

## ОТЗЫВ

официального оппонента, профессора кафедры онкологии и паллиативной медицины Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования Минздрава России, доктора медицинских наук, профессора Подвязникова Сергея Олеговича на диссертационную работу Аллахвердиевой Гончи Фарид кызы: «Стратегия ультразвуковой диагностики при плоскоклеточном раке орофарингеальной области и гортани», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 14.01.12 – Онкология, 14.01.13 – Лучевая диагностика, лучевая терапия.

### **Актуальность темы диссертации**

Плоскоклеточный рак головы и шеи занимает 7 место в структуре общей заболеваемости злокачественными опухолями в мире. В последние годы отмечается увеличение заболеваемости плоскоклеточным раком за счет опухолей, ассоциированных с вирусом папилломы человека и омоложение контингента больных, страдающих данной патологией. Вопросы оказания адекватной онкологической помощи, а также сохранения качества жизни больных с опухолями орофарингеальной области и гортани неразрывно связаны с точной диагностикой и, несомненно, является актуальными для клиницистов.

Анатомия области головы и шеи уникальна и сложна. Опухоли этой области объединяет сложность формирования хирургических подходов к жизненно-важным и функционально-значимым анатомическим структурам. Однако визуализация органов верхних дыхательных и пищеварительных путей доступна как для прямого осмотра, так и с помощью простых эндоскопических методов диагностики. Несмотря на это, в 40% случаев у больных при первичном обращении выявляются запущенные стадии болезни. За последние годы возросла настороженность клиницистов в отношении диспластических процессов, поменялась тактика ведения таких пациентов – от мониторинга до хирургического вмешательства. Определение объема хирургического

вмешательства, получение «чистых» краев резекции подразумевает высокую точность диагностических мероприятий.

На протяжении последних лет многочисленные исследования доказали зависимость метастатического поражения лимфатических узлов и выживаемости больных раком полости рта от глубины инвазии первичной опухоли, и следовательно, прогноза заболевания. Итогом этих исследований явилась последняя TNM классификация 2016 года для больных плоскоклеточным раком полости рта, в которой была учтена толщина опухоли для характеристики категории T. С другой стороны, большинство авторов отмечают превосходство трансоральной ультразвуковой методики в определении толщины опухоли, как метода наиболее сравнимого в точности с гистологическим исследованием. Однако, в России исследований, посвященных ультразвуковой диагностике первичных и рецидивных опухолей орофарингеальной области, крайне мало, а подчас отсутствуют вовсе.

Ультразвуковая диагностика опухолей ротоглотки имеет несомненно актуальное значение. У большинства пациентов с метастатическим поражением лимфатических узлов шеи из невыявленного первичного очага наиболее частой локализацией опухоли является ротоглотка. Ультразвуковая томография в диагностике опухолей ротоглотки в настоящее время не используется или применяется крайне редко и, в то же время, существуют данные о высокой точности ультразвукового метода в случаях плоскоклеточного рака из невыявленного первичного очага. Топографические ограничения для исследования и постановки диагноза рака ротоглотки часто требуют более детального и эффективного обследования с выполнением многочисленных биопсий вплоть до двусторонней тонзилэктомии.

В настоящее время в мире существуют различные подходы к лечению рака ротоглотки, при этом основное внимание при выборе оптимального метода сконцентрировано на сохранении формы и функции органа, а также хорошего качества жизни пациента. Вопросы оценки эффективности терапии больных плоскоклеточным раком ротоглотки и правильного выбора последующего

лечения, зависящего от полученного лечебного эффекта, остаются актуальными и в настоящее время. Высокий потенциал современных ультразвуковых технологий позволило возвести на новый уровень качество диагностики и оценку эффективности противоопухолевого лечения рака ротоглотки.

