



А.А. Закирова^{1,2}, И.В. Решетов^{1,2}, А.Л. Истранов¹,
 С.И. Самойлова¹, Н.С. Сукорцева¹, М.И. Диденко³

Клинико-морфологическая оценка восстановления иннервации после устранения дефектов у больных раком полости рта функциональными аутотрансплантатами

¹ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

²Академия постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, Москва

³ЧУЗ «ЦКБ «РЖД-Медицина», Москва

Актуальность. Приоритетом при реконструкции органов полости рта после радикального хирургического лечения по поводу злокачественных новообразований является восстановление таких жизненно важных функций, как глотание, речь, защита дыхательных путей от аспирации и поддержание нормальной внутриротовой чувствительности.

Цель. Определить преимущества использования иннервированных аутотрансплантатов на восстановление чувствительности при реконструкции органов полости рта.

Материалы и методы. Проведено проспективное исследование 62 пациентов со злокачественными новообразованиями полости рта. Из них 32 человека — опытная группа, в которой выполнялась реконструкция иннервированными лоскутами, и 30 — группа контроля без иннервации. Из субъективных методов оценки применялись: восприятие температурной и болевой чувствительности, тест Вебера, тест Семменса-Вайнштейна, опрос. Для морфологической оценки прорастания нервных волокон в ткани аутотрансплантатов выполнялась трепан-биопсия с последующим морфологическим исследованием и иммуногистохимическим окрашиванием маркерами S100 и NF. Микропрепараты оценивались на предмет наличия и количества нервных структур. Для статистических расчетов использовалась программа StatTech v.3.0.9.

Результаты. Были выявлены статистически значимые различия в пользу опытной группы при оценке восприятия температурной чувствительности — 90,6 % (29) против 66,7 % (20) ($p = 0,029$); при оценке острой боли — 78,1 % (25) против 33,3 % (10) ($p < 0,001$); при тесте Семменса-Вайнштейна — 71,9 % (23) против 36,7 % (11) ($p = 0,005$); при оценке дискриминационной чувствительности менее 5 мм — 12,5 % (4) против 0 %, от 5 до 10 мм — 34,4 % (11) против 6,7 % (2), более 10 мм — 53,1 % (17)

против 93,3 % (28). При иммуногистохимическом исследовании различия по качественному показателю различия не были статистически значимыми ($p = 0,078$). Однако при количественной оценке нервных стволиков в группе иннервированных лоскутов медиана $Me = 3$ (Q1-0; Q3-5), тогда как в группе неиннервированных лоскутов $Me = 0$ (Q1-0; Q3-1), ($p = 0,005$).

Выводы. Получены статистически значимые различия, подтверждающие, что иннервированные лоскуты превосходят неиннервированные лоскуты по восстановлению чувствительности и количеству нервных волокон.

Ключевые слова: иннервированные лоскуты; восстановление чувствительности; функциональная реконструкция; рак полости рта

Для цитирования: Закирова А.А., Решетов И.В., Истранов А.Л., Самойлова С.И., Сукорцева Н.С., Диденко М.И. Клинико-морфологическая оценка восстановления иннервации после устранения дефектов у больных раком полости рта функциональными аутотрансплантатами. Вопросы онкологии. 2023;69(3):470–477. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-3-470-477

Введение

Использование иннервированных лоскутов активно исследуется и обретает все большую популярность при реконструкции кисти, опорной части стопы, молочной железы, половых органов и органов полости рта [1-5]. Большинство авторов отмечают преимущества реиннервации такие, как ощущение реконструируемого органа как части собственного тела, более быстрое восстановление проприоцептивной чувствительности, обеспечивающей защиту от механического и термического воздействия, ускоренную реабилитацию пациентов и улучшение качества их жизни. Несмотря на очевидные преимущества,

сохраняются споры в отношении невротизации из-за повышенного риска послеоперационных осложнений вследствие более длительного времени операции и возможного нарушения чувствительности донорской зоны [3, 6]. Также отмечено, что спонтанная реиннервация в неиннервированных лоскутах возможна, однако, для ее возникновения требуется больше времени, и она не позволяет восстановить адекватную функциональную чувствительность [7]. Многие авторы поднимают вопрос о необходимости систематизировать и унифицировать подходы к оценке результатов лечения после замещения дефектов различных областей иннервированными лоскутами [4, 8].

Таким образом, целью данного исследования является проспективная оценка преимуществ восстановления чувствительности при использовании иннервированных лоскутов в сравнении с неиннервированными при реконструкции органов полости рта субъективными и объективными методами. По нашему мнению, перспективным является качественная и количественная морфологическая оценка нервных волокон в биоптатах лоскутов с последующей иммуногистохимической верификацией маркерами нейрофиламентов (NF) и клеток нейроэктодермального происхождения (S100).

