

ВІДГУК

офіційного опонента професора Фецича Тараса Григоровича на дисертаційну роботу Кравця Олега Володимировича «Оптимізація лікування хворих на місцево поширений плоскоклітинний рак ротової порожнини», подану в спеціалізовану вчену раду Д 26.60.01 до прилюдного захисту на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.07 – онкологія

1. Актуальність теми дисертації

На сьогодні результати лікування хворих на плоскоклітинний рак ротової порожнини (ПРРП) в Україні залишаються незадовільними, без суттєвого прогресу за останні десятиріччя. Так згідно даних Національного канцер-реєстру 41% первинних хворих помирають протягом першого року від моменту встановлення діагнозу. Щороку в Україні виявляють біля 2200 нових хворих на рак ротової порожнини, з них понад 50 % у III–IV стадіях.

Напрямок обраних дисертантом досліджень відповідає сучасним тенденціям розвитку онкології та присвячений вивченню ефективності сучасних підходів комбінованого лікування, факторів прогнозу та розробці індивідуалізованого підходу в реконструктивно-відновній хірургії ПРРП, що дозволить вирішити важливі проблеми, а саме: покращити функціональний результат хірургічного втручання та якість життя хворих на місцево поширений ПРРП.

Первинні реконструктивні операції у хворих на злоякісні новоутворення голови та шиї в цілому та ротової порожнини зокрема із застосуванням локальних, регіонарних та вільних мікросудинних тканинних клаптів активно впроваджуються в клінічну практику протягом останніх десятиріч. При цьому вибір оптимальної реконструктивної методики залежно від типу операційного дефекту ротової порожнини є предметом наукової дискусії та потребує свого вирішення.

Таким чином, робота Кравця О.В., яка присвячена покращенню безпосередніх і віддалених результатів лікування та якості життя хворих на місцево поширений плоскоклітинний рак ротової порожнини є безсумнівно актуальною для сучасної медичної науки та практики.

2. Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дослідження проведено за планом науково-дослідних робіт Національного інституту раку: «Вивчити ефективність різних режимів хіміо-променевої терапії та розробити функціональнозберігаючі підходи до комплексного лікування хворих на рак порожнини рота» (номер державної реєстрації 0116U002405, шифр ВН.14.01.07.166–16; 2016–2018 рр.); «Визначити шляхи покращення результатів лікування та якості життя хворих на місцево поширений рак ротової порожнини та ротоглотки на основі оптимізації методів заміщення післяопераційних дефектів васкуляризованими

трансплантатами» (номер державної реєстрації 0119U000576, шифр ВН.14.01.07.185–19; 2019–2021 рр.).

3. Наукова новизна одержаних результатів.

Наукові положення, які винесені на захист мають безумовне пріоритетне значення. Наукова новизна дисертації складається з 10 положень.

Вперше на основі ретроспективного дослідження доведено, що застосування хірургічного підходу з ад'ювантною ПТ/ХПТ у лікуванні хворих на місцево поширений ПРРП вірогідно підвищує 5-річну загальну виживаність у 2,9 раза, а 5-річну безрецидивну виживаність – у 3,5 раза порівняно з ХПТ.

Вперше встановлено, що у хворих на місцево поширений ПРРП з тривалістю безрецидивного періоду менше 12 місяців після проведення комбінованого лікування рівні експресії мікроРНК-21 та мікроРНК 375 були в 1,6 ($p < 0,05$) та 2,4 ($p < 0,05$) раза нижчими порівняно з хворими у яких безрецидивний період був ≥ 12 місяців.

Вперше на основі когортного проспективного дослідження застосовано індивідуалізований підхід в реконструктивно-відновній хірургії ПРРП.

Вперше доведено переваги застосування вільного шкірно-фасціального променевого клаптя передпліччя порівняно з регіонарним шкірно-жировим субментальним клаптьом для заміщення половинних дефектів язика у хворих на місцево поширений ПРРП та встановлено вірогідне підвищення показників функціонального статусу на 5,2 балів і якості життя на 13,7–16,5 балів у разі застосування шкірно-фасціального променевого клаптя передпліччя.

