

ОТЗЫВ

официального оппонента, заведующей отделом лучевой диагностики МНИОИ им. П.А. Герцена - филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, доктора медицинских наук Рубцовой Натальи Алефтиновны на диссертационную работу Аллахвердиевой Гонча Фарид кызы «Стратегия ультразвуковой диагностики при плоскоклеточном раке орофарингеальной области и гортани», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 14.01.12 – онкология и 14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия.

Актуальность исследования

Актуальность представленного диссертационного исследования обусловлена необходимостью пересмотра традиционной диагностической стратегии у больных с опухолями области головы и шеи. В последние годы отмечается все возрастающий интерес к ультразвуковому исследованию, которое является мультипараметрическим методом диагностики и с развитием современных технологий включает в себя множество диагностических модальностей, таких как эластография и эластометрия, ультразвуковое исследование с применением эхоконтрастных препаратов, интраоперационное и эндосонографическое исследования.

До 90% всех опухолей орофарингеальной области и гортани представлены плоскоклеточным раком (Bernier J, 2016). Плоскоклеточный рак является крайне агрессивной опухолью, быстро метастазирующей в лимфатические коллекторы и поражающей функционально и социально значимые области человеческого организма, отвечающие за речь, глотание, дыхательную и пищеварительную функции.

Раннее выявление опухолевого процесса, адекватная оценка эффективности противоопухолевого лечения, контроль возникновения рецидива заболевания остаются важными и актуальными вопросами диагностики у данной категории пациентов, от ответа на которые зависит не только жизнь больных, но и обеспечение максимально полноценных условий жизнедеятельности и успех всего лечения.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, их достоверность и новизна

Диссертационная работа написана в традиционном стиле и изложена на 278 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, 7 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 251 источников (43 – отечественных и 208 – зарубежных печатных работ). Диссертация

иллюстрирована 76 рисунками, содержит 86 таблиц. Достоверность результатов исследования основана на достаточном количестве проспективных наблюдений (438 больных), использовании современных методов обследования с применением аппаратуры и технологий последнего поколения, соблюдении одинакового временного промежутка между исследованиями при сравнении результатов диагностических методов, сравнении данных с патоморфологическим исследованием, наличии контрольной группы пациентов, подробном статистическом анализе полученных данных и выборе одинаковой погрешности (модуль 15% ошибки) для всей диссертационной работы.

Во введении автор обосновывает актуальность исследования, его научную новизну и практическую значимость. Цель и задачи исследования четко сформулированы, положения, выносимые на защиту, подтверждены диагностическими исследованиями и статистически обработанными данными, достоверность которых не вызывает сомнений.

Глава 1 «Обзор литературы» отражает современное состояние проблемы, как в нашей стране, так и за рубежом, содержит современные данные о возможностях различных методов диагностики в выявлении опухолей орофарингеальной области и гортани. Автором освещены вопросы, имеющие не только диагностический аспект, но и затрагивающие клинические проблемы, связанные с современными представлениями о стадировании опухолей слизистой полости рта в соответствии с 8 пересмотром TNM классификации и зависимости прогноза заболевания больных раком ротоглотки от объема опухоли. Подробно представлен анализ опубликованных исследований, посвященных применению ультразвуковой эндосонографии, эластографии и эластометрии. Автор отмечает отсутствие данных в доступной литературе об ультразвуковом исследовании с контрастным усилением и немногочисленные публикации, касающиеся применения других современных ультразвуковых технологий, у данной категории больных. В обзоре литературы приводятся и дискутируются результаты крупных мета-анализов, посвященных диагностике опухолей орофарингеальной области и гортани, зависимость тактики лечения и выбора объема хирургического вмешательства от расположения опухоли языка относительно средней линии, состояния хрящей гортани при их опухолевом поражении.

