

ВІДГУК

офіційного опонента на дисертаційну роботу Кравця Олега Володимировича на тему: «Оптимізація лікування хворих на місцево поширений плоскоклітинний рак ротової порожнини», яка подана на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук до спеціалізованої вченої ради Д 26.560.01 Національного інституту раку (спеціальність 14.01.07 – онкологія)

Актуальність. Тема дисертаційного дослідження є актуальною для України з огляду на те, що за останнє десятиріччя у чоловіків, хворих на рак органів ротової порожнини, смертність до року становить 43 % постійно, захворюваність – 10 випадків, а смертність 7 випадків на 100 тис населення без істотної динаміки (Бюлетень Національного канцер-реєстру: 2013, 2019). Незважаючи на візуальність локалізації, у більшості хворих діагностують III–IV стадії захворювання, що потребує комбінованих і комплексних методів лікування, послідовність яких на сьогодні чітко не визначена. Поки що не розроблена система реабілітації цих пацієнтів. Значну частину питань хірургічного лікування, функціональної реабілітації та прогнозування намагався розв'язати автор дисертаційної роботи.

Мета наукового дослідження – покращити результати лікування та якість життя хворих на місцево поширений плоскоклітинний рак органів ротової порожнини шляхом оптимізації підходів комбінованого лікування та розробки нових методик реконструктивно-відновних операцій.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконана в рамках двох планових науково-дослідних робіт Національного інституту раку на тему: «Вивчити ефективність різних режимів хіміо-променевої терапії та розробити функціонально-зберігаючі підходи до комплексного лікування хворих на рак порожнини рота» (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» (0119U000576, шифр ВН.14.01.07.185–19; 2019–2021 рр.).

Ступінь обґрунтованості та достовірності положень дисертаційної роботи. У науковому дослідженні використано достатній за обсягом клінічний матеріал – 510 хворих на рак органів і тканин ротової порожнини. Вивчалась ефективність різних протоколів лікування у двох когортах, до складу яких входили 207 і 303 хворих.

Наукова робота ґрунтується на клінічних, ендоскопічних, морфологічних і молекулярно-генетичних (*мікроРНК*) методах дослідженнях, променевих методах візуалізації (УЗД, КТ, МРТ). Використані

міжнародні критерії оцінки функціонального статусу (шкала PSS-HN) та якості життя хворих (опитувальник UW-QOL-v4). Статистичний аналіз результатів проводився з використанням пакета EZR v. 1.40 (R statistical software version 3.4.3, R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria, 2019).

Таким чином, істотність наукових тверджень і висновків, які винесено на захист, обумовлена, достатнім за обсягом клінічним матеріалом, використанням сучасних методів обстеження та засобів статистичного опрацювання отриманих даних.

Наукова новизна. Автором на основі ретроспективного та проспективного досліджень доведено, що застосування хірургічного підходу з ад'ювантною ПТ/ХПТ у лікуванні хворих на місцево поширений ПРРП збільшує 5-річну загальну (у 2,1-2,9 раза) та безрецидивну виживаність (у 3,1-3,5 раза), порівняно з групами хворих, які мали ХПТ і ХПТ в поєднанні з паліативною хірургією.

Вперше, на основі молекулярно-генетичного дослідження, встановлений асоціативний зв'язок експресії мікроРНК-21 та мікроРНК-375 з тривалістю безрецидивного періоду у хворих на місцево поширений плоскоклітинний рак ротової порожнини.

На основі когортного проспективного дослідження вперше застосовано індивідуалізований підхід в реконструктивно-відновній хірургії хворих на рак язика, рак слизової щоби і дна порожнини рота, який сприяв функціональній реабілітації та підвищував післяопераційну якість життя пацієнтів.

Дисертантом розроблені нові способи пластичного заміщення дефектів тканин ротової порожнини після радикальних операцій, на що отримано патенти України.

Практичне значення одержаних результатів.

Обґрунтовано перевагу первинного радикального хірургічного втручання з одномоментною реконструкцією та подальшою ад'ювантною променевою або хіміопроменевою терапією. Така лікувальна стратегія дозволяє досягти істотно вищих показників виживаності, ніж при первинному застосуванні хіміопроменевої терапії.