Вперше розроблена нова методика пластичного формування язика регіонарним модифікованим шкірно-м'язевим клаптем великого грудного м'яза після субтотальної його резекції та доведено, що застосування регіонарного модифікованого шкірно-м'язового клаптя великого грудного м'яза порівняно з вільним шкірно-фасціальним променевим клаптем передпліччя для усунення субтотальних дефектів язика у хворих на місцево поширений ПРРП дозволяє досягти порівнянних показників функціональної реабілітації і якості життя хворих, водночас вірогідно зменшує ризик розвитку ускладнень у донорській ділянці у 5,3 раза, скорочує термін стаціонарного лікування в середньому на 1,3 доби та тривалість оперативного втручання в середньому на 3,9 год.

Вперше розроблена нова методика пластичного формування глотки після глосектомії з ларингектомією регіонарним модифікованим шкірно-м'язевим клаптем великого грудного м'яза, яка дозволила провести радикальне оперативне втручання у хворих на занедбаний рак язика та відновити харчування природним шляхом у 94,1 % пацієнтів.

Вперше обґрунтовано переваги застосування регіонарного модифікованого шкірно-м'язового клаптя платизми порівняно з локальним шкірно-жировим носогубним клаптем для пластичного заміщення поверхневих дефектів дна ротової порожнини у хворих на місцево поширений ПРРП та встановлено достовірно вищі показники функціональної реабілітації

на 11,6–14,9 балів та якості життя хворих на 11,3–24,4 балів у разі застосування модифікованого ШМКП.

Вперше доведено переваги застосування регіонарного модифікованого шкірно-м'язевого клаптя великого грудного м'яза порівняно з регіонарним шкірно-м'язевим клаптем кивального м'яза для пластичного усунення глибоких дефектів дна ротової порожнини у хворих на місцево поширений ПРРП, а саме: достовірно підвищуються показники функціонального статусу на 10,4–12,9 балів; достовірно підвищуються показники якості життя хворих на 11,1–12,9 балів; скорочується термін стаціонарного лікування ($p < 0,05$).

Положення, що відображають наукову новизну дисертації в повній мірі характеризують обсяг і якість проведеного дослідження та створюють передумови для оптимізації лікування хворих на місцево поширений ПРРП з урахуванням отриманих автором даних.

4. Практичне значення одержаних результатів.

Особливістю дисертаційної роботи є її практична направленість. Автором обґрунтовано та впроваджено в практику хірургічний підхід з реконструкцією та наступною ПТ або ХПТ, що дозволяє суттєво підвищити виживаність хворих на місцево поширений ПРРП порівняно з ХПТ.

Розроблений автором алгоритм реконструктивно-відновного лікування хворих на місцево поширений ПРРП надає можливість вибрати оптимальні тканинні клапті та тканинні клапті резерву для пластичного заміщення післяопераційних дефектів ротової порожнини і може бути використаний у практичній діяльності онкологічних закладів.

На підставі аналізу проведених реконструктивно-відновних операцій у 298 хворих на місцево поширений ПРРП автором визначено найбільш ефективні тканинні клапті для пластичного заміщення половинних дефектів язика, субтотальних дефектів язика, тотальних дефектів язика без збереження гортані, поверхневих дефектів дна ротової порожнини, глибоких дефектів дна ротової порожнини та дефектів слизової щоби, що дозволяє покращити функціональний результат операції та якість життя хворих.

Застосування незалежних прогностичних факторів: клінічних – стадії захворювання, наявності хірургічних ускладнень; патологічних – позитивного краю резекції, екстракапсулярного поширення пухлинних клітин у лімфовузлах, метастатичного ураження множинних шийних лімфовузлів, низького ступеня диференціювання пухлини; молекулярно-біологічних маркерів(мікроРНК) – рівня експресії мікроРНК 21 та мікроРНК 375 у хворих на місцево поширений ПРРП, яким проведене хірургічне втручання, доцільне для визначення прогнозу захворювання та тактики ад'ювантного лікування.

Результати дослідження впроваджено в лікувальний процес Національного інституту раку, КНП «Подільський регіональний центр онкології» Вінницької обласної ради, КНП «Чернігівський обласний онкологічний диспансер» Чернігівської обласної ради, КНП «Черкаський

обласний онкологічний диспансер» Черкаської обласної ради, КНП «Закарпатський протипухлинний центр» Закарпатської обласної ради, що підтверджено актами впровадження. Використовуються в навчальному процесі на кафедрі стоматології Інституту післядипломної освіти Національного медичного університету імені О. О. Богомольця.

