

ВІДГУК

на дисертацію Кравця Олега Володимировича «Оптимізація лікування хворих на місцево поширений рак ротової порожнини», подану в спеціалізовану вчену раду Д 26.60.01 « Національного інституту раку» на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.07 – онкологія

Актуальність теми.

За даними Національного канцер-реєстру, захворюваність на рак ротової порожнини в Україні складає 6,4 на 100 тис. населення. На момент встановлення діагнозу у понад 50,0 % хворих виявляють III–IV стадії, а летальність до року складає 41,0 %. Ефективність лікування і виживаність в таких випадках проблематична.

Хірургічний метод лікування хворих на резектабельний місцево поширений плоскоклітинний рак ротової порожнини (ПРРП) залишається вибором з наступною ПТ або ХПТ. Хворим на ПРРП III–VI стадії показано виконання комбінованих і розширених операцій, що призводять до значних функціональних порушень мовлення, ковтання, жування, дихання та косметичних дефектів обличчя. Узагальнених підходів у реконструктивній хірургії ПРРП не сформовано. Виникає потреба удосконалення методик пластичного закриття післяопераційних дефектів ротової порожнини; та не визначені оптимальні тканинні клапті для реконструкції язика, дна ротової порожнини та щоки залежно від типу операційного дефекту. Вирішення цих проблем дає перспективу суттєво покращити ефективність лікування та якість життя хворих на місцево поширений плоскоклітинний рак ротової порожнини.

Виходячи з цих обставин, автор поставив перед собою 7 завдань для визначення найкращих варіантів лікування і реабілітації хворих на рак порожнини рота. Представлена для обговорення дисертаційна робота Кравця О.В. у повному обсязі дає відповідь на поставлені завдання дослідження та дає науковцям і практичним онкологам алгоритм дій при вирішенні методу лікування та реабілітації різних локалізацій раку порожнини рота. Саме тому, сучасність та актуальність дисертаційної роботи Кравця О.В. без сумніву для науки та практики очевидна.

Зв'язок роботи з науковими програмами, темами.

Дисертація Кравця О.В. виконана за планом 2-х науково-дослідних робіт Національного інституту раку: «Вивчити ефективність різних режимів хіміо-променевої терапії та розробити функціонально-зберігаючі підходи до комплексного лікування хворих на рак порожнини рота» (№ держреєстрації 0116U002405, шифр ВН.14.01.07.166–16; 2016–2018 рр.); та «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» (№ держреєстрації 0119U000576, шифр ВН.14.01.07.185–19; 2019–2021 рр.). виконана в рамках науково- дослідних робіт Національного інституту раку.

Наукова новизна одержаних результатів.

Вперше на основі ретроспективного та проспективного досліджень доведено, що застосування первинного хірургічного підходу з ад'ювантною променевою або хіміо-променевою терапією у лікуванні хворих на місцево поширений плоскоклітинний рак ротової порожнини достовірно підвищує 5-річну загальну виживаність у 2,1-2,9 рази, а 5-річну безрецидивну виживаність у 3,1-3,5 рази порівняно з поєднаною хіміо-променевою терапією.

Вперше встановлений асоціативний зв'язок експресії мікроРНК 21 та мікроРНК 375 з тривалістю безрецидивного періоду у хворих на місцево поширений плоскоклітинний рак ротової порожнини. Рівні експресії мікроРНК 21 та мікроРНК 375 були в 1,6 ($p < 0,05$) та 2,4 ($p < 0,05$) рази нижчими у хворих з тривалістю безрецидивного періоду менше 12 міс. після проведення хірургічного лікування з ад'ювантною ПТ/ХПТ порівняно з хворими, у яких безрецидивний період склав ≥ 12 міс.

Вперше розроблена нова методика пластичного формування глотки після глосектомії з ларингектомією регіонарним модифікованим ШМКВГМ, яка дозволила провести радикальне хірургічне втручання у хворих на занедбаний рак язика та відновити харчування природним шляхом у 94,1 % пацієнтів.

Розроблена нова методика пластичного формування язика регіонарним модифікованим ШМКВГМ після радикальної субтотальної резекції та вперше доведено, що застосування регіонарного модифікованого ШМКВГМ порівняно з вільним ШФПКП для усунення субтотальних дефектів язика у хворих на місцево поширений плоскоклітинний рак ротової порожнини 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, а тривалість хірургічного втручання в середньому на 3,9 год.

