

## **ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА**

главного научного сотрудника лаборатории торакальной онкопатологии РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова, доктора медицинских наук, профессора В.П. Курчина на диссертационную работу Натальи Михайловны Тризны «Злокачественные новообразования полости рта и ротоглотки: диагностика, лечение и медицинская реабилитация», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 14.01.12 – онкология, 14.02.06 – медико-социальная экспертиза и медико-социальная реабилитация

### **Соответствие диссертации специальностям и отрасли науки, по которым она представлена к защите**

Диссертация Тризны Н. М. «Злокачественные новообразования полости рта и ротоглотки: диагностика, лечение и медицинская реабилитация» по своему содержанию, по совокупности опубликованных работ и представленных докладов на научных съездах и конференциях имеют непосредственное отношение к отрасли медицинские науки и специальностям 14.01.12 – онкология и 14.02.06 – медико-социальная экспертиза и медико-социальная реабилитация.

Тема диссертации соответствует приоритетным направлениям научной, научно-технической и инновационной деятельности на 2021–2025 годы (Указ Президента Республики Беларусь № 156 от 7 мая 2020 г.): 2. Биологические, медицинские, фармацевтические и химические технологии и производства: диагностика, медицинская профилактика и лечение инфекционных, включая вирусной этиологии, и неинфекционных заболеваний; персонифицированная медицина. Также, тема диссертационной работы соответствует пункту 4. ГПНИ «Трансляционная медицина» Постановления Совета Министров Республики Беларусь (от 27 июля 2020 г. № 438) «О перечне государственных программ научных исследований на 2021–2025 годы», включающая такую цель как «формирование новых методов медицинской профилактики, диагностики и лечения социально значимых заболеваний, в том числе для развития персонифицированной медицины».

### **Актуальность темы диссертации**

Диссертация посвящена актуальной проблеме – повышению эффективности диагностики и лечения пациентов со злокачественными новообразованиями головы и шеи. Актуальность проблемы обусловлена

ростом заболеваемости, поздней диагностикой и, как следствие, высокой смертностью, в том числе – одногодичной. В группе риска по заболеваемости находятся не только пожилые, но и молодые, социально активные люди.

Учитывая, что радикальное хирургическое лечение пациентов со злокачественными новообразованиями полости рта и ротоглотки всегда несет угрозу инвалидизации, имеется насущная потребность в разработке органосохраняющих, реконструктивных хирургических вмешательств и методов ранней медико-социальной реабилитации, обеспечивающих совместно удовлетворительное качество жизни и возможность возвращения к труду.

Появление новых прогностических маркеров эффективности лечения, возможность комбинации различных методов специального лечения (хирургического, лучевого/химиолучевого лечения, химиотерапии, иммунотерапии), высокий риск развития рецидива опухоли требует разработки персонифицированного подхода к лечению опухолей ротоглотки и полости рта для достижения максимально быстрого излечения с наименьшим риском возврата заболевания и побочных эффектов.

Таким образом, диссертация Тризны Н.М., включающая разработку диагностических алгоритмов, функционально-щадящих методов лечения и реабилитационных технологий при злокачественных опухолях ротоглотки и полости рта, является актуальной.

### **Степень новизны результатов, полученных в диссертации, и научных положений, выносимых на защиту**

В ходе диссертационного исследования разработана организационно-функциональная модель ранней диагностики опухолей головы и шеи, которая определяет контингент обследуемых лиц, алгоритм оптимальной последовательности обследований врачами различных специальностей и многоуровневую систему критериев оценки эффективности оказания медицинской помощи. Модель позволила в 2 раза повысить выявляемость пациентов со злокачественными опухолями.