За результатами дослідження отримано 6 патентів України на корисну модель, що стосуються наукових результатів дисертації; підготовлено методичні рекомендації – 2; інформаційні листи про нововведення в системі охорони здоров'я – 3.

5. Обґрунтованість наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.

З методологічної точки зору дослідження побудовано правильно, чітко визначено його мету та поставлено завдання, застосовано сучасні об'єктивні методи, вибір яких обґрунтовано завданнями; положення та висновки дисертації базуються на достатньому фактичному клінічному матеріалі. Висвітлені в дисертації наукові положення чітко сформульовані та підтверджені отриманими результатами. Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій забезпечується репрезентативним обсягом обстежених та пролікованих хворих (510 хворих на місцево поширений ПРРП)

Робота складається з 2 основних досліджень. У першому дослідженні вивчали та порівнювали ефективність хіміопроменевої терапії (ХПТ) та хірургічного лікування з ад'ювантною (ПТ)/ХПТ у лікуванні хворих на місцево поширений ПРРП; аналізували вплив паліативної хірургії на виживаність хворих після проведеної ХПТ; досліджували прогностичне значення клінічних, патологічних прогностичних факторів та молекулярно-біологічних маркерів(мікро РНК) у хворих на місцево поширений ПРРП та порівнювали виживаність хворих при раку різних локалізацій ротової порожнини у групі хірургічного лікування з ад'ювантною ПТ/ХПТ. У другому (когортному проспективному) дослідженні вивчали результати реконструктивно-відновного лікування у 298 хворих на місцево поширений ПРРП. Хворі були розподілені на групи у залежності від типу операційного дефекту ротової порожнини. Для кожного типу дефекту застосовані порівнювані тканинні клапті. Порівнювали тривалість оперативного втручання, термін стаціонарного лікування, ускладнення після пересадки клаптів, ускладнення у реципієнтній ділянці, ускладнення у донорській ділянці, функціональний статус та якість життя хворих. Розподіл хворих на вищезазначені репрезентативні групи дозволив доказово оцінити результати лікування включених у дослідження хворих.

Результати, які автор отримав у представленій роботі отримані із застосуванням наступних сучасних методів: клінічних, патоморфологічних, ендоскопічних, променевих. Для оцінки експресії мікро РНК застосовано метод полімеразної ланцюгової реакції у реальному часі. Використані міжнародні критерії оцінки функціонального статусу – шкала PSS-HN (Performance Status Scale for Head and Neck Cancer Patients) та якості життя хворих – опитувальник якості життя UW-QOL v4 (University of Washington Quality of Life questionnaire, version 4). Аналіз результатів досліджень, показників ефективності лікування хворих на місцево поширений ПРПП проводився з допомогою статистичного пакета EZR v. 1.40 (R statistical software version 3.4.3, R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria, 2019). Загальна кількість залучених у дослідження хворих, частота, кількість та ретельність проведених тестів є достатніми для адекватної оцінки цифрових даних.

Отже, можна стверджувати, що дослідження проведено на високому сучасному методологічному і методичному рівні, відповідно до критеріїв доказової медицини, інформативність та достовірність наукових положень, висновків і рекомендацій, які подані у дисертації не викликають сумнівів.

6. Повнота викладу результатів в опублікованих працях й авторефераті.

Вивчивши тексти дисертації, автореферату, публікацій та доповідей автора на вітчизняних та міжнародних конференціях можна стверджувати, що рецензована дисертаційна робота Кравця О.В. є завершеною науковою працею, яка за обраною темою, актуальністю поставлених і розглянутих завдань, доказовими методичними підходами до їх вирішення та отриманими науковими і практичними результатами є актуальною та сучасною як з наукового так і практичного погляду.

За матеріалами дисертації опубліковано 22 наукових статті у фахових виданнях, рекомендованих МОН України, з них 4 – у виданнях, що індексуються у наукометричних базах Scopus та Web of Science; підготовлено методичні рекомендації – 2; інформаційні листи – 3; тези конференцій, конгресів та з'їздів – 12. Отримано 6 патентів України на корисну модель.