Гортань и гортаноглотка по частоте опухолевого поражения являются основными локализациями среди органов головы и шеи. Летальность при раке гортани в основном обусловлена поздней диагностикой заболевания, а эффективность лечения и прогноз заболевания прежде всего определяется ранней диагностикой опухоли, корректной оценкой распространенности опухолевого процесса и адекватностью проводимого противоопухолевого лечения. И если для диагностики небольших опухолей гортани методом выбора является эндоскопический, то для распространенного опухолевого процесса отдается предпочтение РКТ и МРТ. При этом наиболее важный для клиницистов вопрос об инвазии хрящей гортани, распространенности опухоли на соседние функционально важные органы и ткани все еще остается открытым. Современная ультразвуковая аппаратура, применение высокочастотных датчиков и различных режимов осмотра позволяет визуализировать тонкие анатомические структуры, а наличие хрящевого каркаса и воздуха в полости гортани уже не является противопоказанием ультразвукового осмотра. Ультразвуковая визуализация структуры хрящей гортани поможет решить актуальные вопросы об органосохраняющих операциях и общей тактике лечения у данной категории больных.

Диссертационная работа Аллахвердиевой Г.Ф. посвящена стратегии ультразвуковой диагностики при плоскоклеточном раке орофарингеальной области и гортани. Несмотря на то, что на сегодняшний день существует большой арсенал диагностических мероприятий у больных с опухолями головы и шеи, поиск информативного, легко и многократно воспроизводимого, не несущего лучевой нагрузки диагностического метода, каким является ультразвуковое исследование, является важной и актуальной задачей. Всё вышесказанное позволяет считать, что представленное диссертационное исследование

Аллахвердиевой Г.Ф. «Стратегия ультразвуковой диагностики при плоскоклеточном раке орофарингеальной области и гортани», в котором использованы передовые ультразвуковые технологии, является актуальным и своевременным.

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

Сформулированные автором положения, выносимые на защиту, четко обоснованы в тексте диссертации. Для достижения поставленной цели автором были созданы 5 информационных баз, включающих 438 больных с первичными и рецидивными опухолями орофарингеальной области и гортани. Для получения данных и проведения последующего анализа результатов было проведено 573 ультразвуковых исследований, 473 клинических или эндоскопических осмотров, 205 рентгеновской компьютерной томографии и 97 магнитно-резонансной томографии. Дополнительно были изучены возможности ультразвукового исследования с контрастным усилением у 37 больных и эндосонографии у 20 больных с опухолями и подозрением на опухоли области головы и шеи.

Для оценки эластических свойств опухоли, метастатически измененных и неизмененных лимфатических узлов были выполнены эластометрия и эластография 41 больному плоскоклеточным раком орофарингеальной области и гортани.

Также была набрана контрольная группа из 30 пациентов, не имеющих опухолевой патологии в области головы и шеи для изучения нормальной ультразвуковой анатомии этой области.

В рамках исследования автором были разработаны методики трансбукального и подчелюстного доступов осмотра языка с применением воды в полости рта, а также ультразвукового исследования с контрастным усилением. Результатом чего явилось получение патентов на изобретение «Способ ультразвукового исследования опухоли языка с использованием трансщечного или подчелюстного доступа у больных с ограниченной подвижностью языка, вызванной болевым синдромом» и «Способ дифференциальной диагностики



рецидивных плоскоклеточных опухолей полости рта с фиброзом и гиперкератозом».

### **Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций**

Научная ценность исследования не вызывает сомнений, поскольку в рамках настоящей диссертационной работы впервые в нашей стране на достаточном клиническом материале проведено исследование посвященной проблеме диагностики плоскоклеточного рака орофарингеальной области и гортани

Для определения возможности метода ультразвукового исследования в диагностике опухолей полости рта в анализируемую группу вошло 165 (38%) больных раком языка, 45 (10%) больных раком дна полости рта и 30 (7%) больных с опухолями редких локализаций слизистой полости рта. У группы больных плоскоклеточным раком ротоглотки, куда вошло 98 (22%) больных, затрагивались вопросы диагностики и оценки эффективности противоопухолевого лечения. Эффективность УЗИ в комплексной диагностике рака гортани и гортаноглотки изучалась у 100 (23%) пациентов.

