

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОПОНЕНТА

доктора медицинских наук, заведующего отделением опухолей головы и шеи Научно-исследовательского института онкологии – филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» Кульбакина Дениса Евгеньевича, на диссертационную работу Закировой Альбины Азатовны на тему: «Иннервированные микрохирургические аутотрансплантаты при реконструкции органов и тканей полости рта у онкологических больных», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям: 3.1.6. Онкология, лучевая терапия и 3.1.16. Пластическая хирургия.

Актуальность избранной темы

Ежегодно в мире регистрируется около 500000 новых случаев злокачественных новообразований (ЗНО) полости рта. Не смотря на то, что в общей структуре онкологических заболеваний данная патология составляет около 20%, опухоли полости рта наибольшей степени влияют на качество жизни пациентов. Чаще всего, в 75-90%, этиологическим фактором служит плоскоклеточный рак, характеризующийся агрессивным течением и быстрой прогрессией заболевания. Также неблагоприятным фактором для лечения больных с опухолями головы и шеи служит то, что первичная диагностика в 60-70% осуществляется уже при местно-распространенной III-IV стадии опухолевого процесса, при этом более 60% больных имеют регионарные метастазы.

Прогрессивное развитие комбинированного подхода с использованием химиотерапии, лучевой терапии и хирургического лечения позволило улучшить прогнозы выживаемости пациентов с ЗНО полости рта, однако хирургическому этапу, по-прежнему, отводится доминирующая роль. Проведение радикального

оперативного лечения на поздних стадиях сопровождается выраженным нарушением жизненно-важных функций, таких как речь, жевание и глотание. Реконструкция комбинированных послеоперационных дефектов области головы и шеи имеет ряд трудностей, связанных с дефицитом тканей, низким регенераторным потенциалом, связанным с предшествующим лечением и общим истощением пациента в виду основного заболевания, высоким риском образования слюнных свищей, анатомическими особенностями и необходимостью проведения адьювантного лечения. Учитывая вышеперечисленные факторы, модель онкологического больного с ЗНО полости рта является наиболее сложной в реконструктивной хирургии. При этом, с развитием реконструктивных техник, все больше возрастают требования к достижению максимального функционального и эстетического результата. В этой связи диссертационная работа Закировой Альбины Азатовны является актуальным научным исследованием.

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

Представленные в диссертационной работе научные положения, результаты и выводы основаны на современных клинических, функциональных, гистологических и иммуногистохимических методах диагностики, использовании актуальных международных опросников качества жизни, статистической обработке клинического материала, включающего данные о 133 пациентах, достаточным объемом данных для каждой исследовательской группы.

Цель и задачи диссертационной работы четко сформулированы, основаны на комплексном анализе 158 отечественных и зарубежных литературных источников. Правильное использование методов исследования и их интерпретация, применение статистического анализа с использованием современных методов статистической обработки данных позволили А.А.

Закировой решить поставленные задачи, сформулировать достоверные, обоснованные выводы и практические рекомендации.

По результатам исследования автором опубликовано 6 печатных работ, в том числе 3 научных статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета/ Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, 1 научная статья в издании, индексируемом в международной базе Scopus, 1 патент, 1 учебное пособие.

Достоверность и новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Диссертация А.А. Закировой является актуальной научно-исследовательской работой, направленной на улучшение функциональных результатов реконструкции органов полости рта у онкологических больных с помощью усовершенствованных иннервированных микрохирургических аутотрансплантатов. По результатам работы доказаны преимущества использования иннервированных аутотрансплантатов, описаны основные способы применения иннервированных кожно-мышечных и кожно-фасциальных аутотрансплантатов для реконструкции органов полости рта, как для свободной микрохирургической трансплантации, так и для перемещения на нервно-сосудистой ножке и предложен новый способ хирургического лечения рака полости рта.

Предложенный объективный метод качественной и количественной морфологической оценки нервных волокон в биоптатах лоскутов с подготовкой микропрепаратов и ИГХ окрашиванием достоверно доказывает прорастание большего количества нервных стволиков в группе реконструкции иннервированными аутотрансплантатами: Me=3 (0–5) против Me=0 (0–1),

($p=0,005$, χ^2 Пирсона). При оценке восстановления чувствительности среди иннервированных и неиннервированных аутотрансплантатов по всем исследуемым параметрам получены статистически значимые различия в пользу опытной группы. Статистическая обработка опросников качества жизни EORTC QLQ-H&N43 также демонстрирует достоверные преимущества применения иннервированных аутотрансплантатов (сумма баллов EORTC QLQ-H&N43 $Me=22$ (11–30) против $Me=29$ (17–36) ($p=0,038$, Критерий Краскела–Уоллиса)).