Автореферат дисертації повністю відображає зміст усіх розділів дисертації, висновків та практичних рекомендацій.

7. Оцінка змісту дисертації й автореферату, зауваження.

За структурою дисертаційна робота Кравця О.В. побудована традиційно і складається з вступу, огляду літератури, матеріалів та методів, 5-х розділів

власних досліджень, аналізу та узагальненню результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку літературних джерел та додатків. Робота добре ілюстрована рисунками, таблицями.

Анотація дисертації представлена українською та англійською мовами, за оформленням, обсягом і змістом відповідає встановленим вимогам, містить список публікацій здобувача.

У вступі дисертант розкриває суть наукової проблеми, її значущість, вихідні дані, підставу та обґрунтування актуальності дослідження, розкриває мету, завдання і методи дослідження, зв'язок з науковими програмами, практичне значення роботи, особистий внесок здобувача, матеріали апробації та публікації за темою дисертації.

Огляд літератури базується на аналізі 357 літературних джерел, з яких 50 – кирилицею та 307 – латиницею, переважно за останні 5-10 років. Написаний гарною мовою, досить критично і свідчить про безперечну обізнаність автора у досліджуваній проблемі. В даному розділі детально проаналізовані усі існуючі на сьогоднішній день методи комбінованого лікування хворих на місцево поширений плоскоклітинний рак голови та шиї в цілому та місцево поширений ПРПП зокрема. Також виконаний огляд літературних джерел щодо методів прогнозування, методів виконання реконструктивно-відновних операцій та їх особливостей. Автор доводить необхідність удосконалення існуючих та пошуку нових методів реконструктивного лікування та визначення оптимальних алгоритмів реконструктивно-відновного лікування хворих на місцево поширений ПРПП залежно від типу операційного дефекту. Огляд проведено на високому науковому рівні із охопленням більшості сучасних фахових видань. Резюме цього розділу у повній мірі відображає цілі і завдання дослідження.

У розділі 2 «Матеріали та методи дослідження» наведені дизайн дослідження та клінічна характеристика хворих. Програма дослідження схвалена комісією з етики Національного інституту раку. Автором чітко визначені критерії включення та виключення. Достеменно описані методи дослідження (клінічні, патоморфологічні, ендоскопічні, променеві, молекулярно-біологічні). Наведені критерії оцінки функціонального статусу – шкала функціонування для хворих на рак голови та шиї PSS-HN (Performance Status Scale for Head and Neck Cancer Patients) та якості життя хворих – опитувальник якості життя Вашингтонського університету UW-QOL v4 (University of Washington Quality of Life questionnaire, version 4).

Автором детально описані методи комбінованого лікування хворих на місцево поширений ПРПП. Добре описані та ілюстровані методики

реконструктивно-відновного лікування із застосуванням локальних, регіонарних та вільних тканинних клаптів у хворих на місцево поширений ПРРП. Необхідно констатувати, що дисертантом виконана скрупульозна статистична обробка отриманих у дослідженні даних за допомогою ліцензійних комп'ютерних програм.

Розділ 3 складається з 4 підрозділів. **Перший підрозділ** присвячений дослідженню ефективності ХПТ у 207 хворих на місцево поширений ПРРП. Паліативна хірургія після ХПТ проведена у 29,5 % хворого. Паліативна ПХТ після ХПТ проведена у 70,5 % хворого. Автором проведений аналіз загальної та безрецидивної виживаності хворих у групі ХПТ та підгрупах: ХПТ+ паліативна хірургія та ХПТ+ паліативна ПХТ. Проаналізовано частоту хірургічних ускладнень після паліативної хірургії. Показано, що паліативна хірургія порівняно з паліативною хіміотерапією після проведеної хіміопроменевої терапії у хворих на місцево поширений плоскоклітинний рак ротової порожнини збільшує 5-річну загальну та безрецидивну виживаність на 10,2% та 5% відповідно. Проведений однофакторний аналіз виявив зв'язок паліативної хірургії із загальною виживаністю. За результатами багатфакторного аналізу факторами, які впливають на загальну виживаність хворих, були поширеність первинної пухлини T3, T4 та метастатичне ураження регіонарних лімфовузлів N1, N2, N3, а факторами, які впливають на безрецидивну виживаність, – метастатичне ураження регіонарних лімфовузлів N2, N3.

