

«УТВЕРЖДАЮ»



Проректор ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России
доктор медицинских наук, профессор
Н.И.Крихели

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической значимости диссертации БЕРДЫКЛЫЧЕВА Мергена Тувакклычевича на тему: «Возможности использования регионарных лоскутов для замещения дефектов у больных со злокачественными новообразованиями полости рта», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

Актуальность темы диссертации

Полость рта является уникальной по своему строению, объему и возможности возникновения разнообразных гистогенетических злокачественных новообразований анатомической областью. Удаление каких-либо структур, либо части структур, влечет за собой не только функциональные нарушения, но и эстетические. Зачастую из-за эстетических, а не из-за функциональных нарушений, пациентам очень сложно социализироваться после хирургических вмешательств в полости рта. С другой стороны - рост показателей заболеваемости населения России злокачественными опухолями слизистой оболочки полости рта, одной из наиболее частых локализаций злокачественных опухолей области головы и шеи, выявление у более, чем у половины этой категории больных местно-распространенных опухолей, и показатель одногодичной летальности у впервые выявленных больных раком слизистой полости рта, достигающий почти 30% - указывают на несомненную актуальность данного раздела онкологии, как клинической проблемы. Хирургическое вмешательство при раке слизистой полости рта является одним из самых главных этапов комбинированного лечения рака слизистой полости рта и нередко выполняется на первом этапе лечения с одномоментной реконструкцией для решения в первую очередь как задач радикального лечения, так и не менее важных вопросов одномоментного восстановления анатомически нестандартных пострезекционных дефектов тканей ротовой полости с решением проблем эстетической и функциональной реабилитации. Несмотря на то, что к настоящему времени

рядом клиник накоплен определенный опыт по реконструктивной хирургии в области головы и шеи, анализ литературных данных демонстрирует недостаточную определенность при выборе метода реконструкции дефектов полости рта в однородных группах больных. Поэтому избранная Бердыклычевым М. Т. тема диссертационного исследования, посвященная возможности использования регионарных лоскутов (субментального, кожно-фасциального надключичного, носогубного и кожно-фасциального лучевого на микрососудистых анастомозах) для замещения дефектов у больных со злокачественными новообразованиями слизистой полости рта в целях улучшения результатов лечения за счет оптимизации выбора метода реконструкции дефекта - является **актуальной**.

Связь темы диссертации с планом основных научных работ.

Диссертация Бердыклычева М.Т. на тему: «Возможности использования регионарных лоскутов для замещения дефектов у больных со злокачественными новообразованиями полости рта» выполнялась в рамках основного плана НИР НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научная новизна исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.

Новизна выполненного Бердыклычевым М.Т. диссертационного исследования «Возможности использования регионарных лоскутов для замещения дефектов у больных со злокачественными новообразованиями полости рта» подтверждена двумя патентами: Патент № 2753603 «Способ замещения дефекта альвеолярного края нижней челюсти и Патент № 2750128 «Способ замещения дефекта верхней челюсти».

Также **новым** в диссертации явилось изучение на репрезентативной выборке и достаточном клиническом материале непосредственных и отдаленных результатов лечения в зависимости от метода реконструкции послеоперационных дефектов полости рта, оптимизирован выбор метода пластики, определены показания и интервалы между этапами комбинированного лечения, сроки госпитализации и реабилитации, сравнительный анализ качества жизни в зависимости от использованного способа замещения дефекта.

Значимость полученных результатов для науки и практики

Проведенные исследования и полученные результаты в диссертации Бердыклычева М.Т. «Возможности использования регионарных лоскутов для замещения дефектов у больных со злокачественными новообразованиями полости рта» достоверно показали, что комбинированные несквозные дефекты полости рта площадью до 20 см² предпочтительно замещать регионарными лоскутами (субментальным, надключичным, носогубным). Для замещения комбинированных сквозных дефектов с площадью более 35см² методом выбора является свободный лучевой аутотрансплантат. Выбор лоскута для замещения дефекта