Научная новизна полностью вытекает из результатов проделанной работы и не вызывает замечаний. Степень достоверности подтверждается достаточным объемом данных для каждой исследовательской группы, применением современных методов статистического анализа, критической оценкой полученных результатов при сравнении с актуальными данными научной литературы.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Полученные в исследовании данные имеют научно-практическое значение. На основании результатов, полученных в ходе диссертационной работы, автором обоснована эффективность и целесообразность использования иннервированных аутотрансплантатов для реконструкции органов и тканей полости рта. Доказано, что выполнение реконструкции иннервированными аутотрансплантатами улучшает функциональные результаты лечения, обеспечивает прорастание большего количества нервных волокон в ткани лоскута, улучшает чувствительность и позволяет пациентам достичь более высокого качества жизни.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационная работа Закировой А.А. выполнена по специальностям 3.1.6. Онкология, лучевая терапия и 3.1.16. Пластическая хирургия, полностью соответствует паспорту данной специальности.

Рекомендации по использованию результатов диссертации

Полученные в диссертации результаты могут применяться в процессе последипломного образования специалистов в области онкологии, лучевой терапии и пластической хирургии, а практические рекомендации – использоваться в практическом здравоохранении, в лечебных учреждениях онкологического профиля.

Содержание и завершенность диссертации

Диссертация изложена на 163 страницах машинописного текста, состоит из введения, 4 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Работа иллюстрирована 22 таблицами и 45 рисунками. Список литературы содержит 158 источников, из них 43 отечественных и 115 иностранных публикаций.

Введение отражает научную новизну, теоретическую и практическую значимость исследования, методы и методологию работы, содержит основные положения, выносимые на защиту, информацию о степени достоверности, апробации и внедрении полученных результатов в клиническую практику, а также дает представление о личном вкладе автора, соответствии работы паспорту научной специальности, публикациях по теме исследования, объеме и структуре диссертации.

Глава 1. «Обзор литературы». В главе проведен подробный анализ многочисленных отечественных и зарубежных источников по состоянию проблемы лечения опухолевых поражений полости рта, приведены актуальные научные данные, обосновывающие необходимость применения иннервированных аутотрансплантатов, подробно описаны существующие методики оценки результатов лечения, приведены примеры успешного выполнения реконструктивных операций с использованием иннервированных

аутотрансплантатов. Обзор литературы написан информативно, грамотным литературным языком.

Глава 2. «Материалы и методы исследования». Во второй главе представлен дизайн исследования, изложена характеристика клинического материала, основанная на анализе данных 133 пациентов, включенных в исследование, представлено деление на группы и подгруппы, приведены данные о предоперационной подготовке пациентов, подробно изложен комплексный подход оценки результатов лечения на основе функциональных шкал, оценки чувствительности, оценки качества жизни, эстетического результата и донорского ущерба, помимо этого, предложена и описана новая методика оценки прорастания нервных волокон в ткани лоскута с морфологическим и иммуногистохимическим исследованием с использованием нейроспецифических маркеров.

Для подтверждения достоверности полученных результатов представлена статистическая обработка полученных данных.

Замечаний по данной главе нет.

Глава 3. «Выбор и особенности применения аутотрансплантатов с возможностью иннервации при реконструкции органов и тканей полости рта у онкологических больных». В этой главе диссертантом описаны методики проводимых хирургических операций и представлен новый способ хирургического лечения рака полости рта с функциональной реконструкцией. Также, в третьей главе, автор изучил возможность дифференциального подхода к выбору метода реконструкции полости рта, проведя сравнительный анализ используемых методик.

Установлено, что объем реконструкции органов и тканей полости рта имеет специфическую зависимость от стадии опухолевого процесса. Объемные лоскуты, такие как большой грудной мышцы, прямой мышцы живота, передне-боковой поверхности бедра и торакодорзальный в 67,9% использовали при сТЗ-

T4 ($p=0,047$, χ^2 Пирсона) и в 68,9% при показателях cN+ ($p=0,066$, χ^2 Пирсона). Тонкие аутотрансплантаты, такие как лоскут на передних мышцах шеи, лоскут кивательной мышцы и лучевой, чаще использовали при более благоприятном прогнозе при cT1-T2 в 49,4% в сравнении с T3-T4 в 32,1% ($p=0,047$, χ^2 Пирсона), и чаще применяли при cN0 в 47,7% в сравнении с cN+ в 31,1%.