Розроблено та запропоновано алгоритм реконструктивно-відновного лікування хворих на місцево поширений ПРРП, який надає можливість вибрати оптимальні клапті та клапті резерву для пластичного заміщення післяопераційних дефектів язика, дна ротової порожнини та слизової щоби.

Визначено найбільш ефективні трансплантати для пластичного заміщення половинних і субтотальних дефектів язика, формування глотки після глосектомії, поверхневих та глибоких дефектів дна ротової порожнини

і шоки, які покращують функціональний результат операції та якість життя пацієнтів.

Застосування незалежних клініко-морфологічних прогностичних факторів – стадії захворювання, хірургічних ускладнень, позитивного краю резекції, метастатичного ураження шийних лімфовузлів з екстракапсулярною інвазією, ступеня злякисності пухлини (G), експресії мікроРНК-21 і мікроРНК-375 є доцільними для визначення прогнозу захворювання і тактики ад'ювантного лікування.

Структура і зміст дисертації, дотриманість діючих вимог щодо оформлення дисертації та автореферату.

Дисертаційна робота викладена на 396 сторінках друкованого тексту і складається з анотації, вступу, огляду літератури, матеріалів та методів, 5-ти розділів власних досліджень, аналізу й обговорення результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаної літератури, який містить 357 найменувань, додатків. Текст дисертації ілюстрований 107 рисунками і містить 69 таблиць.

У «Вступі» представлено мету і завдання наукового дослідження, об'єкт, предмет і методи дослідження, практичну новизну, особистий внесок дисертанта і способи апробації результатів наукової роботи.

Огляд літератури (*розділ 1*) присвячений сучасним тенденціям та проблемам у лікуванні хворих на місцево поширений плоскоклітинний рак ротової порожнини, складається із семи підрозділів, які відповідають поставленій меті та логічно пов'язані між собою. Автор аналізує дані наукових джерел щодо ефективності різних підходів комбінованого лікування хворих на рак органів ротової порожнини, роль клініко-патогістологічних та молекулярних прогностичних факторів у визначенні стратегії лікування, ключові аспекти хірургічних методів при місцево поширеному ракові язика та слизової щоки, доцільність тих або інших реконструктивних операцій, загальну та безрецидивну виживаність хворих після комбінованого лікування.

На основі метааналізу численних рандомізованих клінічних досліджень дисертант констатує, що на сьогодні є два основних підходи до лікування хворих на рак органів ротової порожнини – це хіміо-променева терапія з акцентом на збереження органів і радикальні хірургічні втручання в комбінації з хіміо-променевою терапією. Виконання комбінованих і розширених операцій призводить до значних функціональних порушень мовлення, ковтання, жування, дихання та косметичних дефектів обличчя. Ось чому такі пацієнти потребують реконструктивно-відновних операцій для функціональної реабілітації. Проте вибір оптимального тканинного матеріалу для пластичного заміщення різного типу післяопераційних дефектів ротової

порожнини залишається не вирішеною проблемою й вимагає більш детального вивчення.

Огляд літератури займає 42 сторінки і свідчить про всебічне розуміння дисертантом проблеми лікування хворих на рак органів ротової рожини. У списку використаної літератури знаходиться 357 наукових публікацій.

Зауваження. У переліку літературних джерел є поодинокі публікації за 1993–1998 роки.

У *другому* розділі «Матеріал і методи» автор подає загальну методологію роботи – дизайн наукового дослідження, який доступно проілюстровано на рис. 2.1. Дослідження ґрунтується на результатах діагностики та лікування 510 хворих на рак язика, слизової дна порожнини рота, слизової щоки та альвеолярних паростків.

Робота складається з двох основних клінічних досліджень. У першому (ретроспективному) дослідженні вивчалась ефективність ХПТ (група ХПТ) та ХПТ з паліативною хірургією (разом 207 хворих). У другому (проспективному) дослідженні (303 хворих) вивчалась ефективність хірургічного лікування в комбінації з ад'ювантною ПТ/ХПТ (група хірургія + ПТ/ХПТ). У всіх хворих була операбельна III-IV стадія за TNM-6 класифікацією: стадія III – 248 (48,6 %) хворих, стадія IV – у 262 (51,4 %) хворих.