Обґрунтовано переваги застосування регіонарного модифікованого ШМКП порівняно з локальним ШЖНГК для пластичного заміщення поверхневих дефектів дна ротової порожнини у хворих на місцево поширений плоскоклітинний рак ротової порожнини та вперше 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 ШМКВГМ порівняно з регіонарним ШМККМ для пластичного усунення глибоких дефектів дна ротової порожнини у хворих на місцево поширений плоскоклітинний рак ротової порожнини, 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.

Вперше обґрунтовано переваги застосування комбінованих шкірних клаптів (регіонарного модифікованого ШМКП та регіонарного ШФКНА) порівняно з фасціальними клаптями (локальним КЖТЩ та регіонарним ФАСТК) для заміщення дефектів слизової щоби 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 раза.

Практичне значення отриманих результатів.

Методики запропоновані автором дисертації стануть для практичного лікаря настановою для вирішення складних завдань реконструктивної хірургії в ділянці ротової порожнини. Дисертантом видані дві методичні рекомендації. Методики, розроблені автором

впроваджені в практичну сферу діяльності онкологічних диспансерів країни, використовуються в навчальному процесі на кафедрі стоматології Інституту післядипломної освіти Національного медичного університету імені О. О. Богомольця.

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

Наукові положення дисертації чітко сформульовані та підтверджені отриманими результатами.

Обґрунтованість результатів наукового дослідження та їх достовірність базується на достатній кількості вибірки – 510 хворих на місцево поширений ПРРП.

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.

У дисертації застосовано клінічні, морфологічні, імуногістохімічні, ендоскопічні, променеві та сучасні статистичні методи дослідження. Використані міжнародні критерії оцінки функціонального статусу – шкала PSS-HN та якості життя хворих – опитувальник якості життя UW-QOL v4.

Статистичний аналіз результатів дослідження проводився з використанням пакета EZR v. 1.40 (R statistical software version 3.4.3, R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria, 2019).

Мета, завдання, предмет та об'єкт дослідження автором сформульовані вірно і їх постановка та зміст повністю узгоджуються зі змістом дисертації.

Автор у повному обсязі виконав 7 завдань, які були поставлені для досягнення мети дослідження.

Автореферат повністю відображає виконаний обсяг дисертаційної роботи та відповідає її змістові.

Оформлення дисертації та її структура.

Дисертаційна робота викладена українською мовою на 396 сторінках машинопису складається з анотації, вступу, огляду літератури, матеріалів та методів, 5 розділів з результатами власного дослідження, аналізу й обговорення результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаної літератури (357 джерел, з яких 50 кирилицею та 307 латиницею), додатків. Робота ілюстрована 107 рисунками, містить 69 таблиць.

У розділі 1 автор розглядає останні публікації в медичній періодиці на методи лікування хворих на рак порожнини рота III-IV стадії, освітлює проблеми. Автор доводить необхідність пошуку нових методів хірургічного лікування і реконструктивних операцій для визначення оптимальних алгоритмів при місцево поширених формах раку порожнини рота окремих локалізацій.

У розділі 2 **Матеріали та методи дослідження** автор представляє дизайн дослідження, загальну характеристику хворих, оцінку якості життя, функціонального стану пацієнта та характеризує методи дослідження. Добре ілюстровані пластичні операції при різних дефектах ротової порожнини в залежності від їх типів. На прекрасних за якістю рисунках показані етапи операцій та кінцеві результати.

В основу дослідження покладено аналіз безпосередніх та віддалених результатів лікування 510 хворих на місцево поширений ПРРП у відділенні пухлин голови та шиї Національного інституту раку та Черкаському обласному онкологічному диспансері у період з 2002 до 2018 р., з яких: чоловіків – 449 (88,0%), жінок – 61 (12,0%); середній вік хворих склав ($56,3 \pm 9,0$) років. На сучасному рівні проведено статистичну обробку матеріалів дисертації.

Розділ 3 ЕФЕКТИВНІСТЬ СУЧАСНИХ ПІДХОДІВ КОМБІНОВАНОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА МІСЦЕВО ПОШИРЕНИЙ ПЛОСКОКЛІТИННИЙ РАК РОТОВОЇ ПОРОЖНИНИ

У розділі автор розглядає сучасні підходи до комбінованого лікування хворих на місцево поширений ПРРП, вплив клініко-патологічних факторів на прогноз захворювання та показники виживаності хворих на рак ротової порожнини різних локалізацій.

Поєднана ХПТ проведена у 207 хворих на місцево поширений плоскоклітинний рак ротової порожнини: чоловіків було 180 (87,0 %), жінок – 27 (13,0 %); середній вік пацієнтів ($55,8 \pm 9,2$) років.

