

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, заведующего отделением онкологии головы и шеи Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-клинический центр оториноларингологии Федерального медико-биологического агентства» Российской Федерации Решульского Сергея Сергеевича на диссертацию Хазаровой Екатерины Георгиевны «Тактика лечения больных с местно-распространённым раком кожи наружного уха», представленную на официальную защиту на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.6. – онкология, лучевая терапия.

Официальный оппонент: Решульский Сергей Сергеевич.

Ученая степень: доктор медицинских наук по специальностям: 14.01.12 – онкология; 14.01.03 - болезни уха, горла и носа. Медицинские науки.

Ученое звание: главный научный сотрудник отдела ЛОР – онкологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-клинический центр оториноларингологии Федерального медико-биологического агентства» Российской Федерации.

Основное место работы: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр оториноларингологии Федерального медико-биологического агентства» (ФГБУ НМИЦО ФМБА России).

Адрес: 123182, г. Москва, Волоколамское шоссе, д.30, к.2.

Телефон: +7 (499) 968-69-12.

Электронная почта: rss05@mail.ru.

Web-сайт: www.otolar-center.ru

Актуальность научного исследования: диссертационная работа Хазаровой Е.Г. посвящена актуальной и очень сложной проблеме в онкологии – лечению больных с местно-распространённым раком кожи наружного уха. Злокачественные новообразования органа слуха являются крайне редкой патологией и составляют 0,2 % всех злокачественных опухолей головы и шеи. Зарубежные авторы отмечают крайне неблагоприятный прогноз в случае распространения злокачественного

новообразования наружного уха на структуры среднего и внутреннего уха, кости черепа, мозговые оболочки и головной мозг. В США ежегодно регистрируется около 300 случаев рака, локализованного в структурах уха, в России, по неофициальным статистическим данным - до 200 случаев. Важно отметить, что в России рассматриваемая Хазаровой Е.Г. опухолевая патология не изучалась из-за крайней редкости. Также в нашей стране актуальна проблема расчёта заболеваемости для рака кожи наружного уха (C44.2). Непротиворечиво сделать вывод о неудовлетворительной осведомлённости врачей первичного звена, оториноларингологов о значимости данной проблемы. Как правило, рак кожи наружного слухового прохода диагностируется поздно, когда опухоль уже распространилась в структуры среднего или внутреннего уха. Таким образом, логично утверждать, что в России большое число пациентов со злокачественными новообразованиями органа слуха не поступают в федеральные медицинские учреждения, не получают достойного специализированного лечения и умирают в следствие распространения агрессивной опухоли на мозговую ткань.

Среди зарубежных авторов до сих пор существуют споры относительно адекватного объёма операции при раке, локализованном в структурах уха, в случае распространённого опухолевого процесса. Резекция височной кости любого объёма является крайне сложным хирургическим вмешательством, сопряжённым с высоким риском травмы анатомически значимых сосудистых и невральных структур височной кости. В России крайне мало хирургов, выполняющих подобные операции. Этот факт, а также длительный временной период, в течение которого производился отбор пациентов в исследование (26 лет) предают особую ценность представленной научной работе.

Научная новизна работы: в ходе работы на достаточном клиническом материале (45 пациентов), с учётом крайней редкости изучаемой патологии, проведена сравнительная оценка эффективности различных методов лечения больных с местно-распространённым раком кожи наружного уха. Выявлены неблагоприятные факторы, ухудшающие прогноз заболевания, оценена значимость их влияния на отдалённые

результаты лечения. Оценена эффективность современных методик резекций височной кости. Выполнена сравнительная оценка качества жизни пациентов с различными вариантами методов реконструкции пострезекционных дефектов.

Практическая значимость: внедрение в практику здравоохранения полученных результатов позволит оптимизировать лечение больных с местно-распространённым раком кожи наружного уха.

Достоверность полученных результатов: научные положения и практические рекомендации, сформулированные автором в диссертации, основаны на изучении достаточного объема клинического материала. В работе использованы современные методы исследования, полностью соответствующие поставленным задачам. Выводы аргументированы и вытекают из проведенных автором исследований. Практические рекомендации проверены в работе ФГБУ "НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина" Минздрава России.