Глава 2 «Клиническая характеристика больных и методы исследования» посвящена характеристике общей группы больных, состоящей из 438 пациентов с первичными и рецидивными опухолями плоскоклеточного строения орофарингеальной области и гортани, распределению пациентов в зависимости от пола, возраста, локализации опухоли, количества проведенных УЗИ, РКТ, МРТ, клинического и эндоскопического осмотров. Подробно описана используемая диагностическая

аппаратура. В главе выполнен анализ клинического материала, в соответствии с сформированными группами больных. Пациенты с опухолями слизистой полости рта, куда вошли больные раком языка, дна полости рта и опухолями слизистой полости рта редких локализаций составили наибольшую группу – 240 больных. Для этой группы пациентов были применены стандартные и интраоперационный ультразвуковые датчики, а также различные доступы осмотра - подчелюстной, трансоральный, трансбуккальный.

Другие группы исследований составили 98 больных раком ротоглотки и - 100 больных раком гортани и гортаноглотки. Здесь же приведены данные о группе пациентов (37 больных), которым проведено ультразвуковое исследование с контрастным усилением (КУУЗИ) и группа пациентов (20 больных), которым проводилось эндосонографическое исследование.

Дополнительно была создана контрольная группа пациентов, не имеющих опухолевой патологии в области головы шеи, у которой была изучена и описана нормальная ультразвуковая анатомия соответствующих локализаций.

В конце данной главы автор приводит методики компьютерного статистического анализа, применявшиеся при обработке материала.

В главе 3 «Стратегия применения ультразвуковых диагностических технологий в диагностике рака полости рта» подробно описана нормальная ультразвуковая анатомия ротовой полости, строение языка, методики ультразвукового осмотра ротовой полости с применением подчелюстного, трансорального и трансбуккального доступов осмотра. Впервые описана ультразвуковая семиотика рака языка при трансоральном исследовании в зависимости от толщины опухоли. Автором разработана методика трансбуккального и подчелюстного доступов осмотра языка с применением воды в полости рта, позволяющая визуализировать опухоль языка у больных с выраженным болевым синдромом и тризмом, не позволяющие проводить трансоральное исследование. По данной методике осмотра получен патент на изобретение.

В исследование вошло 165 больных раком языка, 45 больных с опухолями дна полости рта и 30 пациентов с опухолями полости рта редких локализаций таких, как рак слизистой альвеолярных отростков, щеки и губы. Автором проведено сравнение точности измерений толщины и протяженности опухолей полости рта при ультразвуковом и гистологическом исследовании, оценка распространенности опухолевого процесса на соседние анатомические области, сравнении данных осмотра, УЗИ, РКТ и МРТ. Получены статистически достоверные различия при применении трансоральной методики осмотра у больных с первичными и рецидивными опухолями полости рта. Трансоральная методика в определении толщины опухоли у больных с первичным раком достоверно точнее, чем

при рецидивных опухолях языка, точность совпадений в сравнении с гистологическим исследованием достигала 80,3%, при опухолях дна полости рта точность совпадений составила до 77,8%.

Высокая точность измерений ультразвукового метода в определении толщины опухоли полости рта при сравнении с гистологическим исследованием и другими методами диагностики требует пересмотреть современные диагностические алгоритмы у этой категории больных.

Глава 4 «Рак ротоглотки» посвящена исследованию рака корня языка и небных миндалин 98 больных. В главе также приводится описание нормальной ультразвуковой анатомии ротоглотки и методики ультразвукового осмотра области ротоглотки. Больные с опухолями ротоглотки были разделены на две группы, в зависимости от полученного лечения на первом этапе. В первую группу вошло 32 больных, получивших на первом этапе хирургическое лечение. Полученные результаты доказали сопоставимость ультразвукового метода, РКТ и МРТ в определении объема опухоли ротоглотки. Автор подчеркивает преимущество сравнения трех размеров и объема опухоли в связи с тем, что при ультразвуковом исследовании измерения размеров опухоли можно проводить в любых проекциях, тогда как при РКТ и МРТ они оцениваются лишь в стандартных проекциях. Полученные результаты сравнивались с результатами гистологического исследования.