Соискателем разработаны методы хирургического лечения пациентов со злокачественными опухолями полости рта и ротоглотки с пластическим замещением пострезекционных дефектов перемещенным мышечно-фасциальным пекторальным лоскутом или свободным модифицированным радиальным лоскутом предплечья. При опухолях, поражающих верхнюю челюсть или твердое небо, разработано хирургическое вмешательство с замещением костного дефекта после удаления опухоли индивидуально изготовленным челюстно-лицевым протезом, что способствует восстановлению

жевательной и артикуляционной функций. Эти реконструктивные методы хирургического лечения являются составной частью разработанной автором технологии ранней медицинской реабилитации пациентов, включающей профилактику осложнений, в том числе и в период функционирования протеза, психологическую реабилитацию, логопедическую и фонетическую коррекцию речи и голоса. Применение данной технологии позволило достичь удовлетворительных функциональных результатов у 85% пациентов, а также вернуться к трудовой деятельности 40% пациентов трудоспособного возраста. При этом, в 2 раза снизился риск смерти от любых причин. Научная новизна разработанных хирургических методов подтверждена 2 патентами Республики Беларусь на изобретение.

Новыми являются разработанные и утвержденные Министерством здравоохранения Республики Беларусь критерии клинико-экспертной оценки функциональных нарушений жевания, глотания, речи и эффективности лечебно-реабилитационных мероприятий, предназначенные для мониторинга эффективности реабилитационных мероприятий на этапах противоопухолевого лечения и медицинской реабилитации.

Разработаны алгоритмы выбора метода лечения первичных и рецидивных злокачественных опухолей полости рта и ротоглотки, основанные на персонифицированном подходе в зависимости от характеристики опухоли, состояния пациента и оценки ожидаемого функционального результата.

### **Обоснованность и достоверность выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Выводы и практические рекомендации, изложенные в диссертации Н.М. Тризны, основаны на результатах достаточного количества наблюдений: в эпидемиологическое исследование злокачественных опухолей головы и шеи включен анализ 21 533 случаев заболевания и смерти от данной онкопатологии за период 10-летний период, в клиническое исследование - результаты лечения 435 пациентов со злокачественными новообразованиями полости рта и ротоглотки. Статистическая обработка полученных данных осуществлена с помощью адекватных статистических методов.

### **Научная, практическая, экономическая и социальная значимость результатов диссертации**

Научная значимость исследования заключается в выявлении изменений в структуре онкологических заболеваний головы и шеи на основе

эпидемиологического исследования за 10-летний период. В результате уточненного анализа заболеваемости злокачественными новообразованиями в поздних стадиях определена доминирующая группа опухолей визуальных локализаций (ротоглотки, языка, дна полости рта, небной миндалины), что явилось основой для разработки организационно-функциональной модели ранней диагностики опухолей головы и шеи и предложений по совершенствованию нормативной документации Министерства здравоохранения Республики Беларусь. Практическая значимость данного раздела исследования подтверждена результатами пилотного проекта, в ходе которого показано, что у 94% пациентов целевой группы командой врача общей практики выявлена патология, требующая проведения специального лечения.

Научно обосновано, разработано и внедрено новое направление в клинической онкологии – ранняя медицинская реабилитация пациентов с опухолями полости рта и ротоглотки. Увеличением количества радикально излеченных пациентов и повышением их выживаемости доказана эффективность применения экспертно-реабилитационной технологии, включающей разработанные новые методы реконструктивных хирургических вмешательств с использованием мышечно-фасциальных лоскутов и челюстно-лицевого протезирования и методы мультидисциплинарной медицинской реабилитации. Практическая значимость данного раздела диссертации подтверждена нормативными документами, в которых утверждены разработанные методы хирургического лечения и медицинской реабилитации (4 инструкции по применению, клинический протокол «Алгоритмы диагностики и лечения злокачественных новообразований») и 24 актами внедрения в практическое здравоохранение Республики Беларусь и в учебном процесс на базе образовательного центра РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова и кафедры онкологии Белорусской медицинской академии последипломного образования.