Отже, здобувач робить важливий висновок, що паліативна хірургія після проведеної ХПТ покращує виживаність хворих на місцево поширений ПРРП порівняно з паліативною ПХТ та підтверджує його результатами однофакторного аналізу.

Другий підрозділ 3 розділу присвячений вивченню ефективності хірургічного підходу з ад'ювантною ПТ або ХПТ у 295 хворих на місцево поширений ПРРП. Автором проведено детальний аналіз хірургічних ускладнень (після пересадки тканинних клаптів, ускладнень у реципієнтній ділянці) та показників загальної і безрецидивної виживаності хворих.

У третьому підрозділі 3 розділу автором досліджено виживаність хворих на місцево поширений ПРРП різних локалізацій (слизова альвеолярного паростка верхньої щелепи/твердого піднебіння, слизова дна ротової порожнини, слизова нижньої щелепи, слизова ретромолярної ділянки, слизова щоки, язик). Найнижчі показники загальної та безрецидивної виживаності констатовано у хворих на плоскоклітинний рак слизової

ретромолярної ділянки, хоча при порівнянні кривих загальної та безрецидивної виживаності статистично достовірних відмінностей показника виживаності між різними локалізаціями ротової порожнини за логранговим критерієм не встановлено.

У четвертому підрозділі 3 розділу дисертант проводить порівняльний аналіз ефективності хіміопроменевої терапії та хірургії з ад'ювантною променевою або хіміопроменевою терапією у лікуванні хворих на місцево поширений ПРРП. Даний підрозділ є, безперечно, найцікавішим, оскільки на даний момент нехірургічні органозберігаючі підходи із застосуванням ХПТ продемонстрували подібну з хірургічним підходом ефективність у лікуванні хворих на місцево поширений плоскоклітинний рак ротоглотки, гортані та гортаноглотки, що підтверджено численними рандомізованими дослідженнями. Проте, дані щодо порівняння ефективності ХПТ та хірургічного підходу з ад'ювантною ПТ/ХПТ у хворих на місцево поширений ПРРП обмежені декількома ретроспективними дослідженнями з невеликою вибіркою хворих та суперечливими результатами.

Автором вперше на основі ретроспективного дослідження доведено, що застосування хірургічного підходу з ад'ювантною ПТ/ХПТ у лікуванні хворих на місцево поширений ПРРП вірогідно підвищує 5-річну загальну виживаність у 2,9 рази, а 5-річну безрецидивну виживаність – у 3,5 рази порівняно з ХПТ. Крім того, багатофакторним аналізом підтверджено вплив методу лікування на загальну та безрецидивну виживаність хворих. Також у дослідженні показано, що ризик виникнення хірургічних ускладнень у групі хірургія + ПТ/ХПТ достовірно нижчий порівняно з групою ХПТ після проведеної паліативної хірургії.

Розділ 4 містить два підрозділи та присвячений факторам прогнозу у хворих на місцево поширений ПРРП. **У підрозділі 1 розділу 4** досліджені клінічні та патогістологічні прогностичні фактори. Проведеним багатофакторним аналізом встановлено, що прогностично значущими клінічними факторами у хворих на ПРРП III–IV стадій, яким проведено хірургічне лікування з ад'ювантною ПТ/ХПТ, були IV стадія захворювання та наявність хірургічних ускладнень. Не встановлено прогностичної ваги віку, статі, локалізації та поширеності первинної пухлини.

Незалежними патологічними факторами були позитивний край резекції, екстракапсулярне поширення пухлинних клітин у лімфовузлах, метастатичне ураження множинних шийних лімфовузлів та низький ступінь диференціювання пухлини. Не встановлено прогностичної значимості перинеуральної інвазії, лімфоваскулярної інвазії та товщини пухлини.

У підрозділі 2 розділу 4 автором досліджено прогностичне значення молекулярно-біологічних маркерів (мікро РНК 21 та мікро РНК 375) у хворих на місцево поширений ПРРП. Слід відмітити важливість обраного фрагменту дослідження, оскільки одним з актуальних напрямків фундаментальної онкології останніх років є вивчення епігенетичних порушень при розвитку та прогресії злоякісних новоутворень, в тому числі при ПРРП. Особлива увага приділяється дослідженню мікро РНК, оскільки вони є основними регуляторами генів, задіяних у канцерогенезі.

