

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, руководителя отделения опухолей головы и шеи Государственного бюджетного учреждения здравоохранения г. Москвы «Московская городская онкологическая больница № 62 Департамента здравоохранения г. Москвы» Новожиловой Елены Николаевны на диссертацию Илькаева К.Д. «Анализ эффективности хирургического лечения рецидивов рака ротоглотки, представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.12 – онкология.

Актуальность научного исследования: Кандидатская диссертация К.Д. Илькаева посвящена одной из сложных проблем современной онкологии - хирургическому лечению рецидивов рака ротоглотки.

Согласно данным статистики, заболеваемость и смертность от рака ротоглотки растет ежегодно. Средний темп прироста заболеваемости за последние 10 лет составляет 2%. Значимыми факторами в развитии этого заболевания является инфицирование вирусом папилломы человека (HPV) 16- и 18 подтипов, злоупотребление алкоголем, курение.

Необходимо отметить и сложность анатомической локализации опухолей ротоглотки. Они локализируются в области перекреста дыхательных и пищеводных путей; и несмотря на визуальную доступность, в ряде случаев даже первичная диагностика их крайне сложна.

В настоящее время основным методом лечения пациентов с первичными опухолями ротоглотки является химиолучевой. Однако, значительно сложнее обстоит дело с лечением рецидивов, которые развиваются у 25-30% больных. Исходно большинство случаев рака ротоглотки диагностируют на III-IVст, когда уже имеют место

регионарные метастазы. Поэтому очень важным является адекватное планирование именно первичного лечения (учитывая все клинические, морфологические и молекулярно-генетические особенности конкретного больного).

Следует согласиться с автором, что своевременная и адекватная диагностика рецидивов- важная и сложная задача. Это определяется тем, что после проведения ХЛ лечения определяется выражен фиброз и отек тканей. Используя даже современные методики КТ, МРТ, ПЭТ-КТ далеко не всегда возможно определить объем поражения, инвазию окружающих структур, границы поражения. В ряде случаев имеет место подслизистый рост опухоли, периневральная инвазия (визуальные границы опухоли не совпадают с морфологическими).

Методом выбора лечения рецидивных опухолей ротоглотки являются хирургический или комбинированный методы. При этом возможности хирургических методов весьма ограничены. По мнению J. Vermoken et al. (2010) лишь у 18-20% больных с рецидивами плоскоклеточного рака ротоглотки возможно проведение адекватных радикальных операций. В данном случае обязательно следует принимать во внимание и тот факт, чтобы планируемая операция была «функционально-адекватная», чтоб больной после ее выполнения смог присутствовать в обществе без выраженных функциональных и эстетических нарушений. Нередко именно «функциональная неоперабельность» является причиной отказа больных от калечащих вмешательств.

Так по сообщениям ряда авторов значительное число пациентов после перенесенных открытых «спасительных» операций не может вернуться к обычному, оральному способу питания, не могут вернуться к работе и утрачивают возможность социализации.

Для открытых операций характерна многокомпонентность, высокая сложность доступа и реконструктивного этапа, высокая частота послеоперационных осложнений. По сути, каждая такая операция является уникальной.

Несомненно большой перспективностью на сегодняшний день обладают т.н. роботизированные резекции ротоглотки (TOR , TLM). Выполнение операций такого рода позволяют минимизировать операционную травму, снизить количество осложнений, уменьшить летальность и улучшить фармако-экономические показатели. Однако, следует отметить, что для проведения этих вмешательств требуется выработка строжайших показаний и совершенствование хирургической техники, с тем чтобы не дискредитировать сам метод. Все вышесказанное свидетельствует об актуальности данной работы.

Научная новизна работы. В работе на большом клиническом материале (141 пациент) ретроспективно были выявлены факторы, влияющие на развития гнойно-некротических послеоперационных осложнений при лечении рецидивов рака ротоглотки. Проведена сравнительная оценка эффективности трансоральных лазерных резекций и открытых операций при лечении рецидивов рака ротоглотки.

Проведена сравнительная оценка качества жизни после проведения трансоральных лазерных резекций и открытых операций при лечении рецидивов рака ротоглотки.

Практическая значимость: Результаты проведенного исследования позволят прогнозировать вероятности развития гнойно-некротических осложнений. Проведенный сравнительный анализ позволяет дифференцировать показания к открытым и трансоральным резекциям.