У розділі подано загальну характеристику хворих, клінічних та інструментальних методів обстеження, морфологічних методик, для вивчення експресії мікроРНК було застосовано метод полімеразної ланцюгової реакції, оцінка функціонального статусу пацієнтів проводилась за шкалою для хворих на рак голови та шиї (PSS-HN), оцінка якості життя – за опитувальником Вашингтонського університету (UW-QOL v4), сумарна оцінка відповіді пухлини на лікування здійснювалась за критеріями RECIST.

Результати реконструктивно-відновного лікування вивчались у хворих з половинним і субтотальним дефектами язика, після глосектомії, з поверхневими і глибокими дефектами дна ротової порожнини та дефектами слизової щоки. Для кожного типу дефекту були вивчені різні реконструктивні методики. Застосовували локальні, регіонарні та вільні тканинні клапти. Порівнювали тривалість операцій, термін стаціонарного лікування, ускладнення після пересадки тканинних клаптів, ускладнення у реципієнтній ділянці, ускладнення у донорській ділянці, функціональний статус та якість життя хворих.

Методи лікування. У групі 207 хворих протокол комбінованої ХПТ включав: розділений на два етапи курс ПТ на первинну пухлину до СВД 60 Гр (2 Гр/фракцію) та зони регіонарного метастазування до СВД 40–60 Гр з проведенням курсу ПХТ (цисплатин 100 мг/м² в/в у 1-й день, 5-ФУ 1000

мг/м²/добу, в/в) у вигляді неперервної інфузії 1–4 дні) перед кожним етапом ПТ. Інтервал між етапами ХПТ складав три тижні.

У групі 303 хворих первинним було хірургічне лікування, яке включало радикальне видалення пухлини, шийну лімфодисекцію та пластичне заміщення післяопераційного дефекту ротової порожнини локальним, регіонарним або вільним тканинним клаптом. Ад'ювантне лікування призначали через 4–6 тижнів після операції. Протокол ад'ювантної ХПТ включав: курс ПТ на ложе первинної пухлини до СВД 60 Гр (2 Гр/фракцію) та зони регіонарного метастазування до СВД 40–60 Гр з одночасним внутрішньовенним введенням цисплатину 100 мг/м² у 1, 22, 43 дні.

Отже, особливість такої методики полягала в тому, що пластично переміщені здорові тканини на ложе первинної пухлини опромінювались СВД 60 Гр, крім того ділянка шиї після лімфаденектомії також опромінювалась 40-60 Гр. І все це проводилось не на лінійному прискорювачі, а на гамма-терапевтичному апараті (Со-60). Через відсутність чіткого описання протоколу променевої терапії складається враження, що було надлишкове опромінення у зв'язку з перекриванням полів при роздільному опроміненні первинного ложа пухлини і зони регіонарних лімфатичних вузлів.

Автор застосовував 13 способів пластики після радикального видалення первинної пухлини. Серед них: пластичне заміщення половинного і субтотального дефектів язика вільним шкірно-фасціальним променевим клаптом передпліччя, регіонарним шкірно-жировим субментальним клаптом, регіонарним шкірно-фасціальним клаптом надключичної артерії, регіонарним модифікованим шкірно-м'язовим клаптом великого грудного м'яза;

- пластичне заміщення дефекту дна ротової порожнини регіонарним модифікованим шкірно-м'язовим клаптом платизми, локальним шкірно-жировим носогубним клаптом, регіонарним шкірно-м'язовим клаптом кивального м'яза, регіонарним модифікованим шкірно-м'язовим клаптом великого грудного м'яза;

- пластичне заміщення дефекту слизової щоки локальним клаптом жирового тіла щоки, регіонарним фасціально-апоневротичним скронево-тім'яним клаптом, регіонарним шкірно-фасціальним клаптом надключичної артерії. Реконструкція глотки після глосектомії з ларингектомією регіонарним модифікованим шкірно-м'язовим клаптом великого грудного м'яза.

На більшість пластично-реконструктивних способів автором отримано патенти України. Всі ці методики чудово проілюстровані, описано послідовність хірургічних етапів.

Для визначення істотності отриманих результатів застосовувались адекватні статистичні методики обчислення.