Материалы и методы

Отбор пациентов. Группу исследования составили 62 пациента, прооперированные на базе Университетской клинической больницы № 1 Сеченовского университета в период с 2014 по 2022 гг. Все пациенты перенесли радикальное хирургическое лечение по поводу злокачественных новообразований (ЗНО) полости рта с последующей реконструкцией иннервированными либо неиннервированными кожно-мышечными и кожно-фасциальными васкуляризованными аутоотрансплантатами. Отбор пациентов проводился из 133 человек, при этом выживаемость составила 60,1 % — 80 человек, из них, с добровольного согласия, пациенты были приглашены на осмотр для произведения биопсии и оценки тестов восстановления чувствительности, таким образом была сформирована проспективная

группа из 62 человек. Пациенты были осмотрены в срок от полугода до трех лет после выполнения реконструкции, но не ранее этого. Из них 32 человека составили опытную группу, в которой применялись иннервированные лоскуты, как свободные ревазуляризованные аутоотрансплантаты с включением нерва в состав тканей с последующей нейрорафией, так и перемещенные на сосудисто-нервной ножке, в которых была прослежена и сохранена целостность нерва. Типы используемых аутоотрансплантатов представлены в табл. 1. В группу контроля вошло 30 человек, которым выполнялась реконструкция органов полости рта аналогичными аутоотрансплантатами, но без выделения нервов в составе тканей (табл. 1). Дизайн исследования одобрен на заседании Локального Этического Комитета Сеченовского Университета (протокол № 01-21 от 22.01.2021).

В группу исследования вошли пациенты в возрасте от 26 до 73 лет, средний возраст 53 ± 10 (M \pm SD). 51,6 % (32) составили мужчины и 48,4 % (30) — женщины. Этиологическим фактором в 90,3 % (56) являлся плоскоклеточный рак, в 8,1 % (5) — аденокарцинома и в 1,6 % (1) — злокачественная шваннома. В 41,9 % и в 27,4 % преобладал рак средней и высокой степени дифференцировки соответственно, однако в 24,2 % степень дифференцировки не была указана в первичной документации. По стадиям заболевания было получено распределение следующим образом: I — 16,1 % (10), II — 32,3 % (20), III — 25,8 % (16), IVA — 24,2 % (15), IVB — 1,6 % (1). По распространенности опухолевого процесса T1 — 19,4 % (12), T2 — 40,3 % (25), T3 — 21 % (13), T4a — 19,4 % (12). Наиболее частой локализацией опухолевого процесса являлся язык — 43,5 % (27), далее дно полости рта — 22,6 % (14), небо — 14,5 % (9), щечная область — 9,7 % (6), ретромолярная область — 1,6 % (1) и распространенное поражение — 8,1 % (5).

Оценка чувствительности субъективными методами. Использовались стандартные методы оценки, такие как: восприятие температурной чувствительности при помощи прибора, имеющего холодный и теплый концы; восприятие и острой и тупой боли путем стимулирования иглой и тупым инструментом; оценка дискриминационной чувствительности (тест Вебера) при помощи циркуля-измерителя (результаты были зарегистрированы с использованием трех следующих уровней: 5 мм или менее, от 5 до 10 мм, более 10 мм); исследование чувствительности с помощью монофиламентов Семмеса-Вайнштейна, 10 г. Все сенсорные тесты проводились в теплом тихом помещении, при этом на протяжении всего тестирования глаза пациента были закрыты. Дополнительно всем пациентам был задан вопрос, ощущают ли они аутоотрансплантат в полости рта как инородное тело. Ответы и данные исследования вносились в индивидуальную анкету.

Таблица 1. Типы используемых аутоотрансплантатов

	Тип	Иннервированные (n = 32)	Неиннервированные (n = 30)
Перемещенные на мышечно-сосудистой ножке (n = 28)	Лоскут большой грудной мышцы	3 (9,4 %)	15 (50,0 %)
	Лоскут кивательной мышцы	1 (3,1 %)	-
	Лоскут на передних мышцах шеи	5 (15,6 %)	-
	Торакодорзальный лоскут	-	4 (13,3 %)
Свободные ревазуляризованные аутоотрансплантаты (n = 34)	Лоскут передне-боковой поверхности бедра	5 (15,6 %)	1 (3,3 %)
	Лоскут прямой мышцы живота	1 (3,1 %)	1 (3,3 %)
	Лучевой лоскут	14 (43,8 %)	3 (10,0 %)
	Торакодорзальный лоскут	3 (9,4 %)	6 (20 %)

Морфологическая оценка. Биопсия выполнялась при помощи пистолета Plurigun из центральной части лоскута, использовались иглы Fast-Cut-M диаметром 14G, глубина проникновения 15 мм, направление иглы — под углом 20° к поверхности лоскута. Процедура выполнялась с письменного согласия пациентов под местной анестезией 0,5 % раствором новокаина. Биоптаты, включающие в себя кожу и подкожно-жировую клетчатку, фиксировали в 10 % забуференном, pH нейтральном формалине, подвергали стандартной гистологической автоматизированной обработке на аппарате Leica AutoStainerXL с последующим изготовлением парафиновых блоков, приготовлением срезов толщиной 5 мкм.