Аналіз рівнів мікро РНК-21 та -375 в пухлинній тканині виявив зв'язок експресії мікро РНК-21 із поширеністю первинної пухлини та метастатичним ураженням регіонарних лімфатичних вузлів. Також встановлено асоціативний зв'язок експресії мікро РНК-375 із ступенем диференціювання пухлин та метастатичним ураженням регіонарних лімфатичних вузлів.

Дослідження експресії мікро РНК 21 та мікро РНК 375 у хворих на місцево поширений плоскоклітинний рак ротової порожнини після проведення хірургічного лікування з ад'ювантною ПТ/ХПТ виявило їх зв'язок з тривалістю безрецидивного періоду. Вперше встановлено, що у хворих на місцево поширений ПРРП з тривалістю безрецидивного періоду менше 12 місяців після проведення комбінованого лікування рівні експресії мікроРНК-21 та мікро РНК 375 були в 1,6 ($p < 0,05$) та 2,4 ($p < 0,05$) рази нижчими порівняно з хворими у яких безрецидивний період був ≥ 12 місяців.

Розділи 5, 6, 7 присвячені реконструктивно-відновній хірургії хворих на місцево поширений ПРРП. Безперечно, хірургічне лікування даних хворих призводить до значних функціональних порушень мовлення, ковтання, жування, дихання та косметичних дефектів обличчя. Тому первинні реконструктивні операції є невід'ємною складовою хірургічного етапу комбінованого лікування хворих на місцево поширений ПРРП.

Здобувач ставить завдання щодо розробки нових та удосконалення існуючих методик реконструктивно-відновних втручань з використанням локальних, регіонарних та вільних тканинних клаптів, розробки нових методик пластичного формування язика і глотки та порівняльного аналізу функціональних результатів і якості життя хворих на місцево поширений плоскоклітинний рак ротової порожнини після пластичного заміщення конкретних операційних дефектів із застосуванням різних типів тканинних клаптів, маючи на меті визначити найбільш ефективну методику.

Крім того, автор ставить завдання розробити алгоритм реконструктивно-відновного лікування хворих на місцево поширений

плоскоклітинний рак ротової порожнини з урахуванням типу післяопераційного дефекту.

При застосуванні різних реконструктивних методик для заміщення операційних дефектів язика, дна ротової порожнини та щоки вивчались тривалість оперативного втручання, термін стаціонарного лікування, ускладнення після пересадки клаптів, ускладнення у реципієнтній ділянці, ускладнення у донорській ділянці, функціональний статус та якість життя хворих.

Слід відзначити, що дисертант для реалізації поставлених завдань застосував сучасні реконструктивні методики із використанням місцевих тканинних клаптів, трансплантатів на судинній «ніжці» та мікрохірургічних трансплантатів. Зазначені методики тривалі у виконанні, складні та потребують спеціального інструментарію і обладнання.

У 1-3 підрозділах 5 розділу автор проводить порівняльний аналіз ефективності застосування вільного шкірно-фасціального променевого клаптя передпліччя та регіонарного шкірно-жирового субментального клаптя для пластичного заміщення половинних дефектів язика.

Вперше доведено переваги застосування вільного шкірно-фасціального променевого клаптя передпліччя порівняно з регіонарним шкірно-жировим субментальним клаптем для заміщення половинних дефектів язика у хворих на місцево поширений ПРРП та встановлено вірогідне підвищення показників функціонального статусу на 5,2 балів і якості життя на 13,7–16,5 балів у разі застосування шкірно-фасціального променевого клаптя передпліччя.

У 4-6 підрозділах 5 розділу здобувач порівнює ефективність застосування вільного шкірно-фасціального променевого клаптя передпліччя та регіонарного модифікованого шкірно-м'язового клаптя великого грудного м'яза для реконструкції язика після субтотальної резекції. Приводить розроблену методику формування язика регіонарним модифікованим шкірно-м'язового клаптя великого грудного м'яза. Автор доводить, що нова методика пластичного формування язика після субтотальної його резекції регіонарним модифікованим шкірно-м'язовим клаптем великого грудного м'яза порівняно зі стандартною методикою із застосуванням вільного шкірно-фасціального променевого клаптя передпліччя у хворих на місцево поширений ПРРП дозволяє досягти порівнянних показників функціональної реабілітації і якості життя хворих, водночас вірогідно зменшує ризик розвитку ускладнень у донорській ділянці у 5,3 раза, скорочує термін стаціонарного лікування в середньому на 1,3 доби та тривалість оперативного втручання в середньому на 3,9 год.