Социальная и экономическая значимость исследования обусловлена достижением удовлетворительных функциональных результатов и качества жизни у 85% пациентов с возможностью реализации профессиональных навыков 40% пациентам трудоспособного возраста, в том числе представителям голосо-речевых профессий.

### **Опубликованность результатов диссертации в научной печати**

Все положения, выносимые на защиту и основные выводы диссертации, опубликованы в открытой печати, доложены на международных и республиканских научно-практических конференциях, и съездах.

По теме диссертации опубликованы 58 научных работ, из которых 1 глава в руководстве по онкологии, 1 пособие для врачей общей практики, 23 статьи (10,25 авторских листа) в рецензируемых научных журналах, соответствующих требованиям пункта 18 Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий в Республике Беларусь, в том числе статей в иностранных журналах – 4, статей в журналах Республики Беларусь – 19, материалов конференций и тезисов докладов – 23, из них тезисов конференций дальнего зарубежья – 4, тезисов конференций стран СНГ – 7, тезисов конференций Республики Беларусь – 12, другие публикации: в журнале СНГ – 1 и сборнике, включенном в перечень ВАК – 1.

### **Соответствие оформления диссертации требованиям ВАК**

Диссертация Н.М. Тризны является самостоятельно выполненной квалификационной научной работой.

Текст диссертации изложен на 241 странице, содержит 30 таблиц, 90 рисунков. Диссертация состоит из оглавления, перечня условных обозначений, введения, общей характеристики работы, аналитического обзора литературы по теме диссертации, главы, посвященной описанию материалов и методов исследований, 6 глав собственных исследований, заключения, библиографического списка, приложений.

В первой главе проведен аналитический обзор публикаций отечественных и зарубежных авторов по следующим аспектам: проблемы ранней и своевременной диагностики опухолей головы и шеи, включая наиболее доступные для диагностики опухоли полости рта и ротоглотки; возможности современных методов лечения опухолей полости рта и ротоглотки и последствия противоопухолевых методов лечения; выделена актуальность разработки органосохраняющих методов лечения и ранней реабилитации; проведен анализ литературных источников, освещающих вопросы повышения эффективности лечения рецидивных опухолей. На основании проведенного анализа определены проблемные вопросы, связанные с неоднозначным подходом к ранней диагностике и лечению злокачественных опухолей слизистой оболочки полости рта и ротоглотки.

Во второй главе «Материал и методы исследования» представлен объем (21 533 случая) и методы эпидемиологического анализа основных медико-статистических показателей при злокачественных новообразованиях головы и шеи, состояния медицинской помощи этой категории пациентов, дана характеристика клинических наблюдений (415 пациентов) за период с 2010 по

2019 г. Изложены применявшиеся методы лечения и критерии оценки их результатов, включая статистическую обработку данных.

В третьей главе приведен анализ основных медико-статистических показателей онкологических заболеваний головы и шеи в Республике Беларусь и эпидемиологических особенностей злокачественных опухолей слизистой оболочки полости рта и глотки, послуживший основой для разработки организационных решений по ранней диагностике этой онкопатологии. Установлено, что на протяжении последнего десятилетия наблюдается увеличение роста заболеваемости опухолями головы и шеи в Республики Беларусь (темп прироста +37,1%), причем более значимый темп прироста отмечен среди лиц трудоспособного возраста (+44,0%). Показано, что рост числа заболеваний местнораспространенных стадий произошел за счет увеличения частоты выявления поражения регионарных лимфоузлов, отдаленных метастазов и опухолей больших размеров, соответствующих критериям T3 и T4 по системе TNM. Лидирующие позиции занимают опухоли ротоглотки (с 14,2% в 2010 г. до 16,5% в 2019 г.), языка (исключая корень), слизистой оболочки дна полости рта, миндалина (14,0%), которые относятся к опухолям визуальной (наружной) локализации и могут выявляться при осмотре полости рта и пальпации, но в большинстве случаев регистрируются в местнораспространенных стадиях. Проведен отдельный анализ показателей своевременной диагностики злокачественных новообразований полости головы и шеи, относящихся к компетенции врачей-оториноларингологов и врачей стоматологического профиля, показано, что во всех регионах страны независимо от обеспеченности врачами и укомплектованности штатов своевременная диагностика остается неудовлетворительной.