Розділ займає 48 сторінок тексту, містить 8 таблиць і 20 рисунків.

У *третьому розділі* «Ефективність сучасних підходів комбінованого лікування хворих на місцево поширений плоскоклітинний рак ротової порожнини» автор аналізує результати хіміо-променевої терапії як самостійного методу лікування, так і в поєднанні з паліативною хірургією. Ця когорта хворих порівнювалась з іншою, у схемі лікування яких на першому місці було хірургічне втручання з наступною хіміо-променевою терапією.

У першій когорті хворих повна відповідь пухлини після ХПТ за критеріями RECIST 1.1 встановлена у 23 (11,1 %) хворих, часткова відповідь – у 149 (72 %), стабілізація захворювання у 28 (13,5 %) і прогресування – у 7 (3,4 %) хворих. Часткова і повна відповідь становили разом 83,1 %, це досить добрий ефект, але не довготривалий.

Хірургічний етап (тобто паліативні умовно-радикальні операції) були виконані у 61 (29,5 %) хворого. Частота розвитку післяопераційних ускладнень становила 60,6 % (95 % ВІ 53,6–66,9 %).

У другій когорті хворих, після первинної радикальної операції частота розвитку ускладнень становила 21,0 % (95 % ВІ 16,6–25,8 %). Багатофакторним аналізом отриманих даних автор стверджує, що ризик виникнення хірургічних ускладнень у групі «хірургія + ПТ/ХПТ» достовірно нижче порівняно з групою «ХПТ» (ВР = 0,35 (95 % ВІ 0,27–0,45); $p < 0,001$).

Однак, якщо розглянути структуру критичних для пластичної хірургії післяопераційних ускладнень, то отримуємо досить допустимі цифри в обох групах. Наприклад: повний некроз клаптів 1,6 % (1 група) / 1,7 % (2 група), частковий некроз – 3,3 % / 3,4 %, крайовий некроз – 1,6 % / 3,1 %; проте місцеві інфекційні ускладнення (13,1 % / 2,7 %) та розходження країв рани (9,8 % / 0,3 %) значно частіші в 1-й групі.

Загальна та безрецидивна 5-річна виживаність 146 хворих підгрупи ХПТ+паліативна ПХТ становила $(16,2 \pm 3,1) \%$ та $(13,3 \pm 2,9) \%$ відповідно.

Умовно-радикальні паліативні хірургічні втручання (підгрупа ХПТ+хірургія, 61 хворий) збільшують загальну 5-річну виживаність хворих до $(26,4 \pm 5,8) \%$, а безрецидивну до $(18,3 \pm 5,2) \%$, порівняно з підгрупою ХПТ.

У хворих другої когорти, які після радикальної операції отримували ад'ювантну ПТ (190 хв., 64,4 %) або ХПТ (105 хв., 35,6 %), загальна 5-річна та безрецидивна виживаність становила $(55,1 \pm 2,9) \%$ та $(57,1 \pm 2,9) \%$ відповідно. Таким чином, схема лікування другої когорти хворих має явні переваги.

Отримано оптимістичні дані щодо виживаності хворих на рак ротової порожнини різних локалізацій. Наприклад, загальна 5-річна виживаність хворих на рак альвеолярного паростка верхньої щелепи і твердого піднебіння

становила 80 %, рак слизової дна ротової порожнини – 58,2 %, рак слизової нижньої щелепи – 53,6 %, слизової щоки – 60,3 %, язика – 59,0 %.

Розділ 4 присвячений факторам прогнозу у хворих на рак ротової порожнини. Аналіз базується на результатах вивчення клінічних і морфологічних прогностичних факторів у 295 хворих на ПРРП III–IV стадій (підрозділ 4.1).