полости рта зависит от площади дефекта и коморбидного состояния пациента. Общая 5-летняя и безрецидивная выживаемость не зависит от выбора метода замещения дефекта. На общую и безрецидивную 5-летнюю выживаемость достоверно влияют распространенность опухолевого процесса по категории Т (общая 5-летняя выживаемость Т1-Т2 – 81,6%, Т3-Т4 59,9%; безрецидивная 5-летняя выживаемость Т1-Т2 -73,6%, Т3-Т4 -52,1%), глубина инвазии ≥ 10 мм (общая 5-летняя выживаемость при глубине инвазии ≥ 10 мм – 49,1%; при глубине инвазии < 10 мм – 82,1%; 5-летняя безрецидивная выживаемости при глубине инвазии ≥ 10 мм – 43,4%, при глубине инвазии < 10 мм – 71,7%) и наличие экстракапсулярной инвазии метастазов в лимфатических узлах шеи (общая 5-летняя выживаемость с экстракапсулярной инвазией – 45,5%, без экстракапсулярной инвазии – 75,5%; безрецидивная 5-летняя выживаемость с экстракапсулярной инвазией 18,2%, без экстракапсулярной инвазии – 69,8%). Местные осложнения при использовании регионарных лоскутов и свободного лучевого лоскута сопоставимы (28,0% и 35,3%). Случаи тотального некроза лоскута наблюдались только в группе свободного лучевого лоскута (5,9%). Общие осложнения (41,7% против 17,7%) и экстренные операции (17,6% против 1,0%), достоверно выше при использовании свободного лучевого лоскута. Функциональные результаты относительно проглатывания пищи, жевания и речи сопоставимы в обеих группах. Пациенты в группе свободного лучевого лоскута достоверно выше жалуются на внешний вид (43,8% против 13,6%), на снижение аппетита (14,3% против 1,2%), боль в области полости рта (21,45% против 0%) и поперхивание при приеме пищи (28,5% против 4,9%). Разработаны 2 новых метода замещения дефектов полости рта, по которым получены патенты РФ, которые могут быть применены при онкологических операциях в области головы и шеи, челюстно-лицевой хирургии, ЛОР и реконструктивной хирургии. Лучевая терапия в пред- и послеоперационном периоде не влияет на выбор метода для замещения дефекта полости рта. Отсроченное начало лучевой терапии достоверно выше в группе свободного лучевого лоскута (больше 6 недель): 13,0% против 1,6%. Выполненное диссертационное исследование позволяет оптимизировать комбинированное лечение и улучшить результаты лечения, сократить сроки реабилитации пациентов раком слизистой полости рта за счет минимизации операционной травмы и оптимизации выбора метода реконструкции дефекта полости рта, а также улучшить качество жизни и социальную реабилитацию пациентов.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Полученные результаты и выводы в диссертации Бердыкльчева М.Т. «Возможности использования регионарных лоскутов для замещения дефектов у больных со злокачественными новообразованиями полости рта» могут быть использованы в научно-практической работе отделений опухолей головы и шеи онкологических организаций, ЛОР

отделений и отделений челюстно-лицевой хирургии федеральных, муниципальных и частных медицинских организаций, имеющих лицензию на оказание специализированной, в том числе высокотехнологической, медицинской помощи онкологическим больным.

Личный вклад автора

Автор самостоятельно разработал дизайн и программу исследования, принимал участие в обследовании и лечении пациентов со злокачественными новообразованиями полости рта, а также в изучении историй болезни и результатов лечения 130 больных с первичными и рецидивными формами рака слизистой оболочки полости рта. Автор освоил методы, использованные в работе, провел статистическую обработку и анализ полученных данных. Диссертантом лично были сформулированы выводы, практические рекомендации и положения, выносимые на защиту.

Общая характеристика работы.

В основу диссертации Бердыклычева М.Т. «Возможности использования регионарных лоскутов для замещения дефектов у больных со злокачественными новообразованиями полости рта» были положены клинические материалы, полученные от 130 больных с первичными и рецидивными злокачественными новообразованиями слизистой полости рта, I-IV стадий, получавшие хирургическое или комбинированное лечение по данным анамнеза, и находившихся на лечении в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Министерства здравоохранения Российской Федерации с 2015 по 2021 гг. Диссертация изложена на 172 страницах, состоит из введения, 4-х глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы, который включает 200 источников и два приложения. Диссертация содержит 45 рисунков и 12 таблиц.