За локалізацією захворювання розподіл хворих був наступним: рак язика встановлено у 97 (46,9 %) хворих, слизової дна ротової порожнини – у 51 (24,6 %), слизової щоки – у 20 (9,7 %), слизової нижньої щелепи – у 20 (9,7 %), ретромоллярної ділянки – в 11 (5,3 %), слизової альвеолярного паростка верхньої щелепи/твердого піднебіння – у 8 (3,9 %) випадках. Хворі отримали перед кожним етапом розщепленої променевої терапії системну хіміотерапію цисплатиною 100 мг на м² та 5-торурацилом 500 мг на м².

Показники виживаності хворих на місцево поширений ПРРП, яким проведена поєднана ХПТ: 3-річна загальна та безрецидивна виживаність становила ($27,6 \pm 3,1$) та ($19,6 \pm 2,8$) % відповідно; 5-річна загальна та безрецидивна виживаність – ($19,1 \pm 2,8$) та ($16,2 \pm 2,6$) % відповідно.

Паліативна хірургія після ХПТ проведена у 61 (29,5 %) хворого (підгрупа ХПТ+паліативна хірургія). Типи хірургічних втручань, виконані у даних пацієнтів: видалення первинної пухлини з шийною лімфодисекцією; видалення первинної пухлини з шийною лімфодисекцією та пластичним заміщенням дефекту васкуляризованим тканинним клаптом.

Загальна 5-річна та 5-річна безрецидивна виживаність хворих на місцево поширений ПРРП групи ХПТ (ХПТ+паліативна ПХТ і ХПТ+паліативна хірургія) склала ($19,1 \pm 2,8$) та ($16,2 \pm 2,6$) % відповідно.

Загальна 5-річна та 5-річна безрецидивна виживаність хворих на місцево поширений ПРРП підгрупи ХПТ+паліативна хірургія становила ($26,4 \pm 5,8$) % та ($18,3 \pm 5,2$) % відповідно.

Автор робить висновок, що паліативна хірургія порівняно з паліативною ПХТ показує кращі результати виживаності хворих на ПРРП.

Розглянуто фактори, що впливали на виживаність хворих це: поширеність первинної пухлини та ступінь ураження метастатичних регіонарних лімфовузлів.

Хірургія з ад'ювантною ПТ або ХПТ у лікуванні хворих на місцево поширений ПРРП

Хірургічне лікування з ад'ювантною ПТ або ХПТ проведено у 303 хворих на місцево поширений ПРРП. Результати 5-річної виживаності відстежено та досліджено у 295 з 303 пацієнтів: чоловіків було 263 (89,2 %), жінок – 32 (10,8 %); середній вік пацієнтів ($56,8 \pm 8,9$) років.

За локалізацією захворювання розподіл хворих був наступним: рак язика встановлено у 141 (47,8 %) хворих, слизової дна ротової порожнини – у 75 (25,4 %), слизової щоки – у 38 (12,9 %), слизової нижньої щелепи – у 18 (6,1 %), слизової ретромоллярної ділянки – у 18 (6,1 %), слизової альвеолярного паростка верхньої щелепи/твердого піднебіння – у 5 (1,7 %). Загальна 5-річна та 5-річна безрецидивна виживаність хворих на місцево поширений ПРРП, яким проведене хірургічне лікування з ад'ювантною ПТ або ХПТ, становила ($55,1 \pm 2,9$) % та ($57,1 \pm 2,9$) % відповідно.

Також крайнє важними є дослідження статистичних показників для різних локалізацій новоутворень порожнини рота. Вони продемонстровані кривими Каплана –Мейєра.

Дисертант робить висновок що, застосування хірургічного лікування з ад'ювантною ПТ або ХПТ у хворих на місцево поширений ПРРП вірогідно підвищує 5-річну загальну та безрецидивну виживаність порівняно з ХПТ.

Проведено багатофакторний аналіз впливу клінічних, патологічних факторів на загальну та безрецидивну виживаність хворих на рак порожнини рота при ретроспективних дослідженнях, яким проводилась поєднана хіміопроменева терапія.

Ризик виникнення хірургічних ускладнень у групі хірургія + ПТ/ХПТ достовірно нижчий порівняно з групою поєднаної ХПТ після проведеної «рятівної» хірургії.

Автором вперше, базуючись на даних ретроспективного дослідження, довів перевагу хірургічного підходу на першому етапі лікування з наступною ад'ювантною ПТ/ХПТ при лікуванні хворих на місцево поширений ПРРП. Хірургія + ПТ/ХПТ достовірно підвищує 5-річну загальну виживаність у 2,9 раза, а 5-річну безрецидивну виживаність – у 3,5 раза порівняно з ХПТ.