Рецидивы после оперативного и химиолучевого лечения выявлялись методом ультразвукового исследования у 97 (22,1%) пациентов. Клинически рецидивы были представлены как истинным рецидивом (возникновение опухоли через 6 месяцев и более после окончания лечения), так и продолженным ростом (возникновение опухоли менее чем через 6 месяцев после окончания лечения). В рамках проводимого исследования полученные данные сравнивали с результатами клинического осмотра, РКТ, МРТ и гистологического исследования после операции.

Аллахвердиева Г.Ф. в диссертационной работе провела исследование в выборе оптимальной методики УЗИ у больных плоскоклеточным раком полости рта, опираясь на современную классификацию TNM в зависимости от расположения и характера (первичного или рецидивного) опухоли, что свидетельствует о новизне исследования. Впервые разработана и

систематизирована ультразвуковая семиотика опухолей языка при трансоральном доступе осмотра

Появление нового прогностического признака такого, как объем опухоли, позволило пересмотреть подходы в оценке эффективности лечения у больных раком ротоглотки. Сопоставление объема опухоли, вычисляемого по трем размерам, полученных при УЗИ, РКТ, МРТ и гистологическом исследовании позволило объективизировать сравнение результатов.

Принятая за условие погрешность измерения, при которой совпадение гистологического и ультразвукового исследований, а также диагностических методов между собой считалось корректным, составила 15%. Процентное значение ошибки рассчитывали как процент разности между гистологическим и ультразвуковым измерением (за 100% принимали данные гистологического исследования; в анализе использовали модуль ошибки, выраженной в процентах).

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 и  $\chi^2$ . Различия считали значимыми при  $p < 0,05$  (95% точности). Степень взаимосвязи параметров оценивали с помощью корреляционного анализа по Спирмену. Статистический анализ полученных результатов проводился с помощью общепринятых статистических методов, используя программные пакеты Statistica for Windows v.10 и SPSS v21.

Научная новизна представленной диссертационной работы состоит в разработке основных принципов и методологических подходов ультразвукового исследования больных плоскоклеточным раком орофарингеальной области и гортани с использованием различных доступов и датчиков. Создана ультразвуковая классификация нарушения целостности хрящей гортани, разработана новая методика осмотра голосовых связок гортани через грушевидные синусы при эндосонографическом исследовании. Впервые было изучено ультразвуковое исследование с контрастным усилением у больных

плоскоклеточным раком головы и шеи в дифференциальной диагностике между опухолевыми, фиброзными изменениями и гиперкератозом. Разработаны количественные критерии эластометрии в диагностике метастатически измененных и неизмененных лимфатических узлов шейноплоскоклеточного рака орофарингеальной области и гортани.

Рекомендации, предложенные автором, логично вытекают из выводов диссертационной работы, являются законченными и четкими по своей сути, в тоже время открывают новые перспективы исследования в этом направлении.

Таким образом, результаты настоящего исследования можно рассматривать как научно-обоснованное решение проблемы в определении стратегии применения ультразвуковых технологий у больных плоскоклеточным раком орофарингеальной области и гортани.

#### **Оценка содержания диссертации, ее завершенность в целом, замечания по оформлению диссертации**

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 из которых отечественных, а 208 – зарубежных авторов. Диссертация иллюстрирована 76 рисунками, содержит 86 таблиц.

Работа написана хорошим литературным языком, демонстрирует владение автором данными медицинской литературы, как в области клинической онкологии, так и в вопросах диагностики. Современный уровень используемых методов исследования и статистической обработки полученных результатов позволили автору сформулировать научно обоснованные выводы и практическими рекомендациями, полностью соответствующие поставленной цели и задачам.

#### **Значимость для науки и практики полученных автором результатов**

Полученные в исследовании данные имеют огромное значение, поскольку на их основании сформулирована современная стратегия современных ультразвуковых технологий для клиницистов, занимающихся вопросами лечения

опухолей области головы и шеи. В работе четко сформулированы показания к проведению ультразвукового исследования больным с первичным и рецидивным плоскоклеточным раком орофарингеальной области и гортани. Обоснован оптимальный объём дооперационного обследования с применением ультразвуковых доступов и методик осмотра у больных плоскоклеточным раком полости рта. Определено, что трансоральная методика в определении толщины опухоли достоверно точнее у больных с первичным раком языка ( $p = 0,0003$ ) и дна полости рта ( $p=0,015$ ), чем при рецидивных опухолях языка, а также достоверно точнее в определении толщины опухоли языка у больных с первичным и рецидивным раком языка, чем при подчелюстном доступе осмотра ( $p=0,014$ ), и составляет до 77,8% совпадений результатов в сравнении с данными гистологического исследования.