Во **Введении** рассматривается актуальность темы и степень ее разработанности, начиная с 800 года до н.э., с лобного лоскута, описанного Sushruta, до перемещенного надежного лоскута McGregor'a в 1963 году и кровоснабжаемого от грудной ветки торакоакромиальной артерии лоскута большой грудной мышцы, описанного Ariyan в 1979 году, который стал основным выбором в реконструктивной хирургии области головы и шеи. Развитие микрососудистой хирургии в 1970-80 гг., использование свободных лоскутов на микрососудистых анастомозах со временем обрела популярность и стала стандартом замещения объемных дефектов области головы и шеи. Выбор метода замещения дефекта, сложная задача, которая всегда имеет индивидуальный характер и зависит от множества факторов. Свободные и регионарные лоскуты имеют свои плюсы и минусы. На метод выбора реконструкции влияет размер, форма, состав, локализация дефекта, возраст пациента, сопутствующая патология, прогноз заболевания, предпочтения хирурга и пациента. Лоскуты, с осевым кровоснабжением, могут быть успешно применены при замещении дефектов

полости рта после хирургических вмешательств по поводу злокачественных новообразований слизистой оболочки полости рта. Наличие в анамнезе лучевой терапии, а также выполнение различных вариантов шейных лимфаденэктомий не являются противопоказанием для применения данного типа лоскутов при условии сохранения питающего сосуда. Из-за простоты забора регионарных лоскутов, продолжительность оперативного вмешательства уменьшается. Постоянство сосудистой ножки регионарных лоскутов обеспечивает адекватность кровоснабжения, структура и цвет тканей регионарных лоскутов схожи с областью дефекта, не вызывают косметически значимых изменений в области забора лоскута, а также менее травматичны для пациентов. Эстетические и функциональные результаты регионарных лоскутов сопоставимы с результатами применения аутологичных лоскутов на микрососудистых анастомозах. Исходя из этого, регионарные лоскуты остаются актуальными при замещении дефектов полости рта и являются альтернативой аутологичным лоскутам на микрососудистых анастомозах. Также во Введении приводятся цель и задачи диссертационного исследования, научная новизна, теоретическая и практическая значимость выполненного исследования, методология и методы исследования, положения, выносимые на защиту, соответствие диссертации паспорту научной специальности, степень достоверности и апробация результатов, перечень публикаций по теме диссертации, структура и объем диссертации.

В главе 1 «Обзор литературы» последовательно рассматриваются вопросы эпидемиологии рака слизистой оболочки полости рта, современные подходы к лечению больных раком полости рта, замещение дефектов полости рта с использованием регионарных лоскутов – субментального, кожно-фасциального надключичного, носогубного и кожно-фасциального лучевого лоскута. Глава читается с интересом и замечаний не содержит.

В Главе 2. **Материалы и методы** – последовательно приводятся общая характеристика пациентов, где приводятся клинические материалы о 130 больных с первичными и рецидивными злокачественными новообразованиями слизистой полости рта I-IV стадиями заболевания, которые были разделены на две группы в зависимости от использованного вида лоскута при замещении дефекта после оперативного лечения опухоли: первая – это пациенты, которым применили регионарные лоскуты с осевым кровоснабжением – 96 больных (73,8%) и вторая группа – больные с кожно-фасциальным свободным лучевым лоскутом – 34 больных (26,2%). Последовательно в этой главе диссертации рассматриваются общая характеристика пациентов в группе регионарных лоскутов, включая возрастно-гендерные характеристики, TNM классификацию, проведенное лечение до появления рецидива опухоли и др. и общая характеристика пациентов в группе свободного лучевого лоскута с подробной характеристикой возрастно-полового состава больных, классификацией TNM и другими