Достоверность полученных результатов: Всего по данным медицинского архива с 2003 по 2018 г. в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина»

Минздрава России наблюдался 141 пациент с рецидивными опухолями ротоглотки. Клинические данные пациентов были проанализированы ретроспективно и проспективно.

У всех пациентов оценивали следующие клинические параметры: пол, возраст на момент постановки диагноза, локализацию первичной опухоли, метод лечения первичной опухоли, морфологические свойства первичной опухоли, наличие адъювантной терапии, дату первого прогрессирования после лечения первичной опухоли, локализацию метастазов, проведение системной химиотерапии по поводу рецидива первичной опухоли и реализованным метастазам как регионарным, так и отдаленным, общую выживаемость и выживаемость без прогрессирования (ВБП) на фоне лечения.

Дату смерти и прогрессирования оценивали по данным, предоставленным отделом оценки отдаленных результатов лечения НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Дату последнего контакта устанавливали путём анализа амбулаторных карт по посещению пациентом поликлиники ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Статистический анализ проводили с использованием программ Microsoft Excel 2010, SPSS 21. Продолжительность жизни и время до прогрессирования оценивали с помощью метода Каплана–Майера и сравнивались по лог-ранговому тесту. Для проверки достоверности различий значений признаков в группах использовали тесты «хи-квадрат» и точный критерий Фишера. Различия считались статистически достоверными при $p < 0,05$. Корреляция проводилась с помощью коэффициента корреляции Пирсона и коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Для оценки независимости признаков и расчета сравнительного риска (HR) использовалась модель пропорционального регрессионного анализа Кокса.

Оценка диссертации, ее завершенности в целом, оформление:

Работа построена в классической форме, написана на 117 страницах текста, состоит из введения, 4 глав, выводов, списка литературы, включающего 38 отечественных и 119 зарубежных источника.

Во введении четко сформулирована актуальность проблемы, цели и задачи исследования. Автор подчеркивает, что назрела необходимость в поиске новых подходов к решению проблемы лечения рецидив рака ротоглотки, учитывая современные возможности молекулярно-генетических исследований и методик хирургических операций.

Введение включает описание актуальности проблемы, обосновывает тему проведенного автором исследования.

Целью настоящего исследования является повышение эффективности лечения больных с локальными и регионарными рецидивами рака ротоглотки

Задачи исследования соответствуют поставленной цели, четко сформулированы, состоят из 5 пунктов. Все задачи исследования успешно решены в диссертации.

Глава 1 традиционно представляет собой **Обзор литературы**. Необходимо отметить ее хороший научно-методический уровень. В ней отражена вся современная информация о методах диагностики рецидивов, проводится сравнительная оценка возможностей всех современных методик, включая КТ, МРТ, ПЭТ-КТ, эндоскопические техники. Однако, автор справедливо приходит к выводу, что изолированно ни одна из них не может быть принята в качестве стандарта диагностики. Только использование всей системы в комплексе позволяет оценить объем поражения, а следовательно и адекватно планировать последующее хирургическое лечение. Автором детально изучены современные публикации по функциональным, анатомическим и микробиологическим аспектам обсуждаемой проблемы.

Все работы, цитируемые автором в обзоре литературы, тщательно проанализированы. Убедительно обосновывается необходимость продолжения работ в данном направлении, так как в настоящее время нет четких рекомендаций, в вопросе хирургического лечения рецидивов рака ротоглотки. Литературный обзор написан логически последовательно, хорошим научным языком. Принципиальных замечаний к данной главе нет.

Глава 2. Материалы и методы исследований: Включает подробное описание группы из 141 пациента, пролеченных в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина. Основная группа больных распределена по полу, возрасту, локализации рецидивной опухоли, стадии опухолевого процесса, объему хирургического лечения, в том числе и на зонах регионарного метастазирования, степени поражения регионарных лимфатических узлов.

Для проведения глубокого сравнительного анализа и статистической обработки данных все больные распределены в зависимости от основных прогностических факторов таких как: толщина опухоли, уровень инвазии, наличие изъязвления, митотический индекс. Автором проанализированы различные варианты проведенного лечения на 1 этапе, которые включали в себя лучевую, химиотерапию и различные виды оперативных вмешательств. Глава хорошо иллюстрирована таблицами и рисунками, принципиальных замечаний не вызывает.