Четвертая глава посвящена научному обоснованию организационно-функциональной модели ранней диагностики опухолей головы и шеи и результатам ее апробации на примере Славгородского района Могилевской области. О низкой эффективности существующих подходов к организации работы по раннему выявлению опухолей головы и шеи свидетельствует проведенная оценка частоты несвоевременной диагностики: в период с 2013 по 2019 гг. в 13,6% случаев смерть от визуально доступных форм злокачественных опухолей головы и шеи можно было бы предотвратить при выявлении на ранних стадиях онкологического заболевания, а также наблюдаемый рост показателей выявления опухолей головы и шеи в поздних стадиях (до 67,8%), высокие показатели одногодичной летальности (36,4%) и отношения стандартизованной смертности к заболеваемости (56,3%). В разработанной организационно-функциональной модели на основании пиков заболеваемости определены целевые группы пациентов, предложены

организационные формы работы команды кабинета врача общей практики с последующей маршрутизацией пациентов, разработаны показатели контроля. По результатам апробации продемонстрирована эффективность работы команды врача общей практики и медицинских работников фельдшерско-акушерских пунктов, что позволило увеличить выявление пациентов с предопухолевыми заболеваниями в 2 раза, злокачественных опухолей - в 2,5 раза. Продемонстрированы результаты целенаправленной работы по информированию населения, что позволило увеличить число выявленных предопухолевых заболеваний по обращаемости с 3,1% в 2014 г. до 7,7% в 2019 г. ( $p = 0,0014$ )

В пятой главе описаны разработанные методы одномоментного замещения пострезекционных дефектов органов полости рта и ротоглотки и проанализированы результаты их применения в клинической практике. Предложенные оригинальные методы замещения пострезекционных дефектов органов полости рта и мягких тканей ротоглотки мышечно-пекторальным лоскутом и свободным радиальным лоскутом предплечья позволяют снизить травматичность хирургического лечения, устранить анатомический дефект и создать благоприятные условия для восстановления глотательной и речевой функций у 81% пациентов. Показана целесообразность одномоментного челюстно-лицевого протезирования, которое следует рассматривать как первый этап медицинской реабилитации пациентов с опухолями средней зоны лица, без которого невозможно восстановление функции жевательного и артикуляционного аппаратов у этой категории пациентов. Представлен анализ послеоперационных осложнений и локорегионарного контроля. В данной главе также подробно изложен алгоритм послеоперационного ведения пациентов.

В шестой главе представлены разработанная технология ранней медицинской реабилитации пациентов с пострезекционными дефектами органов полости рта и ротоглотки и результаты оценки ее клинической эффективности. Разработанный алгоритм реабилитационно-экспертной диагностики, охватывающий все этапы единого реабилитационного процесса, и критерии клиничко-экспертной оценки функциональных нарушений жевания, глотания, речи с учетом роста и распространения рака полости рта и ротоглотки и последствий хирургического лечения пациентов путем сопоставления клиничко-функциональных характеристик нарушений и соответствующей им степени выраженности ограничений жизнедеятельности предназначен для мониторинга эффективности реабилитационных мероприятий на этапах противоопухолевого лечения. Выполнение реконструктивных операций, дополненное проведением ранней медицинской

реабилитации, позволило достигнуть удовлетворительных функциональных результатов у 85% комплаентных пациентов.