клиническими особенностями. Отдельным подразделом приводится характеристика особенностей техники выкраивания субментального, носогубного и надключичного лоскутов, с акцентом на «подводные камни», которые могут осложнить послеоперационный период и особенности подготовки лучевого лоскута. В подразделе второй главы «Характеристика дефектов тканей полости рта, при использовании регионарных лоскутов и свободного лучевого аутотрансплантата» указаны анатомические локализации, подлежащие пластике, после хирургического удаления злокачественной опухоли. Хирургическое вмешательство в полости рта сопровождалось образованием сложных, обширных и нестандартных дефектов тканей полости рта. Отступ во время удаления злокачественных новообразований составлял не менее 1,5 см от видимых границ опухоли в пределах здоровых тканей. Поражённые ткани резецировали единым блоком. Послеоперационный материал, включая клетчатку шеи, направлялся на патоморфологическое исследование. Свободный лучевой аутотрансплантат был применен у 34 больных, включая 11 больных раком языка, 10 больных раком слизистой щеки, 5 пациентов слизистой ретромолярной области, 3 – слизистая твердого неба, слизистая дна полости рта и альвеолярного отростка нижней челюсти по 2 случая и 1 рак слизистой альвеолярного отростка верхней челюсти. Завершает вторую главу раздел «Методы оценки и статистической обработки результатов». Глава 2 замечаний не содержит.

Глава 3. Результаты собственных исследований. Данная глава является наиболее значимой, так как здесь проанализированы полученные результаты, имеющие существенное значение в лечении злокачественных опухолей слизистой полости рта. Учитывая разнообразные виды реконструктивно-пластических материалов, использованных при замещении дефектов полости рта были проанализированы 130 пациентов из которых 96 пациентам (73,8%) применили регионарные лоскуты и 34 (26,2%) пациентам применили свободный лучевой лоскут на микрососудистых анастомозах. При оценке шкалы Карновского, пациенты с показателями 90-100% наблюдались чаще во второй группе. Во второй группе у 26 (76,5%) пациентов шкала Карновского была равна 90-100%, а в группе регионарных лоскутов только у 20 пациентов (20,8%) из 96 соответствовала этим показателям (различия статистически достоверны $p = 0,001$). В подразделе этой главы «Сравнительная характеристика групп применяемых лоскутов в зависимости от продолжительности нахождения в стационаре пациентов» проведена оценка продолжительности оперативного вмешательства, длительность пребывания пациента в стационаре, материальные расходы, осложнения: как общие, так и местные - связаны с вариантом примененного лоскута, что имеет важное значение. Медиана дней нахождения в стационаре после хирургического вмешательства в группе регионарных лоскутов была равна 14 дням, а в группе свободного лучевого лоскута была равна 15 дням (различия статистически не достоверны $p > 0.05$).

Лечение частичных некрозов как консервативными методами, так и хирургическими в виде некрэктомии, требовало дополнительного времени, что и объясняет длительное нахождение пациентов в стационаре в группе регионарных лоскутов. Сроки нахождения в стационаре были сопоставимы в обеих группах ввиду того, что – случаи краевых некрозов в группе регионарных лоскутов больше чем в группе со свободным лучевым лоскутом; во вторых – методика забора свободного лучевого лоскута отработана; в третьих пациенты в группе свободного лучевого лоскута чаще выписывались с назогастральным зондом. Трахеостомию чаще накладывали в группе свободного лучевого лоскута. Так 22 пациентам из 34 (64,7%) понадобилась трахеостомия. В то время как в группе регионарных лоскутов 40 пациентам (41,7%) из 96 понадобилась трахеостомия (различия статистически достоверны $p < 0,05$).

Интересные результаты получены при сравнительной характеристике групп применяемых лоскутов в зависимости от общих и местных осложнений, от лечения в дооперационном периоде, в зависимости от интервала между этапами комбинированного лечения и от качества жизни пациентов после лечения, в зависимости от результатов лечения. Проведена оценка влияния экстракапсулярной инвазии метастазов в лимфатических узлах (ENE+) на общую и безрецидивную 5-летнюю выживаемость, при этом установлено, что общая 5-летняя выживаемость с экстракапсулярной инвазией (ENE+) составила 45,5%, медиана была равна 29 месяцам. Без экстракапсулярной инвазии (ENE-) 5-летняя общая выживаемость составила 75,5%, статистически значимая разница $p = 0,035$. Оценка влияния глубины инвазии на общую и безрецидивную 5-летнюю выживаемость показала, что при глубине инвазии опухоли 10 и более мм 5-летняя общая выживаемость составила 49,1%, медиана была равна 34 месяцам. При глубине инвазии опухоли менее 10 мм 5-летняя общая выживаемость составила – 82,1%. Результат также статистически значим ($p = 0,001$).