Также автором проведен анализ применения аутотрансплантатов в зависимости от локализации опухолевого процесса. При реконструкции от 1/3 до 1/2 языка использовали тонкие податливые лоскуты, такие как лучевой (27,5%), лоскут на передних мышцах шеи (7,8%) и лоскут ГКСМ (11,8%). При реконструкции субтотальных и тотальных дефектов языка использовали лоскут передне-боковой поверхности бедра (7,8%), торакодorzальный лоскут (17,6%), лоскут прямой мышцы живота (3,9%) и лоскут большой грудной мышцы (23,5%). При реконструкции дефектов дна полости рта чаще всего применяли лучевой лоскут (63,2%). Для реконструкции щеки применяли такие лоскуты, как: лучевой (36,4%) и лоскут на передних мышцах шеи (27,3%). При реконструкции неба также применяли лучевой лоскут (33,3%). Поражение ретро-молярной области встречалось реже всего (3,8%) и в 60% случаев был использован лоскут большой грудной мышцы. При распространенном поражении в качестве «метода спасения» также использовали аксиальный лоскут большой грудной мышцы (70,6%).

Полученные автором данные могут способствовать оптимизации алгоритма хирургического лечения пациентов с ЗНО полости рта.

Глава 4. «Результаты исследования». Четвертая глава посвящена изучению результатов исследования. Данная часть работы является одной из ключевых, так как в ней автор проводил анализ полученных данных в ходе исследования. Анализу подвергались параметры осложнений, сроки выживаемости, наличие трахеостомы, восстановление чувствительности, морфологическая и иммуногистохимическая оценка прорастания нервных волокон, функциональные

результаты восстановления речи и глотания, качество жизни, донорский ущерб и удовлетворенность эстетическим результатом лечения. По каждому из анализируемых методов представлены наглядные таблицы и диаграммы, описаны используемые критерии статистической оценки данных. В результате проведенной работы автором доказано, что использование иннервированных аутотрансплантатов, действительно, улучшает восстановление чувствительности, позволяя пациенту ощущать реконструируемые органы как часть собственного тела, улучшает функции глотания и речи и повышает качество жизни. Клинические примеры, приведенные в заключительной части главы, полноценно иллюстрируют предложенный автором комплексный подход к оценке результатов лечения и подтверждают данные проведенного исследования.

Заключение отражает суть выполненной работы.

Пять выводов вытекают из полученных результатов и соответствуют поставленным задачам.

Пять практических рекомендаций соответствуют полученным в работе результатам.

Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Автореферат диссертации кратко и емко отражает все полученные результаты исследования и соответствует положениям, выносимым на защиту.

Оценка содержания и оформления диссертации

Диссертационная работа написана А.А. Закировой самостоятельно. Построение работы, ее объем и стиль изложения, значимость полученных результатов заслуживают положительной оценки. Принципиальных замечаний по содержанию и оформлению работы нет.

По диссертации в порядке дискуссии к А.А. Закировой возникли следующие вопросы:

1. В вашем исследовании было достаточно много больных после ранее выполненной полихимиотерапии и дистанционной лучевой терапии. Сказывалось ли проведение подобного лечения на достигнутых функциональных результатах в исследуемой группе?
2. В рамках данной работы проводился ли Вами анализ достигнутых функциональных результатов (питание и речь) в зависимости от объема резекции тканей полости рта/языка?
3. Как вы можете объяснить достижение лучших онкологических результатов у пролеченных вами больных с IV стадией по сравнению со II и III стадиями опухолевого процесса?

Следует отметить, что высказанные вопросы не являются принципиальными и они не влияют на качество проведенной научной работы.

Заключение

Диссертационная работа Закировой Альбины Азатовны «Иннервированные микрохирургические аутотрансплантаты при реконструкции органов и тканей полости рта у онкологических больных», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является законченной научно-квалификационной работой, вносящий существенный вклад в решение актуальной научной задачи совершенствования реконструктивного этапа в хирургическом лечении больных раком полости рта, имеющей важное значение для онкологии и пластической хирургии, что соответствует критериям п.16 Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный университет имени И.М. Сеченова Министерства

здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом ректора от 06.06.2022 г. №0692/Р, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а её автор, Закирова А.А., достойна присуждения учёной степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.6. Онкология, лучевая терапия и 3.1.16. Пластическая хирургия.

Согласен на сбор, обработку, хранение и передачу моих персональных данных

Официальный оппонент:

заведующий отделением опухолей головы и шеи

Научно-исследовательского института онкологии – филиала

Федерального государственного бюджетного научного учреждения

«Томский национальный исследовательский медицинский центр

Российской академии наук»,

доктор медицинских наук

(3.1.6. Онкология, лучевая терапия)

Кульбакин Денис Евгеньевич

«16» октября 2023 г.

Подпись д-ра мед. наук Кульбакина Дениса Евгеньевича
«ЗАВЕРЯЮ»:

Ученый секретарь Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»,

кандидат биологических наук



Хитринская Ирина Юрьевна

Контактные данные:

Адрес места работы: 634009, г.Томск, пер. Кооперативный, 5

Научно-исследовательский институт онкологии – филиал Федерального государственного бюджетного

научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии

наук», Тел.: 8 (3822) 51-10-39; +7 (906) 955-52-89, e-mail: onco@tnimc.ru, kulbakin_d@mail.ru