В седьмой главе рассмотрены вопросы, посвященные анализу онкологических результатов различных методов радикального лечения злокачественных новообразований слизистой оболочки полости рта и ротоглотки. Продемонстрирована эффективность хирургического метода при комбинированном или комплексном лечении впервые выявленного рака слизистой оболочки полости рта и ротоглотки, о чем свидетельствует улучшение показателей общей 5-летней выживаемости до 38% по сравнению с 21% при химиолучевом лечении, увеличение медианы общей выживаемости до 23,3 мес. против 12,7 мес. ( $p < 0,001$ ), снижение в 2 раза риска смерти пациентов после хирургического лечения от любых причин (ОР 0,59; 95% ДИ 0,43-0,80;  $p < 0,05$ ). Выполнение «спасительных операций» при резектабельных рецидивных опухолях позволило достичь локорегионарного контроля у 36% пациентов, добиться в этой группе с неблагоприятным прогнозом 1-летней ОВ 61,5% (5-летней ОВ – 11,2%, медианы общей выживаемости – 13,6 мес. Для улучшения результатов лечения рецидивного плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта предложена иммунотерапия (молекулярными таргетными препаратами, дендритными клетками), внедрение трансоральных лазерных резекций, позволяющих уменьшить отступ от видимых краев опухоли при резекции до 1 см и повысить функциональную операбельность рецидивных опухолей.

Восьмая глава имеет важное значение для практического здравоохранения, в которой рассмотрена оптимальная стратегия лечения с совокупным учетом локализации, стадии, молекулярно-генетических особенностей опухоли, ожидаемых функциональных нарушений и обсуждаются возможности персонализации лечения и медицинской реабилитации для достижения максимально быстрого излечения с наименьшим риском возврата заболевания и побочных эффектов. Предложены новые алгоритмы выбора метода лечения первичных и рецидивных опухолей полости рта и ротоглотки.

Каждая глава диссертационной работы начинается с краткой аннотации и завершается обсуждением и выводами, обобщающими изложенный материал, хорошо иллюстрирована рисунками и таблицами, что облегчает восприятие материала.

Заключение представлено в виде основных научных выводов и рекомендаций по практическому использованию результатов исследования, которые полностью обоснованы.



Диссертация работа и автореферат оформлены в соответствии с требованиями инструкции Высшей аттестационной комиссии Республики Беларусь, утвержденной постановлением ВАК Республики Беларуси от 28 февраля 2014 г. Автореферат диссертации содержит все необходимые разделы и соответствует сущности проведенного автором исследования, изложенного в рукописи.

Принципиальных замечаний к представленной диссертационной работе и автореферату нет. При прочтении главы 7, посвященной анализу онкологических результатов радикального лечения пациентов с опухолями полости рта и ротоглотки, обращает на себя внимание высокая частота рецидивов (более 50%) после лечения. В связи с этим, у меня есть вопрос к соискателю: чем обусловлены неудачи радикального лечения пациентов, и в чем Вы видите перспективу в преодолении этой проблемы?

### **Соответствие научной квалификации соискателя ученой степени, на которую он претендует**

Тризна Наталья Михайловна имеет ученую степень кандидата медицинских наук, ученое звание доцента. Автор являлся научным руководителем и ответственным исполнителем государственных и отраслевых научно-технических программ, на результатах выполнения которых основано диссертационное исследование, разработаны и внедрены в практическое здравоохранение новые методы лечения злокачественных новообразований полости рта и ротоглотки.

Достаточное количество публикаций, докладов, большой опыт в организационно-методической и педагогической деятельности свидетельствуют о том, что научная квалификация Тризны Н. М. соответствует ученой степени доктора медицинских наук.

### **Заключение**

Диссертационное исследование Тризны Натальи Михайловны «Злокачественные новообразования полости рта и ротоглотки: диагностика, лечение и медицинская реабилитация» является завершенной научной работой, выполненной на большом клиническом материале и высоком методологическом уровне. Диссертационная работа содержит ряд принципиально новых результатов, свидетельствующих о значительном вкладе соискателя в разработку важной научно-прикладной проблемы по оптимизации ранней диагностики и лечения опухолей головы и шеи путем разработки новых

лечебных и реабилитационных технологий при злокачественных новообразованиях полости рта и ротоглотки.