У 7 підрозділі розділу 5 автор аналізує результати пластичного заміщення тотальних дефектів язика без збереження гортані регіонарним модифікованим шкірно-м'язовим клаптем великого грудного м'яза. Приводить розроблену методику формування глотки зазначеним тканинним клаптем. Доводить доцільність проведення розширених оперативних втручань у хворих на занедбаний рак язика – глосектомії з ларингектомією та пластичного формування глотки за розробленою новою методикою модифікованим шкірно-м'язовим клаптем великого грудного м'яза, що надає можливість відновити харчування природним шляхом у 94,1 % хворих та досягти 5-річної загальної виживаності у $(35,3 \pm 11,6)$ % хворих.

У 1-3 підрозділах 6 розділу автор проводить порівняльний аналіз ефективності застосування локального шкірно-жирового носогубного клаптя та регіонарного модифікованого шкірно-м'язового клаптя платизми для пластичного усунення поверхневих дефектів дна ротової порожнини. Вперше обґрунтовано переваги застосування регіонарного модифікованого шкірно-м'язового клаптя платизми порівняно з локальним шкірно-жировим носогубним клаптем для пластичного заміщення поверхневих дефектів дна ротової порожнини у хворих на місцево поширений ПРРП та встановлено достовірно вищі показники функціональної реабілітації на 11,6–14,9 балів та якості життя хворих на 11,3–24,4 балів у разі застосування модифікованого ШМКП.

У 4-6 підрозділах 6 розділу досліджено результати пластичного усунення глибоких дефектів дна ротової порожнини із застосуванням регіонарного шкірно-м'язового клаптя кивального м'яза та регіонарного модифікованого шкірно-м'язового клаптя великого грудного м'яза. Вперше доведено переваги застосування регіонарного модифікованого шкірно-м'язового клаптя платизми порівняно з регіонарним шкірно-жировим носогубним клаптем для пластичного усунення глибоких дефектів дна ротової порожнини у хворих на місцево поширений ПРРП, а саме: достовірно підвищуються показники функціонального статусу на 10,4–12,9 балів; достовірно підвищуються показники якості життя хворих на 11,1–12,9 балів; скорочується термін стаціонарного лікування.

Розділ 7 присвячений вивченню результатів пластичного заміщення дефектів слизової щоки фасціальними та шкірними тканинними клаптями. Вперше обґрунтовано переваги застосування шкірних клаптів порівняно з фасціальними клаптями для заміщення дефектів слизової щоки у хворих на місцево поширений ПРРП, а саме: достовірно підвищується функціональний

результат реконструкції на 10,2 балів; достовірно покращуються показники якості життя хворих на 20–20,7 балів; знижується частота ускладнень у донорській ділянці у 3,5 рази.

Отже, підсумовуючи розділи у яких вивчались реконструктивно-відновні операції у хворих на місцево поширений ПРРП, слід зазначити, що автору вдалось досягнути мети та застосувати індивідуалізований підхід в реконструктивній хірургії ПРРП і визначити оптимальні тканинні клапті для пластичного заміщення різних типів операційних дефектів ротової порожнини та покращити функціональний результат операцій і якість життя цієї складної категорії хворих.

Усі розділи власних досліджень вдало проілюстровані, дані доповнені таблицями, рисунками, які надають можливість більш наочно сприймати викладений матеріал.

У розділі «Аналіз та обговорення результатів комбінованого та реконструктивно-відновного лікування хворих на місцево поширений плосклітинний рак ротової порожнини» автор проводить критичний аналіз отриманих результатів та співставлення їх із даними сучасної наукової літератури, спираючись на які доводить обґрунтованість власних положень отриманих під час виконання дисертаційної роботи та сформульованих у висновках. Цінним є те, що за усіма суперечливими питаннями автор наводить власне аргументоване бачення існуючих проблем. На підставі визначених вірогідних переваг порівнюваних реконструктивних методик дисертантом розроблено алгоритм реконструктивно-відновного лікування хворих на місцево поширений ПРРП - визначені оптимальні тканинні клапті та тканинні клапті резерву для пластичного заміщення післяопераційних дефектів язика, дна ротової порожнини та слизової щоби у залежності від типу операційного дефекту.