Во вторую группу вошли 66 больных с опухолью ротоглотки, которым на первом этапе лечения проводили 2 курса индукционной ПХТ, после которых проводились повторные исследования УЗИ, РКТ и МРТ. Автор сравнил данные диагностических методов и клинического осмотра в оценке эффективности проводимого лечения. Были определены наиболее характерные ультразвуковые признаки опухоли и их изменения в процессе лечения при положительном и отрицательном эффекте лечения. После 2 курсов индукционной терапии 18 пациентов со стабилизацией опухолевого процесса также получили хирургическое лечение. На основании анализа гистологического исследования и определения степени патоморфоза в опухоли у этих пациентов были получены высокий корреляционный индекс ($R = -0,69$, $p=0,0014$), доказывающий высокую корреляцию результатов ультразвуковой диагностики со степенью лечебного патоморфоза. Также было продемонстрировано, что проведенное химиолучевое лечение до ультразвукового осмотра снижает диагностическую ценность ультразвукового метода в точности определения объема опухоли.

Глава 5 «Рак гортани и гортаноглотки» посвящена ультразвуковой диагностике рака гортани и гортаноглотки, посвящена диагностике первичных и рецидивных опухолей

этой локализации. Особое внимание автор уделил подробному описанию нормальной анатомии трех отделов гортани, строению хрящей, расположению различных структур гортани относительно голосовых связок, а также ультразвуковому строению анатомически смежных органов - пищевода, трахеи, гортаноглотки. Глава хорошо иллюстрирована, описаны ультразвуковые признаки опухоли в зависимости от принадлежности к различным отделам гортани, распространения опухолевого процесса на соседние анатомические структуры, как в полости гортани, так и с выходом за ее пределы. Была разработана ультразвуковая классификация распространения опухоли на различные слои хрящей гортани. Результаты, полученные при ультразвуковом исследовании, по выявлению опухоли гортани и гортаноглотки, а также распространению опухоли на соседние анатомические структуры автор сравнивал с гистологическими данными, а также с данными эндоскопического исследования, РКТ и МРТ. Распространение опухоли на хрящи гортани имеет важное клиническое значение, определяет тактику лечения, выбор объема хирургического вмешательства и является одним из определяющих вопросов в диагностике больных с опухолями гортани и гортаноглотки, что неоднократно подчеркивалось автором в своей работе.

Ультразвуковое исследование показало высокую информативность в определении нарушения целостности хрящей гортани. Наиболее высокие показатели информативности получены при распространении опухоли на щитовидный, перстневидный и черпаловидный хрящи. Чувствительность метода составила 95,7%, 77,8%, 91,7%, специфичность — 98,4%, 100%, 97,3%, точность - 97,7%, 97,7%, 96,5% соответственно. Чувствительность ультразвукового метода в диагностике распространения опухоли на надгортанник составила всего 28%, что было связано, по мнению автора, с особенностью расположения этого хряща.

Глава 6 «Эндосонографическое исследование больных с опухолями и подозрением на опухолевые изменения орофарингеальной области и гортани» посвящена сравнению данных, полученных при ультразвуковом, эндоскопическом и эндосонографическом методах исследования больных с патологическими изменениями в области рото-, гортаноглотки и гортани у 20 больных. Автором предложена эндосонографическая методика осмотра голосовых связок гортани через грушевидные синусы, которая позволила уточнить толщину и распространенность опухоли гортани, не перекрывая ее просвет во время осмотра, что очень важно у пациентов с различной степенью стенозов, которыми сопровождаются опухолевые процессы этой области. Применение эндосонографического метода было важным в подтверждении результатов стандартного ультразвукового исследования о наличии опухоли, кист и объемных образований,

подозрительных на опухоль, которые располагались в подслизистом слое и не определялись при видеофаринго - и видеоларингоскопии.

В главе 7 «Эластография и эластометрия в опухолях, неизмененных окружающих тканях, метастатически измененных и неизмененных лимфатических узлах шеи при плоскоклеточном раке орофарингеальной области и гортани» автором продемонстрированы возможности ультразвукового исследования в определении эластических свойств опухолей и метастазов плоскоклеточного строения у 41 пациента. Были получены статистически значимые различия в значениях скорости распространения сдвиговой волны при ARFI-эластометрии в опухоли и неизменной ткани, в метастатически измененных и неизмененных лимфатических узлах. Доказана необходимость проведения эластометрии у больных с подозрением на метастатическое поражение лимфатических узлов при плоскоклеточном раке головы и шеи, повышающая информативность ультразвукового метода в диагностике метастазов. Для метастатического поражения были характерны более высокие значения максимальной скорости распространения сдвиговой волны ($SPCB = 4,225 \pm 1,719$), чем в неизмененных лимфатических узлах ($SPCB = 2,947 \pm 0,901$).

