NY: IBM Corp.).

Достоверность результатов не вызывает сомнений, обусловлена достаточным количеством наблюдений, дизайном и использованием адекватных методов исследования.

**Научная, практическая, экономическая и социальная значимость
результатов диссертации с указанием рекомендаций по их
использованию**

Исследование выполнено в рамках научной темы «Разработка и внедрение методов лечения детей и молодых взрослых до 30 лет с герминогенными опухолями яичка группы высокого риска и рецидивами» (I кв. 2020 г. – IV кв. 2027 г., номер государственной регистрации 20201456) Государственной научно-технической программы «Научно-техническое обеспечение качества и доступности медицинских услуг», подпрограммы «Злокачественные опухоли».

Ценность работы заключается в решении актуальной задачи повышения выживаемости пациентов с герминогенными опухолями яичка посредством комплекса организационных и медицинских мероприятий, направленных на снижение риска рецидивов и предотвратимой смертности. В ходе исследования получены новые данные об эпидемиологии заболевания в Республике Беларусь, выявлены частота и факторы риска отклонений от стандартов диагностики и лечения, а также их влияние на показатели выживаемости. Впервые разработаны научно обоснованные индикаторы качества диагностики и терапии, позволившие объективно оценить

эффективность внедрения программы повышения качества медицинской помощи при данной патологии.

Практическая значимость исследования определяется улучшением показателей выживаемости пациентов благодаря внедрению объективных критериев контроля качества и реализации программы оптимизации диагностики и лечения. Так, внедрение программы контроля качества привело к значительному улучшению общей выживаемости: у больных с III стадией она увеличилась с 76,3% до 93,4%.

Социальная и экономическая значимость работы выражается в увеличении продолжительности жизни мужчин трудоспособного возраста, что способствует снижению демографических и экономических потерь для общества и системы здравоохранения.

Результаты диссертационного исследования положены в основу утверждённой 08.12.2021 г. Министерством здравоохранения Республики Беларусь инструкции по применению № 066-0621 «Алгоритм диагностики герминогенных злокачественных новообразований яичка».

Таким образом научная, практическая, экономическая и социальная значимость выполненной диссертационной работы не вызывают сомнений.

Опубликованность результатов диссертации в научной печати

По теме диссертации опубликовано 14 научных работ, включая 3 статьи в рецензируемых журналах, 10 тезисов докладов на научных конференциях и 1 инструкция по применению, утверждённая Министерством здравоохранения Республики Беларусь. В общей сложности имеется 3 публикации, соответствующие пункту 19 Положения о присуждении учёных степеней и присвоении учёных званий. Результаты работы обсуждены на международных и республиканских научных форумах. Таким образом, выносимые на защиту положения и выводы диссертации достаточно апробированы и подтверждены публикациями. Общий объем публикаций 2,3 авторских листа.

Соответствие оформления диссертации требованиям ВАК

Диссертационная работа Алоева Б.Б. «Повышение качества диагностики и лечения мужчин с герминогенными злокачественными новообразованиями яичка» оформлена в соответствии с п. 20, 21 Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий (Указ Президента Республики Беларусь от 17.11.2004 г. № 560) и Инструкцией о порядке оформления диссертации, диссертации в виде научного доклада, автореферата диссертации и публикаций по теме (постановление ВАК Республики Беларусь № 5 от 22.08.2022 г.).

Рукопись диссертации изложена на русском языке, на 90 страницах и состоит из введения, общей характеристики работы, 5 глав, заключения, библиографического списка, включающего 106 литературных источников, 14 собственных публикаций соискателя и 2 приложения.

Во введении обоснована актуальность темы, цель и задачи исследования.

Аналитический обзор научных публикаций посвящен изучению основных показателей онкологической статистики, современных подходов к диагностике и лечению пациентов со злокачественными опухолями яичка.

Первая глава представляет собой аналитический обзор эпидемиологии рака яичка, показателей заболеваемости и смертности и факторов, влияющих на результаты лечения. Во второй главе представлена информация об основных тенденциях заболеваемости, смертности и относительной выживаемости пациентов с раком яичка в Республике Беларусь. Зафиксирован рост стандартизованной заболеваемости раком яичка в Республике Беларусь с 1,2 на 100 000 мужского населения в 1990 году до 2,3 в 2015 году, а также увеличение 5-летней выживаемости с 58,8% до 86,7%. Автором отмечено, что уровень относительной выживаемости (79,2%) в нашей стране остаётся ниже среднеевропейского (88,6%) и американского (93,0%), что подчеркивает необходимость разработки программ по улучшению диагностики и лечения.