Глава 3. Результаты собственных исследований: В данной главе указаны гендерные признаки и возрастной состав пациентов. У 133 (94,3%) больных был диагностирован плоскоклеточный рак, у 6 (6,4%) – аденокистозный рак. В 82 (85,4%) рецидивная опухоль развилась ранее, чем через год после терапии первичной опухоли. В 19 (13,5%) случаев рецидивная опухоль поражала мягкое небо, в 80 (56,7%) – боковую стенку

ротоглотки, в 39 (27,7%) – корень языка и в 3(2,1%) – заднюю стенку ротоглотки.

При рестадировании стадия rT1 выявлена только у 14 (9,9%). Пожалуй только этой группе больных было показано выполнение адекватных TOR – вмешательств.

Регионарные метастазы отсутствовали в только в 2,9% случаев, что диктовало необходимость выполнения шейной лимфаденэктомии в полном объеме всем пациентам.

При лечении первичной опухоли 21 (14,9%) больных получали комплексную терапию (химиолучевое лечение + операция), 10 (7,1%) – комбинированное лечение (лучевая терапия + операция), 81 (57,4%) – химиолучевое лечение, 2 (1,4%) – химиотерапию, 8 (5,7%) лучевая терапия, только открытые операции были проведены у 4 (2,8%) и трансоральная лазерная резекция – у 15 (10,6%) СОД при применении лучевой терапии составил медиана 60 [60; 66] Гр. (среднее $61,0 \pm 7,1$ Гр).

Анализ ретроспективного материала по проведенным методикам лечения проведен очень детально.

Глава 4. Обсуждение полученных результатов: в данной главе приводятся непосредственные результаты лечения пациентов в 2003-2018 гг.

Автором проводится анализ по двум вариантам лечения - открытые операции и трансоральные. Еще раз подчеркивается сложность диагностики рецидив в данной области, которые сопровождаются выраженным перифокальным воспалением, постлучевым фиброзом, отсутствием четких границ поражения. Именно эти факторы позволяют дифференцировать показания для того или иного вида оперативного вмешательства.

Автор проводит описание ряда операций с использованием сложных микрохирургических методик, различных вариантов лоскутов и тканей. При

этом отмечает, что чем позднее возник рецидив заболевания после первичного лечения, тем лучше отдаленный результат.

Абсолютными противопоказаниями для выполнения операции признаются: распространение процесса на основание черепа, превертебральную фасцию, средостение. В случае инвазии подъязычного пространства, распространении опухоли за среднюю линию и поражение язычной артерии противоположной стороны исключается возможность выполнения радикальной операции. Следует отметить, что операции такого объема нельзя расценивать как «спасительные», так как такие пациенты являются «функционально-неоперабельными» и не смогут адекватно социализироваться.

Автором подчеркивается, что в настоящее время, в качестве альтернативы трансчелюстной и трансервикальной открытой хирургии применяются трансоральные эндоскопические вмешательства, которые, не уменьшая радикализма способны минимизировать операционную травму, ускорить период реабилитации. В работе предпринята попытка определить показания к этим вмешательствам.

Все результаты собственных исследований получены на большом клиническом материале, изложены подробно, хорошо и наглядно иллюстрированы и проанализированы с применением современных общепринятых статистических методов, сомнения не вызывают.

Заключение представлено в виде краткого изложения материалов диссертации и обсуждения полученных результатов.

Выводы соответствуют поставленным задачам и отражают результаты исследования. На основании полученных результатов автор предлагает практические рекомендации по хирургическому лечению пациентов с рецидивами рака ротоглотки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Илькаева К.Д. «Анализ эффективности хирургического лечения рецидивов рака ротоглотки» 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 эффективности хирургического лечения рецидивов рака ротоглотки, имеющей существенное значение для современной онкологии.

Таким образом, по актуальности, объему и уровню проведенных исследований, научной новизне и практической значимости полученных результатов диссертация Илькаева К.Д. соответствует всем требованиям ВАК п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного 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 ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.12 – онкология.

Руководитель отделения опухолей головы и шеи

ГБУ здравоохранения г. Москвы

«Московская городская Онкологическая больница

№ 62 Департамента здравоохранения г. Москвы»

доктор медицинских наук



Е.Н. Новожилова

Подпись доктора медицинских наук Е.Н. Новожиловой «Удостоверяю»

Начальник отдела кадров

ГБУ здравоохранения г. Москвы

«МГ ОБ № 62 Департамента здравоохранения г. Москвы»



[Handwritten signature]
Н.Ю. Нечаева

14 января 2020г.

Адрес: 143423 Московская область, Красногорский район, п/о Степановское, поселок Истра, дом 27, строения с 1 по 26.

Телефон: +7(910) 4882678,

e-mail: e-novozhilova@yandex.ru