РОЗДІЛ 4 ФАКТОРИ ПРОГНОЗУ У ХВОРИХ НА МІСЦЕВО ПОШИРЕНИЙ ПЛОСКОКЛІТИННИЙ РАК РОТОВОЇ ПОРОЖНИНИ

Розділ складається з двох підрозділів та розглядає фактори прогнозу у хворих на місцево поширений ПРРП.

Аналіз базується на результатах вивчення клінічних і патогістологічних прогностичних факторів у 295 хворих на ПРРП III–IV стадій, яким проведено хірургічне лікування з ад'ювантною ПТ або ХПТ.

Для вивчення впливу клінічних та патогістологічних факторів ризику на виживаність було використано регресійну модель пропорційних ризиків за методом Кокса.

Багатофакторним аналізом автором встановлено вірогідний вплив на загальну та безрецидивну виживаність хворих: позитивного краю резекції, екстракапсулярного поширення пухлинних клітин у лімфовузлах, метастатичного ураження множинних лімфовузлів та низького ступеня диференціювання пухлини (ВР = 4,00 (95 % ВІ 2,36–6,78), $p < 0,001$ та ВР = 3,87 (95 % ВІ 2,29–6,56), $p < 0,001$ відповідно; ВР = 2,57 (95 % ВІ 1,75–3,79), $p < 0,001$ та ВР = 2,43 (95 % ВІ 1,65–3,58), $p < 0,001$ відповідно; ВР = 2,41 (95 % ВІ 1,63–3,55), $p < 0,001$ та ВР = 2,53 (95 % ВІ 1,71–3,73), $p < 0,001$ відповідно; ВР = 1,48 (95 % ВІ 1,10–1,98), $p = 0,009$) та ВР = 1,58 (95 % ВІ 1,18–2,12), $p = 0,003$ відповідно). Цікаво що, не встановлено прогностичної значущості периневральної інвазії, лімфоваскулярної інвазії та товщини пухлини.

У підрозділі 2 розділу 4 автором досліджено прогностичне значення молекулярно-біологічних маркерів (мікроРНК 21 та мікроРНК 375) у хворих на місцево поширений ПРРП. Виявлено, що характерною ознакою досліджених зразків пухлинної тканини хворих на місцево поширений ПРРП були високі рівні експресії мікроРНК 21 ($> 0,26$ у.о.) та мікроРНК 375 ($> 0,36$ у.о.), які визначались у 72,0 % ($p < 0,05$) та 63,0 % ($p < 0,05$) випадків

Аналіз рівнів мікроРНК 21 та мікроРНК 375 в пухлинній тканині виявив зв'язок експресії мікроРНК 21 із поширеністю первинної пухлини ($r = -0,58$; $p < 0,05$) та метастатичним ураженням регіонарних лімфатичних вузлів ($r = -0,55$; $p < 0,05$). Встановлено асоціативний зв'язок експресії мікроРНК 375 із ступенем диференціювання пухлин ($r = 0,58$; $p < 0,05$) та метастатичним ураженням регіонарних лімфатичних вузлів ($r = -0,54$; $p < 0,05$).

Залежно від тривалості безрецидивного періоду хворих на місцево поширений ПРРП було розподілено на 2 групи: першу групу склали 14 хворих, тривалість безрецидивного періоду у яких була меншою 12 міс.; другу групу – 16 хворих, у яких тривалість безрецидивного періоду була ≥ 12 міс. після проведення комбінованого лікування.

При аналізі показників експресії мікроРНК 21 у пухлинній тканині хворих на місцево поширений ПРРП залежно від тривалості безрецидивного періоду виявлено, що у 1 групі її середній рівень становив $(0,30 \pm 0,05)$ у.о. і був у 1,56 ($p < 0,05$) раза нижчим порівняно з пацієнтами 2 групи – $(0,47 \pm 0,08)$ у.о. Середній рівень експресії мікроРНК 375 у хворих 1 групи становив $(0,22 \pm 0,11)$ у.о. і був у 2,4 ($p < 0,05$) раза нижчим порівняно з пацієнтами 2 групи – $(0,53 \pm 0,13)$ у.о.

Розділи 5,6,7 присвячені реконструктивно-відновлювальним операціям хворим пухлинами язика та порожнини рота, післяопераційними дефектами щоки.