В главе 8 «Ультразвуковое исследование с контрастным усилением (КУУЗИ) у больных с опухолями и подозрением на опухолевые изменения орофарингеальной области и гортани» приведены результаты ультразвукового исследования с контрастным усилением. Отсутствие накопления контрастного вещества при фиброзных изменениях, гиперкератозах, фибробластических процессах и выраженное быстрое его накопление при опухолях плоскоклеточного строения явилось важным результатом этого раздела диссертационной работы. На данный способ дифференциальной диагностики автором получен патент на изобретение № 2702974, что подчеркивает новизну и практическую значимость исследования. Выявленные различия во времени накопления и вымывания контраста в злокачественных и доброкачественных образованиях, воспалительных инфильтратах открывают перспективы в дифференциальной диагностике при различных патологиях головы шеи, однако достоверных различий во временных показателях распределения контрастного вещества в различные фазы контрастирования получены не были. Данная методика требует своего дальнейшего изучения, накопления результатов на большем числе исследований.

В **Заключении** автором приводятся наиболее важные результаты, полученные в ходе диссертационной работы, рассматриваются причины ошибок. Заключение построено в стиле дискуссии и анализа, как собственных результатов, так и в свете современных данных литературы, затрагивающих аналогичные вопросы диагностики и онкологии.

Результаты диссертации отражены в 20 печатных работах, из них 12 статей в журналах, рекомендованных ВАК РФ. Диссертационную работу завершают 8 выводов, логично вытекающих из полученных данных и свидетельствующих о том, что поставленная цель и задачи, необходимые для её достижения, Аллахвердиевой Г.Ф. успешно решены.

Сформулированные в работе практические рекомендации предельно конкретны и представляют собой четко сформулированную стратегию применения ультразвуковых технологий при опухолях полости рта, ротоглотки, гортани и гортаноглотки. Разработаны ультразвуковые алгоритмы исследования по каждой локализации.

Новизна исследования не вызывает сомнений, выполнена на современном технологическом и теоретическом уровне с учетом новейших классификаций TNM и факторов прогноза, описаны совершенно новые ультразвуковые методики и способы ультразвукового осмотра, эндосонографического исследования и применения контрастных препаратов у больных с опухолями орофарингеальной области и гортани, по которым получены патенты на изобретения, описана ультразвуковая семиотика опухолей полости рта и разработана классификация нарушения целостности хрящей гортани при ее опухолевом поражении.

Замечаний по содержанию и оформлению диссертации нет.

Заключение

Оценивая диссертацию в целом, следует отметить фундаментальность проведенных исследований, тщательный анализ полученных результатов ультразвуковых исследований с клиническими данными, создающий впечатление глубокого комплексного понимания изучаемой проблемы, хороший иллюстративный материал, применение современных методов статистического анализа. Диссертация Аллахвердиевой Г.Ф. представляет собой законченную научно-квалификационную работу, в которой на основании выполненных автором исследований и методологических разработок осуществлено решение научной проблемы в определении стратегии ультразвуковой диагностики у больных плоскоклеточным раком орофарингеальной области и гортани, имеющей важное значение для онкологии, лучевой диагностики. Работа соответствует всем требованиям «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013 г. (в редакции постановлений Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 г. № 335, от 02 августа 2016 г. № 748, от 29 мая 2017 г. № 650, от 28 августа 2017 г. № 1024 и от 01 октября 2018 г. № 1168), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени

доктора наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 14.01.12 онкология, 14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия.

Заведующая отделом лучевой диагностики
МНИОИ им. П. А. Герцена - филиал
ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России,
доктор медицинских наук

Рубцова Наталья Алефтиновна

28.11.2019

Подпись д.м.н. Рубцовой Н.А. заверяю:

Ученый секретарь МНИОИ им. П.А. Герцена
филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии»
Минздрава России



Жарова Елена Петровна

125284, г. Москва, 2-й Боткинский проезд, д.3

8-495-945-80-20

E-mail: mni oi@mail.ru

Официальный сайт: <http://www.mni oi.ru>