С целью получения достоверных результатов, учитывая редкость патологии, в работу включено 45 больных раком кожи наружного слухового прохода, получивших лечение в отделении опухолей головы и шеи ФГБУ "НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина" Минздрава России в период с 1994 г. по 2020 г. Результаты об эффективности различных методов лечения были определены с помощью статистического анализа. Полученные данные обрабатывали стандартными статистическими пакетами STATISTICA v.10 и SPSS v.21. Для оценки отдаленных результатов лечения использовались сведения, которые были получены по запросам из паспортных столов по месту жительства больных, онкологических диспансеров и запросов в ЗАГС. Общую, опухоль-специфическую выживаемость и выживаемость без прогрессирования пациентов оценивали по методу Kaplan-Meier, различия выживаемостей в группах определяли с помощью log-rank теста. Показатели выживаемости рассчитывали из реальных данных о длительности жизни каждого больного от начала лечения до момента завершения исследования или смерти (для общей выживаемости), прогрессирования (для выживаемости без прогрессирования). Непрерывные переменные представляли, как среднее значение + стандартное

отклонение, качественные – в виде абсолютных значений и %. Достоверность различий между количественными показателями вычисляли по критерию t Стьюдента для нормально распределенных величин или по непараметрическому критерию Манна-Уитни. Для сравнения качественных параметров применяли точный критерий Фишера (в случае малых групп) и χ^2 . Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Представленный объем материала и его качество, с учетом редкости патологии, являются достаточными для решения поставленных задач, обеспечивают достоверность результатов исследования, сформулированных выводов.

Оценка диссертации, её завершенности в целом, оформление. Диссертация изложена на 150 страницах, включает 41 таблицу, 59 рисунков. Работа состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, главы, посвящённой лучевой диагностике злокачественных опухолей органа слуха, главы «Варианты хирургических вмешательств при местно-распространённом раке кожи наружного уха», собственных результатов исследования, заключения, выводов. Список литературы содержит 177 источников, из них 17 отечественных и 160 зарубежных. При анализе диссертационной работы Е.Г. Хазаровой принципиальных замечаний не выявлено. Автором проделана большая работа, проведён детальный анализ полученных результатов. Поставленные задачи и цели решены в полном объёме.

Введение включает описание актуальности представленной проблемы, обосновывает тему исследования.

Цель исследования - улучшение результатов лечения больных с местно-распространённым раком кожи наружного уха с использованием современных методик хирургического вмешательства и лучевой терапии - является актуальной, востребованной практическим здравоохранением.

Задачи исследования соответствуют поставленной цели, чётко определены, состоят из 6 пунктов. Все задачи исследования достоверно решены в диссертации.

Глава 1. Обзор литературы. Хазаровой Е.Г. выполнен глубокий анализ отечественных и зарубежных литературных источников. Литературный обзор представлен достаточно содержательным и информативным, читается легко, всесторонне освещает проблему, логичен, последователен, отражает современные взгляды на этиологию, факторы прогноза и тактику лечения больных со злокачественными опухолями наружного уха. Автором достаточно освещены спорные вопросы, представлены различные и даже противоположные точки зрения зарубежных и отечественных коллег относительно оптимальных объёмов резекции височной кости, а также целесообразности хирургического вмешательства вообще в случае местно-распространённого опухолевого процесса. Принципиальных замечаний к обзору литературы нет.

Глава 2. Материалы и методы исследования. Для реализации поставленных задач в работу включены данные 45 пациентов. Представлена достаточно полная информация о распределении больных по полу, возрасту, морфологии, распространённости опухолевого процесса по 2 системам стадирования (TNM-8/AJCC и TNM University of Pittsburgh 1990г). Подробно проанализирована информация о применяемых методах лечения. Правильно сформированы группы пациентов по вариантам лечения. Представлены достаточно подробные данные об объёмах хирургических вмешательств, а также о способах реконструкции пострезекционных дефектов. Глава хорошо иллюстрирована таблицами. Принципиальных замечаний нет.

Глава 3. Лучевая диагностика местно-распространённого рака кожи наружного уха. Автором проанализированы особенности рентгенологической семиотики у пациентов с опухолевым поражением пирамиды височной кости. Представлены клинические случаи, наиболее наглядно демонстрирующие рентгенологические критерии, которые должны учитываться при оценке возможности хирургического вмешательства и на основе которых формулируются показания к операции. Глава хорошо иллюстрирована рисунками. Профессионально

и грамотно представлено описание КТ и МРТ снимков. Глава информативна, легко воспринимается. Принципиальных замечаний нет.