Дійсно, складні і довготривалі операції на фоні різноманітних коморбідних станів вимагають прогностичної оцінки успішності не тільки операції, але й протипухлинного лікування в цілому. Традиційно оцінюють клінічні прогностичні фактори (стать, вік, локалізація, стадія, ускладнення) та патогістологічні (край резекції, екстракапсулярне поширення пухлини, ураження метастазами лімфовузлів, периневральна та лімфоваскулярна інвазія, товщина пухлини, ступінь диференціювання пухлини). На основі ретельних однофакторних і багатофакторних аналізів було вивчено і підтверджено прогностичне значення впливу окремих факторів на загальну виживаність хворих. Однак все це більш-менш відомо. А заслуга автора полягає в тому, що вперше він дослідив і визначив нові молекулярно-генетичні біологічні прогностичні параметри у хворих на рак ротової порожнини. У підрозділі 4.2 обґрунтовано прогностичне значення експресії мікроРНК у хворих на місцево поширений плоскоклітинний рак порожнини рота. Вперше було встановлено, що в цих пухлинах експресуються мікроРНК-21 і мікроРНК-375, які відображають поширеність первинної пухлини ($r=-0,58$; мікроРНК-21) та метастатичне ураження регіонарних лімфатичних вузлів ($r=-0,55$; мікроРНК-21); експресія мікроРНК-375 асоціюється зі ступенем диференціювання пухлин та метастатичним ураженням регіонарних лімфатичних вузлів ($p<0,05$). Доведений зв'язок між показниками експресії мікроРНК-21 і мікроРНК-375 та тривалістю безрецидивного періоду, що дуже важливо під час диспансерного нагляду за хворим. Підрозділ проілюстрований двома рисунками (рис. 4.5–4.6) і 6-ма таблицями (табл. 4.8–4.14), у яких скрупульозно проаналізовано всі можливі параметри. Цей підрозділ значно піднімає наукову планку дисертації, яка має виражений онкохірургічний профіль.

У *5-му розділі* «Реконструктивно-відновні втручання у хворих з післяопераційними дефектами язика» проведено порівняльний аналіз ефективності реконструкції язика після його гемірезекції та субтотальної резекції із застосуванням вільного шкірно-фасціального променевого тканинного клаптя передпліччя, регіонарного шкірно-жирового субментального клаптя, регіонарного модифікованого шкірно-м'язового клаптя великого грудного м'яза. Відновлення анатомічної форми, об'єму, мобільності язика є важливими для функцій мовлення, жування, ковтання та гігієни ротової порожнини. Розділ насичений аналізом клінічного матеріалу і

методів лікування, складається із 7-ми підрозділів, у яких детально описано кожен методу пластичного заміщення язика і проведено порівняльний аналіз функціонального статусу за шкалою PSS-HN і якості життя хворих за опитувальником UW-QOL-v4. Розділ містить чудові клінічні ілюстрації, які допомагають зрозуміти етапність операції, розміщення трансплантату в реципієнтній ділянці, характер ускладнень на місці донорської рани та ін. Крім того, наведені приклади КТ візуалізації до і після операції (рис. 5.22, 5.23, 5.29, 5.34).

У підрозділі 5.7 представлено 17 випадків пластики ротоглотки регіонарним модифікованим шкірно-м'язовим клаптом великого грудного м'яза після глосектомії з ларингектомією і радикальної шийної лімфаденектомії. При цьому харчування рідкою їжею природним шляхом було відновлено у 16 (94,1 %) пацієнтів. Загальна 5-річна виживаність цих пацієнтів склала 35,3 %.

Проведення таких операцій свідчить про хірургічну впевненість, професійну сміливість і ретельний прорахунок хірургічного ризику. Вважаю, що паралельно з цією дисертацією могла би бути робота з анестезіологічного забезпечення операцій і післяопераційного періоду, адже такі хірургічні втручання тривають 6–9 годин.

Текст 5-го розділу ілюстрований 36 рисунками і 16 таблицями.

Розділ 6 присвячений реконструктивно-відновній хірургії у хворих з післяопераційними дефектами дна ротової порожнини.

При поверхневих дефектах тканин дна ротової порожнини автор застосовував локальний шкірно-жировий носогубний клапоть або регіонарний модифікований шкірно-м'язовий клапоть платизми. Ці групи хворих детально представлені у підрозділах 6.1 та 6.2. За єдиним алгоритмом (підрозділ 6.3) проводились порівняння ефективності реконструктивних операцій: п/о ускладнення на донорській рані та в реципієнтній ділянці, функціональний статус органів порожнини рота і якість життя хворих через 6 і 12 місяців. П'ятирічна загальна виживаність хворих групи ШЖНГК склала $(74,9 \pm 13,0) \%$, групи ШМКП – $(58,4 \pm 14,6) \%$ ($p=0,3$).