Слід зауважити, що виконання різних реконструктивних операцій для закриття дефектів язика, дна ротової порожнини та щоки потребувало великої тривалості оперативного втручання. Автор вивчає та порівнює ускладнення при різних варіантах клаптів: як після їх пересадки, ускладнення у реципієнтній ділянці, ускладнення у донорській ділянці, функціональний статус та якість життя хворих. Дисертантом було застосовано та порівняно ефективність різних сучасних реконструктивних методик із формуванням місцевих тканинних клаптів, трансплантатів на судинній «ніжці» та мікрохірургічних трансплантатів.

Автор наглядно на рисунках з поясненнями демонструє методики та ілюструє прекрасними фотографіями. Досліджує ефективність методик та якість життя пацієнтів після проведеного лікування.

Розділ 8 «Аналіз та обговорення результатів комбінованого та реконструктивно-відновного лікування хворих на місцево поширений плосклітинний рак ротової порожнини».

У розділі дисертант обговорює результати комбінованого лікування хворих місцево поширеного рака порожнини рота.

Дисертант порівнює свої результати з іншими авторами при ретроспективному дослідженні лікування хворих на ПРРП ,

демонструючи перевагу хірургічного лікування на першому етапі з адювантною ХПТ. 5-ти річна загальна та 5-ти річна безрецидивна виживаність була достовірно вищою,

Автор також показує перевагу паліативної хірургії при невдачах первинного хіміопроменевого лікування над паліативною хіміотерапією. Хірургія паліативна збільшує 5-річну загальну та безрецидивну виживаність на 10,2% та 5% відповідно.

Провівши аналіз виживаності хворих на рак різної локалізації ротової порожнини ,автор, при порівнянні кривих загальної та безрецидивної виживаності за логранговим критерієм, достовірних відмінностей не виявив ($p=0,55$ та $p=0,77$).

На підставі своїх наукових досліджень, дисертантом розроблено алгоритм реконструктивно-відновного лікування хворих на місцево поширений ПРРП - визначені оптимальні тканинні клапти та тканинні клапти резерву для пластичного заміщення післяопераційних дефектів язика. дна ротової порожнини та слизової щоки у залежності від типу операційного дефекту.

Висновки. За новизною та інформативністю усі 11 висновків нові, вони відповідають на завдання дисертаційної роботи.

Дисертація закінчується додатками, що містять: список наукових праць опублікованих за темою дисертації, відомості про апробацію результатів дисертації та копії актів впровадження.

Недоліки і зауваження до дисертації та автореферату.

1. В огляді літератури немає даних про роль регіонарної хіміотерапії при ПРРП та публікації з цього приводу.
2. Хіміотерапія що проводилась разом з ПТ у Вашому ретроспективному дослідженню, на мій погляд, була малоефективною - (цисплатина та фторурацил). Її проводили 2 рази перед розщепленим циклом ПТ.
3. Дисертаційна робота Кравця О.В. може бути опублікована як монографія. Вона конче необхідна як для науковців так і практичних хірургів-онкологів пухлин голови та шиї.

Запитання .

У мене у порядку дискусії виникають наступні запитання .

1. Чи проводили Ви знеoad'ювантну поліхіміотерапію терапією хворим місцево поширеним ПРРП ? Які були результати?
2. Якщо після неоад'ювантної пліхіміотерапії настає повний регрес пухлини (наприклад язика) при місцево поширеному ПРРП, які Ваші дії?
3. Яка на Вашу думку роль вірусу папіломи людини в ініціації ПРРП?
4. Чи проводиться в медичних наукових центрах світу секвенування генома (екзома) пухлин плоскоклітинного раку порожнини рота для вивчення мутацій та покращення результатів лікування як це проведено з плоскоклітинним раком легень?

Відповідність дисертації встановленим вимогам, які пред'являються до наукового ступеня доктора медичних наук.

Дисертація Кравця Олега Володимировича на тему:

“ Оптимізація лікування хворих на місцево поширений рак ротової порожнини ” є завершеною науково-дослідною працею, в якій отримані нові науково обґрунтовані результати, що в сукупності вирішують конкретну наукову проблему покращення ефективності лікування та реабілітації хворих на рак порожнини рота III-IV стадії.

Матеріали наукових досліджень , які представлені в дисертації, повністю відповідають вимогам п.10“ Порядку присудження наукових ступенів і присвоєння наукових звань” затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24.07.2013 № 567567 (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.

Завідувач відділу онкопатології

ЛОР-органів ДУ»Інститут отоларингології

ім.проф.О.С.Коломійченка НАМН України»

доктор медичних наук, професор,

Е. В. Лукач

Відгук надійшов до спеціалізованої вченої ради

“ 17 ” 02 2017 р.

Вчений секретар

Г. В. Лаврик