Материалы исследования хорошо иллюстрированы описанием клинических случаев наблюдения, выделенных в отдельный раздел диссертации.

Глава 4. Разработка новых видов лоскутов. В этом разделе описаны возможные направления разработок новых видов лоскутов для замещения дефектов альвеолярного края нижней челюсти, а также способ замещения дефектов верхней челюсти, а также показаны перспективы развития этого направления в хирургической онкологии и хирургической стоматологии.

В **Заключении** автором подводятся итоги выполненного исследования и обсуждаются полученные результаты в сопоставлении с данными литературы.

Выводы, а их всего 6, сформулированы четко и замечаний не вызывают.

В Практических рекомендациях, представленных пятью пунктами – сформулированы показания к применению регионарных лоскутов у пациентов с сопутствующей патологией сердечно-сосудистой системы, отягощенных другой сопутствующей патологией и у возрастных лиц. У тщательно отобранной когорты пациентов с комбинированными и сложными дефектами (дефект мягких тканей, костный дефект, сквозной дефект) с распространением на соседние анатомические области рекомендуется использование свободного лучевого лоскута. Предложенные новые методы замещения дефектов полости рта возможно использовать при дефектах, соответствующих до 5 см в наибольшем измерении. Также рекомендуется забор расщепленного лоскута кожи для закрытия дефекта донорского ложа при использовании свободного лучевого лоскута из косметически не значимых участков тела. При планировании использования субментального лоскута рекомендуется тщательное ультразвуковое исследование для исключения поражения лимфатических узлов первого уровня шеи.

Замечания.

Принципиальных замечаний по содержанию и оформлению диссертационного исследования Бердыклычева М. Т. на тему: «Возможности использования регионарных лоскутов для замещения дефектов у больных со злокачественными новообразованиями полости рта» не имеется.

Заключение.

Диссертационная работа Бердыклычева Мергена Тувакклычевича на тему: «Возможности использования регионарных лоскутов для замещения дефектов у больных со злокачественными новообразованиями полости рта» является научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований и разработок осуществлено новое решение актуальной научной задачи – улучшения результатов хирургического и комбинированного лечения рака путем оптимизации использования регионарных лоскутов для замещения дефектов слизистой оболочки полости рта у онкологических больных, имеющее существенное значение для клинической онкологии и челюстно-лицевой хирургии.

Диссертационная работа соответствует всем требованиям пп.9-14 «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 20 марта 2021 года № 426, от 11 сентября 2021 г.

№1539, от 26 октября 2023 г. №1786) предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а её автор заслуживает присвоение искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

Отзыв обсужден и одобрен на научно-практической конференции кафедры онкологии Научно-образовательного института непрерывного профессионального образования (НОИ НПО) им. Н.Д. Ющука, кафедры онкологии и лучевой терапии и кафедры онкологии и хирургии НОИ клинической медицины им. Н.А. Семашко и кафедры челюстно-лицевой хирургии и травматологии Научно-образовательного института стоматологии (НОИ стоматологии) им. А.И. Евдокимова Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации «18» октября 2024 г., протокол № 13

Заведующий кафедрой онкологии
НОИ НПО им. Н.Д. Ющука
ФГБОУ ВО «Российский университет медицины»
Минздрава России,
д.м.н., профессор



Сельчук Владимир Юрьевич

Подпись профессора Сельчука В. Ю

ЗАВЕРЯЮ:

Ученый секретарь
ФГБОУ ВО «Российский
университет медицины»
Минздрава России,
заслуженный врач Российской Федерации
д.м.н., профессор



Васюк Юрий Александрович