Термінологічне зауваження. У тексті говориться про шкірно-жировий «носо-губний» клапоть, насправді це умовна назва, адже як показано на рис. 6.1 та у Вашій журнальній статті за 2012 рік, зі щоки вирізається продовгуватий клапоть тканин паралельно або разом з носо-губною складкою. Тому точніша назва – це «щічно-носогубний» шкірно-жировий тунельний клапоть.

У підрозділах 6.4–6.6 описані групи хворих, у яких пластику глибоких дефектів дна ротової порожнини здійснювали регіонарним шкірно-м'язовим клаптом кивального м'яза або модифікованим шкірно-м'язовим клаптом великого грудного м'яза. Проведено порівняльну характеристику результатів

пластики. Зроблено висновок, що застосування регіонарного модифікованого ШМКВГМ для пластики глибоких дефектів дна ротової порожнини достовірно покращує функціональний результат, якість життя хворих, скорочує строки стаціонарного лікування, проте збільшує тривалість операції, порівняно із застосуванням регіонарного ШМККМ.

Розділ містить 14 таблиць і 20 рисунків.

Зауваження щодо запису часу тривалості операцій. Наприклад, у тексті відмічено час операції $5,77 \pm 0,23$ год., що при перерахунку з десяткової на шістдесяткову систему числення становить 5 год. 46 хв. 20 с \pm 13 хв. 8 с. Традиційно і зручніше для всіх використовувати шістдесяткову систему вимірювання часу із зазначенням годин і хвилин.

Розділ 7-й присвячений реконструктивно-відновним втручанням у хворих з післяопераційними дефектами слизової щоки.

Автор проводить порівняльний аналіз ефективності реконструкції дефектів слизової щоки із застосуванням клаптя жирового тіла щоки і фасціально-апоневротичного скронево-тім'яного клаптя з шкірно-м'язовим клаптем платизми і шкірно-фасціальним клаптем надключичної артерії.

П'ятирічна загальна виживаність хворих першої підгрупи склала $(46,7 \pm 9,1) \%$, другої підгрупи – $(53,8 \pm 9,8) \%$ ($p=0,6$). Текст розділу ілюстрований 7 таблицями і 16 рисунками.

Таким чином, із загальної кількості пластичного заміщення операційних дефектів, локальні тканинні трансплантати були застосовані у 7,5 % хворих, регіонарні – у 69,8 %, вільні – у 21,0 %, в 1,7 % хворих було проведене протезування дефекту після резекції верхньої щелепи.

У *заклучному розділі* «Аналіз та обговорення результатів комбінованого та реконструктивно-відновного лікування» автор стисло підсумовує наукове дослідження, проводить аналіз та узагальнення отриманих результатів, на яких ґрунтуються висновки й практичні рекомендації. Заслуговує на увагу порівняльна таблиця «Характеристика результатів досліджень», у якій дисертант порівнює власні результати 5-річної виживаності хворих з результатами інших авторів за їхніми публікаціями в 2010, 2015 і 2017 роках.

Ще одна «родзинка» дисертації, яка містить конкретні практичні поради, – це «Алгоритм реконструктивно-відновного лікування хворих на місцево поширений ПРРП», у якому визначені оптимальні тканинні трансплантати і клапті резерву для пластичного заміщення операційних дефектів після радикальних хірургічних втручань.

Таким чином, дисертант науково обґрунтував першочерговий хірургічний етап у лікуванні операбельних хворих на ПРРП III-IV стадії. Поєднання радикальної операції з реконструктивно-відновною пластикою та ад'ювантною хіміопроменевою терапією істотно підвищує 5-річну загальну

та безрецидивну виживаність у хворих на місцево поширений ПРРП, порівняно з хворими, які починали лікування з ХПТ.

11 висновків логічно відображають завдання дисертаційного дослідження і його результати.

Практичні рекомендації чіткі і зрозумілі, надають необхідну для клініцистів-онкологів інформацію.

Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях та авторефераті. Основні положення дисертаційної роботи оприлюднені на 14 науково-практичних конференціях і з'їздах за період 2012 – 2020 рр.