В третьей главе представлен анализ распространённости и последствий применения нестандартных методов лечения у пациентов с герминогенным

раком яичка. Исследование, включающее 253 пациента, показало высокую частоту нарушений стандартов терапии этой патологии (57%). Доказано, что недостаточное лечение, включая неполное количество курсов химиотерапии и отсутствие оперативных вмешательств по поводу остаточных новообразований, связано с высоким риском прогрессирования рака и смерти от любых причин.

В четвёртой главе представлена программа, направленная на повышение эффективности диагностики и лечения пациентов с злокачественными новообразованиями яичка с использованием разработанных индикаторов качества.

В пятой главе проведено сравнение проспективной и ретроспективной групп пациентов с герминогенными опухолями яичка. При диагностике и лечении пациентов проспективной группы использована разработанная программа повышения качества диагностики и лечения. Установлено увеличение частоты диагностики I стадии и снижение доли II–III стадий в проспективной группе. Показатели трёхлетней общей и скорректированной выживаемости оказались статистически значимо выше по сравнению с группой исторического контроля.

Каждая глава завершается краткими выводами, где в сжатой форме обобщён изложенный материал. Корректно сформулировано и обосновано заключение, которое представлено в виде выводов и рекомендаций по практическому использованию результатов, полученных в исследовании.

Оформление автореферата соответствует действующим требованиям ВАК, в нем отражены основные положения, полученные результаты и выводы, которые полностью соответствуют содержанию работы. Принципиальных замечаний по диссертации и автореферату нет.

В ходе анализа выполненной диссертационной работы возникли вопросы дискуссионного характера:

1. Почему в индикаторы качества диагностики и лечения не включали показатели качества жизни пациентов, учитывая молодой их возраст;

2. Чем обусловлен более высокий риск нарушений стандартов лечения в группе исторического контроля;
3. Какова роль лучевой терапии при лечении герминогенного рака яичка.

Соответствие научной квалификации соискателя ученой степени, на которую он претендует

Диссертация Алоева Бехзоджона Бахромжона Оглы является квалификационным самостоятельно выполненным научным трудом. Автором выполнен аналитический обзор отечественной и зарубежной литературы по теме диссертационного исследования, проведен патентный поиск.

Личный вклад диссертанта заключался в обосновании темы исследования, определении цели и задач, применении метода и способов решения поставленных задач, организации исследования, формулировке выводов, оформлении кандидатской диссертации, подготовке публикаций самостоятельно и в соавторстве. Соискателем была выполнена статистическая и графическая обработка полученных данных, интерпретированы и теоретически обобщены результаты исследования и написаны все разделы работы.

Анализ материалов, представленных в работе, свидетельствует о том, что в своей отрасли и области знаний диссертант является специалистом высокой квалификации, способен вести грамотно и самостоятельно научную работу.

Таким образом, научная квалификация Алоева Бехзоджона Бахромжон Оглы полностью соответствует ученой степени кандидата медицинских наук, на которую он претендует, что подтверждается достаточным количеством научных публикаций по теме диссертации и докладов на научных форумах, внедрением в практическое здравоохранение, высоким качеством проведенной работы.

Заключение

Диссертационная работа Алоева Бехзоджона Бахромжон Оглы «Повышение качества диагностики и лечения мужчин с герминогенными злокачественными новообразованиями яичка» представленная на соискание

ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология, является законченным, самостоятельно выполненным квалификационным научным исследованием

В диссертация решена актуальная задача современной онкологии – повышение качества диагностики и лечения пациентов с герминогенными злокачественными новообразованиями яичка. По содержанию полученных новых результатов, актуальности и научно-практической значимости объема проведенных исследований, а также обоснованности выводов и научных положений диссертация соответствует требованиям пунктов 20 и 21 «Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий».

Ученая степень кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология может быть присуждена Алоеву Бехзоджону Бахромжон Оглы за:

1. Установление и динамическую оценку показателей заболеваемости и смертности от герминогенных злокачественных новообразований яичка в Республике Беларусь за период 1990–2015 гг.;
2. Определение предикторов снижения эффективности терапии герминогенного рака яичка;
3. Разработку комплекса индикаторов качества и проведение оценки эффективности внедрения программы контроля диагностики и лечения герминогенных опухолей яичка.
4. Обоснование направлений повышения эффективности диагностики и лечения злокачественных новообразований яичка в условиях отечественного здравоохранения.

Официальный оппонент:
заведующий кафедры онкологии с
курсом повышения квалификации и
переподготовки УО «Белорусский
государственный медицинский университет»
кандидат медицинских наук, доцент



А.Г. Жуковец