По своей актуальности, новизне, теоретической и практической значимости, обоснованности научных положений и выводов диссертация Н.М.Тризна полностью соответствует требованиям пунктов 19 и 20 Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий в Республике Беларусь, а ее автор Тризна Н. М. заслуживает присуждения искомой степени доктора медицинских наук по специальностям 14.01.12 – онкология, 14.02.06 – медико-социальная экспертиза и медико-социальная реабилитация за:

– проведенный анализ медико-статистических показателей заболеваемости опухолями головы и шеи за 10-летний период, позволивший выделить доминирующую группу злокачественных новообразований полости рта и ротоглотки, установить причины несвоевременного выявления злокачественных новообразований головы и шеи визуальной локализации, в том числе в региональном аспекте, обосновать организационно-функциональную модель ранней диагностики этих опухолей;

– определение контингента лиц, подлежащих ежегодному обследованию и разработку алгоритма оптимальной последовательности обследований, критериев оценки качества оказания медицинской помощи врачами различных специальностей, что позволило увеличить выявление злокачественных опухолей головы и шеи в 2,5 раза, а предопухолевых заболеваний – в 2 раза;

– за разработку мультидисциплинарного подхода в лечении и медицинской реабилитации пациентов со злокачественными опухолями полости рта и ротоглотки, заключающегося в объединении в единую экспертно-реабилитационную технологию разработанных функционально-щадящих методов хирургического лечения и комплекса мероприятий медицинской реабилитации, что позволило добиться значительной компенсации послеоперационных речевых и неречевых нарушений и увеличить удельный вес пациентов с легкими функциональными нарушениями или их отсутствием с 17% до 53% ( $p < 0,001$ ), тем самым уменьшить степень выраженности ограничений жизнедеятельности в категориях «общение» и «трудовая деятельность» и вернуть к трудовой деятельности 40% пациентов трудоспособного возраста, в том числе представителей голосо-речевых профессий;

– разработку и внедрение системы клинико-экспертной оценки нарушений функций у пациентов с опухолями челюстно-лицевой области, предназначенной для мониторинга эффективности медицинской реабилитации на этапах противоопухолевого лечения;

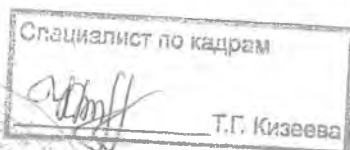
– разработку и внедрение функционально-щадящих методов хирургического лечения пациентов со злокачественными опухолями полости рта и ротоглотки с пластическим замещением пострезекционных дефектов, эффективность применения которых доказана увеличением 1-летней общей выживаемости у 71,4% пациентов, 5-летней – у 38,0% пациентов по сравнению с химиолучевым лечением (54,6% и 21,0%, соответственно), при этом в 2 раза снизился риск смерти от любых причин, а в прогностических неблагоприятной группе пациентов с рецидивными опухолями – увеличением 1-летней общей выживаемости до 61,5%, 5-летней – до 11,2%.

– за разработку алгоритмов выбора метода лечения первичных и рецидивных злокачественных опухолей полости рта и ротоглотки на основе персонифицированного подхода в зависимости от характеристики опухоли, состояния пациента и оценки ожидаемого функционального результата.

Главный научный сотрудник  
лаборатории торакальной онкопатологии  
РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова,  
доктор медицинских наук, профессор

В.П. Курчин

Подпись  
удостоверяю



14.12.2022 Подпись описывающего  
описание г.м.и. проф Курчина В.П.  
Учредитель секретарь ОО - К.А. Аршинова  
14.12.2022 с отделе организации  
// А.И. Дудина