За результатами науково-дослідної роботи опубліковані 22 статті у фахових виданнях, з них 4 – у журналах, що індексуються у наукометричних базах Scopus та Web of Science; видано методичні рекомендації (2) та інформаційні листи (3), опубліковано 12 тезових повідомлень. Автор отримав 6 патентів України на способи лікування.

Автореферат оформлено згідно існуючих вимог і загалом у ньому відображені усі пункти і положення дисертаційної роботи.

Висновки наукової роботи ґрунтуються на клінічних, ендоскопічних, морфологічних, молекулярно-генетичних методах дослідження, променевих методах візуалізації (УЗД, КТ, МРТ), використанні міжнародних шкал оцінки функціонального статусу (PSS-HN) та якості життя хворих (UW-QOL-v4).

Зауваження, які були вказані після рецензування розділів дисертації не змінюють у цілому позитивне враження від наукової роботи.

Під час рецензування виникли наступні *запитання*:

1. Згідно із сучасною класифікацією AJCC (2017) необхідно оцінювати вплив передопераційного протипухлинного лікування, який кодується категоріями усTNM. У дисертації такого кодування немає у хворих першої когорти, хоча 61 пацієнт був прооперований. Запитання: «У скількох хворих після передопераційної хіміо-променевої терапії відмічалось пониження стадії (усTNM) та прояви лікувального патоморфозу 3–4 ступеню при гістологічному дослідженні пухлин?»
2. У 17 хворих була виконана комбінована глосектомія з ларингектомією та пластичним формуванням ротоглотки. Чи визначали у цих пацієнтів статус p16/HPV? Якщо так, то які результати одно- і трирічної виживаності у хворих з p16+?
3. Як Ви поясните той факт, що у хворих через 12 місяців після реконструкції половини язика і після реконструкції субтотального дефекту (3/4) язика смакові відчуття майже однакові й становлять 72,6–74,4 балів та 64,7–65,0 балів від належних? Чому після пластичного заміщення дефектів слизової щоби (без резекції язика) смакові відчуття становлять 68 балів від належних?

4. Прототипом Вашої роботи за дизайном лікування є дослідження Elbers et al. (2017), за результатами якого загальна виживаність збільшилась від 22 % до 45 %, при цьому остеорадіонекроз нижньої щелепи розвинувся у 4 % хворих групи ХПТ та у 7 % хворих групи хірургії з ад'ювантною ХПТ. Враховуючи те, що у Вашому дослідженні хворі отримували післяопераційну гамма-променевою терапію (Co-60) дозою 60 Гр як на ділянку первинної пухлини, так і на зону регіонарних лімфатичних вузлів (60 Гр), у скількох пацієнтів виникли остеорадіонекроз нижньої щелепи та фіброзно-склеротичні зміни язика?

5. Загальна 5-річна виживаність хворих у Вашому дослідженні склала 55 %. Отже, 45 % хворих померло за цей же час. Запитання: «У скількох хворих (в %) виник місцевий рецидив (в т.ч. на трансплантованих тканинах), який спричинив смерть, і в якій частині хворих віддалені метастази були причиною смерті?»

Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам.

Дисертаційна робота Кравця Олега Володимировича на тему: «Оптимізація лікування хворих на місцево поширений плоскоклітинний рак ротової порожнини» є завершеною науковою працею, яка має теоретичне значення і практичну спрямованість на вирішення актуального клінічного завдання в онкології, що дозволяє підвищити якість діагностики, прогнозування, ефективність лікування і реабілітації хворих на рак органів ротової порожнини. За актуальністю, методологічним і методичним рівнем, науковою новизною та практичним значенням наукова робота відповідає вимогам «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24 липня 2013 р. № 567 (зі змінами та доповненнями), щодо докторських дисертацій, а сам здобувач заслуговує на присудження наукового ступеня доктора медичних наук зі спеціальності «14.01.07 – онкологія».

Офіційний опонент:

завідувач кафедри онкології,
променевої діагностики і терапії та
радіаційної медицини Тернопільського
національного медичного університету
ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України,
доктор медичних наук, професор

Галайчук І. Й.

Заступник ректора з кадрами
Тернопільського національного
медичного університету



Водчук наїшов у
17.02.2021 р.
Вр. секретар Лавреня Лавреня