Одинадцять висновків відображають зміст наукового дослідження, цілком випливають із результатів дослідження та повністю відповідають поставленим завданням.

Практичні рекомендації зрозумілі, доступні для застосування в клінічній практиці онкологічних закладів.

Список використаних джерел є достатнім за кількістю наведених наукових праць та відповідає темі дисертації. Оформлення списку літератури відповідає нормативним документам.

Завершується дисертаційна робота додатками, які містять: список наукових праць, опублікованих за темою дисертації, відомості про апробацію результатів дисертації та копії актів впровадження.

Автореферат у повній мірі відображає основні положення дисертації. Робота в цілому є завершеною.

Недоліки і зауваження до дисертації та автореферату.

При ознайомленні з дисертаційною роботою виникли наступні зауваження:

1. Підрозділ 1 «Сучасні підходи в лікуванні хворих на місцево поширений плоскоклітинний рак голови та шиї» та підрозділ 2 «Ключові аспекти хірургічного лікування хворих на місцево поширений плоскоклітинний рак ротової порожнини» огляду літератури слід було б скоротити і навпаки дати більше інформації щодо дослідження мікроРНК;
2. Незначна кількість орфографічних помилок

Зауваження, які виникли під час роботи не носять принципового характеру і в жодній мірі не зменшують загальної позитивної оцінки дисертації.

У порядку дискусії виникають наступні запитання до автора:

1. При порівнянні частоти хірургічних ускладнень у групах хірургія+ПТ/ХПТ та хіміопроменева терапія. Вами встановлено достовірно вищу частоту ускладнень у групі ХПТ. Однак, з наведених результатів видно, що відмінності у частоті хірургічних ускладнень були лише в реципієнтній ділянці, за частотою некрозів тканинних клаптів відмінностей не було. Чим Ви це можете пояснити?
2. Як Ви оцінюєте отримані дані щодо прогностичного значення експресії мікро РНК? Які перспективи застосування зазначених молекулярно-біологічних маркерів у хворих досліджуваних Вами локалізацій?
3. Чим Ви можете пояснити відмінності функціонального результату та якості життя хворих у яких дефекти слизової щоки заміщали фасціальними та комбінованими шкірними клаптями, адже у обох випадках дефект було усунуто?

Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам.

Дисертаційна робота Кравця Олега Володимировича «Оптимізація лікування хворих на місцево поширений плоскоклітинний рак ротової порожнини» є самостійним і закінченим науковим дослідженням, що вирішує проблему покращення результатів лікування хворих на місцево поширений плоскоклітинний рак ротової порожнини.

Робота базується на достатньому об'ємі клінічного матеріалу та застосуванні сучасних методик лікування. За актуальністю, ступенем обґрунтованості та достовірності наукових положень, висновків, рекомендацій, вагомістю для науки і практичної медицини дисертація Кравця Олега Володимировича «Оптимізація лікування хворих на місцево поширений плоскоклітинний рак ротової порожнини» повністю відповідає вимогам п.10 «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України № 567 (зі змінами та доповненнями) від 24 липня 2013 року, щодо докторських дисертацій, а сам здобувач заслуговує на присудження наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.07 – онкологія.

Офіційний опонент:

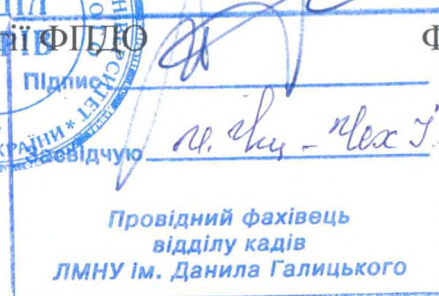
доктор медичних наук, професор,

Львівського національного медичного університету

імені Данила Галицького

завідувач кафедри онкології і радіології ФЛДО

Фецич Т.Г.



Вулиця кафедри онкології у м. Львові
17.02.2021р.

В.о. секретар ЛФДО (Левченко Г.В.)