Предложены основные принципы проведения ультразвукового исследования с контрастным усилением, эндосонографии, а также применения эластографии и эластометрии у больных с различными локализациями опухолей головы и шеи. Подробно освещены возможности динамического контроля УЗИ воценке эффективности противоопухолевого лечения у больных плоскоклеточным раком ротоглотки. Разработанная классификация распространения опухолей гортани на различные слои хрящей может явиться диагностическим подспорьем в пользу выбора органосохраняющих операций и тем самым улучшить качество жизни пациентов. Выделены и охарактеризованы методологические подходы ультразвуковой диагностики при опухолях гортани и гортаноглотки в зависимости от анатомической принадлежности к разным отделам гортани, высокая информативность метода в определении протяженности опухолевого процесса в гортани, что также весьма важно для клиницистов.

Несомненная практическая значимость данной научной работы состоит в том, что разработанная методика и алгоритмы комплексного ультразвукового исследования пациентов с опухолями орофарингеальной области и гортани помогут усовершенствовать лечебную тактику, оптимизировать объём хирургического вмешательства и улучшить клиническое стадирование у больных.

## **Рекомендации по использованию результатов диссертации**

Разработанная методика трансщечного и подчелюстного доступа осмотра с применением воды в полости рта может применяться у наиболее сложной группы больных с выраженным болевым синдромом и тризмом, характерным для распространенных форм опухолей полости рта.

Применение ультразвукового исследования с контрастным усилением может стать существенным подспорьем в дифференциальной диагностике опухолевой и неопухолевой патологий орофарингеальной области и гортани.

Методика визуализации области голосовых связок при эндосонографическом исследовании через грушевидные синусы может успешно применяться при осмотре пациентов с различной степенью стенозов гортани без снижения оксигенации во время исследования.

Применение разработанных алгоритмов ультразвукового исследования у больных с плоскоклеточным раком области головы и шеи позволит уменьшить необходимость применения дорогостоящих методов диагностики, несущих лучевую нагрузку и сократить время обследования у больных с плоскоклеточным раком орофарингеальной области и гортани.

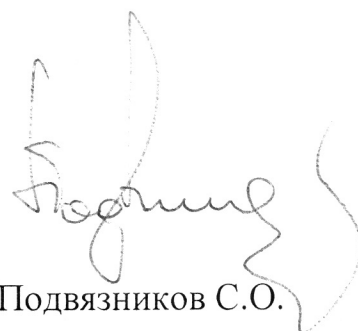
Полученные в диссертации результаты могут применяться в процессе последипломного образования онкологов и специалистов лучевой диагностики. Разработанная стратегия применения ультразвуковых технологий при опухолях орофарингеальной области и гортани может использоваться в практическом здравоохранении – в лечебных учреждениях онкологического профиля.

## **Заключение**

Диссертационная работа Аллахвердиевой Гончи Фарид кызы «Стратегия ультразвуковой диагностики при плоскоклеточном раке орофарингеальной области и гортани» является законченным научно-квалификационным исследованием, в котором решена научная проблема, имеющая важное значение для практического здравоохранения в области ультразвуковой диагностики опухолей орофарингеальной области и гортани. Работа соответствует всем требованиям пункта 9 «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.

Профессор кафедры онкологии  
ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России,  
доктор медицинских наук(14.01.12, Онкология),  
профессор



Подвязников С.О.


Подпись д.м.н. С.О. Подвязникова заверяю:

Учёный секретарь  
ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России,  
профессор

*3 декабря 2019 года*



Савченко Л.М.



Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации  
125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д.2/1, стр. 1  
Т-mail: [rmapo@rmapo.ru](mailto:rmapo@rmapo.ru)  
Тел.: 8(499)252-21-04