Глава 4. Варианты хирургических вмешательств при местно-распространённом раке кожи наружного уха. В данной главе автором подробно описаны основные варианты объёмов резекции височной кости. Глава включает 3 клинических случая. Хорошо представлены спорные хирургические моменты. К каждому клиническому случаю даются подробные комментарии, объясняющие выбор хирургической тактики. Глава хорошо иллюстрирована рисунками, которые дают очень хорошее представление об интраоперационной анатомии. Принципиальных замечаний нет.

Глава 5. Собственные результаты. Данная глава состоит из 3 подглав. Представлены отдалённые результаты лечения больных с местно-распространённым раком кожи наружного уха. Автором доказано со статистической достоверностью, что комбинированный/комплексный метод (операция с последующей лучевой/химиолучевой терапией) обеспечивает лучшие результаты лечения. В интересующей группе 5-летняя выживаемость без признаков прогрессирования достигла $73,8 \pm 13,1$ %, 5-летняя опухоль-специфическая выживаемость $82,5 \pm 11,3$ %, 5-летняя общая выживаемость $64,6 \pm 12,8$ %. Автором представлены графики выживаемости, хорошо демонстрирующие статистические различия в группах в зависимости от тактики лечения.

Большой интерес представляют отдалённые результаты в зависимости от объёмов операций. Доказано, что смертность после латеральной резекции самая низкая, достоверно ниже, чем после изолированной резекции хрящевой части наружного слухового прохода ($p=0,043$), на основании чего автор справедливо приходит к выводу о том, что минимальным объёмом вмешательства для рака кожи наружного слухового прохода является латеральная резекция пирамиды височной кости.

С использованием однофакторного и многофакторного регрессионных анализов оценена значимость факторов, способных неблагоприятно влиять на прогноз местно-распространённого рака кожи наружного уха. При этом все возможные

прогностические факторы максимально учтены автором. Доказано, что распространённость опухолевого процесса при раке кожи наружного слухового прохода в соответствии с Питтсбургской системой стадирования, учитывающей КТ и МРТ признаки поражения височной кости и соседних анатомических структур, является фактором, достоверно влияющим на отдаленные результаты лечения.

Оценка качества жизни осуществлялась с учётом 3-х опросников (EORTC QLQ-N&N35, EORTC QLQ-C30 и SF-36). Хорошо представлены данные, демонстрирующие статистические различия в группах в зависимости от вариантов пластики пострезекционных дефектов.

Глава, посвящённая собственным результатам исследования, достаточно иллюстрирована рисунками. Представленные в главе графики, таблицы наглядно демонстрируют полученные математические результаты. Принципиальных замечаний к данной главе нет.

Заключение представлено в виде обсуждения полученных результатов, сравнения их с данными мировой литературы.

Выводы соответствуют поставленным задачам и отражают результаты исследования. На основании полученных результатов автор предлагает использовать комбинированный/комплексный подход (операцию с последующей лучевой/химиолучевой терапией) к лечению больных с местно-распространённым раком кожи наружного уха.

Заключение. Диссертационная работа Хазаровой Е.Г. «Тактика лечения больных с местно-распространённым раком кожи наружного уха» является самостоятельным, законченным научно-квалификационным трудом, в котором на основании выполненных автором научных исследований и разработок содержится решение актуальной научной и практической задачи, направленной на улучшение результатов лечения больных с местно-распространённым раком кожи наружного уха.

Таким образом, по актуальности, объёму и уровню проведённых исследований, научной новизне и практической значимости полученных результатов диссертация Хазаровой Е.Г. соответствует всем требованиям ВАК п. 9 «Положения о

присуждении ученых степеней», утверждённого постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года №842 (в редакции постановления Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 года №335 и от 02 августа 2016 года №748), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а её автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.6. – онкология, лучевая терапия.

Заведующий отделением онкологии ЛОР органов Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр оториноларингологии Федерального медико-биологического агентства» (ФГБУ НМИЦО ФМБА России)

Доктор медицинских наук _____ Решульский Сергей Сергеевич

Подпись доктора медицинских наук Решульского С.С. «удостоверяю».

Ученый секретарь Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр оториноларингологии Федерального медико-биологического агентства» (ФГБУ НМИЦО ФМБА России)

Доктор медицинских наук, профессор _____ Гаращенко Татьяна Ильинична

Подпись ЗАВЕРЯЮ Ученый секретарь ФГБУ НМИЦО ФМБА России _____ д.м.н., профессор Гаращенко Т.И. «__» _____ 202__ г.

« 10 » 02 2022 г.



07. 02. 2022

*Виза
И.О. начальника отдела кадров ФБУ (С.П. Трапезникова)* подпись Решульского С.С. удостоверяю