Микропрепараты окрашивали гематоксилин-эозином. При световой микроскопии оценивали количество нервных стволиков биоптате на площади 4 мм².

Для иммуногистохимического исследования срезы толщиной 4-5 мкм монтировали на высокоадгезивные стекла, высушивали 2-3 ч при температуре 56-60 °С, затем в течение 18 ч при температуре 37 °С. Иммуногистохимический анализ проводили на образцах биоптатов с использованием коммерчески доступных наборов для обнаружения и автоматических методов окрашивания (BENCHMARK XT Ventana Medical Systems) и антителами к NF (N51.1.7) и S-100 (4C4.9). Оценена экспрессия этих маркеров в нейрональных и шванновских клетках с подсчетом количества нервных стволиков в биоптате на площади 4 мм².

Статистический анализ. Для расчетов использовалась программа StatTech v. 3.0.9 (разработчик — ООО «Статтех», Россия). Для категориальных данных указывались абсолютные значения и процентные доли. На предмет соответствия нормальному распределению количественные показатели оценивались с помощью критерия Шапиро-Уилка. При отсутствии нормального распределения использовалась медиана (Me) и нижний и верхний квартили (Q1 – Q3). При сравнении двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, применяли U-критерий Манна-Уитни. Процентные доли при анализе сопряженности четырехпольных таблиц сравнивались при значениях ожидаемого явления более 10 с помощью критерия хи-квадрат Пирсона, а при значениях ожидаемого явления менее 10 с помощью точного критерия Фишера.

Результаты

Оценка чувствительности субъективными методами. В результате проведенного исследования мы выявили, что 75 % (24) пациентов из опытной группы с иннервированными лоскутами (n = 32) не ощущали аутотрансплантат в полости рта как «инородное тело», тогда как в группе с реконструкцией неиннервированными лоскутами (n = 30) этот показатель был ниже и составил 46,7 % (14). При сравнительном анализе с использованием критерия Хи-квадрат Пирсона были выявлены статистически значимые различия (p = 0,022) (рис. 1).

В 90,6 % (29) пациенты из опытной группы смогли различить холодное и горячее, тогда как в контрольной группе процентный показатель составил 66,7 % (20). При сравнении групп использовали точный критерий Фишера и были выявлены существенные различия (p = 0,029) (рис. 1).

При воздействии острым предметом на перемещенные ткани острую боль ощущали 78,1 %

(25) из группы с иннервированными лоскутами и 33,3 % (10) — из контрольной группы. Также были установлены статистически значимые различия (p < 0,001) (Хи-квадрат Пирсона).

Воздействие монофиламента Семменса-Вайнштейна при нагрузке массой 10 г ощущали 71,9 % (23) исследуемых из опытной группы и 36,7 % (11) — из контрольной (рис. 1). Лучший результат в группе реконструкции с иннервацией статистически значим с p = 0,005, используемый метод — Хи-квадрат Пирсона.

В результате проведения теста Вебера при расстоянии между иглами циркуля-измерителя менее 5 мм, воздействие двух игл ощущали 12,5 % (4) пациентов из опытной группы, при расстоянии от 5 до 10 мм ощущения были различимы у 34,4 % (11) из опытной группы и 6,7 % (2) — из контрольной группы, у 53,1 % (17) пациентов из опытной группы дискриминационная чувствительность была низкой и ощущалась при расстоянии более 10 мм, тогда как в опытной группе у 93,3 % (28) ощущения присутствовали при расстоянии более 10 мм, либо не были различимы вовсе (рис. 1). При анализе были выявлены существенные различия (p = 0,002) (Хи-квадрат Пирсона).

Морфологическая оценка. Окрашенные гистологические срезы оценивались специалистом-патоморфологом на предмет наличия и количества нервных структур. Экспрессия маркеров NF и S100 в нейрональных и шванновских клетках была выявлена как в опытных, так и в контрольных микропрепаратах. При этом различия по наличию нервных волокон в исследуемых группах не были статистически значимыми (p = 0,078). Так нервные структуры были обнаружены в 65,6 % (21) срезов, полученных от пациентов, которым выполнялась реконструкция иннервированными аутотрансплантатами и в 43,3 % (13) полученных от пациентов из контрольной группы. Однако различия по количеству нервных стволиков в опытной и контрольной группе имели статистическую значимость с p = 0,007 (Хи-квадрат Пирсона). Для более ясного понимания распределения количества нервных стволиков между группами абсолютные значения и процентные доли приведены в табл. 2. Помимо этого был проведен численный анализ показателя «количество нервных стволиков» в зависимости от групп исследования, при котором было выявлено, что в группе иннервированных лоскутов медиана значений составила 3 с Q1–Q3 от 0 до 5, тогда как в группе неиннервированных лоскутов медиана составила 0 с Q1–Q3 от 0 до 1 (p = 0,005) (табл. 3). Интересным является клиническое наблюдение, когда у одной из пациенток из опытной группы, было найдено 32 нервных стволика в микропрепарате, тогда как у остальных максимальное значение достигало 7 нервных стволиков (табл. 2).

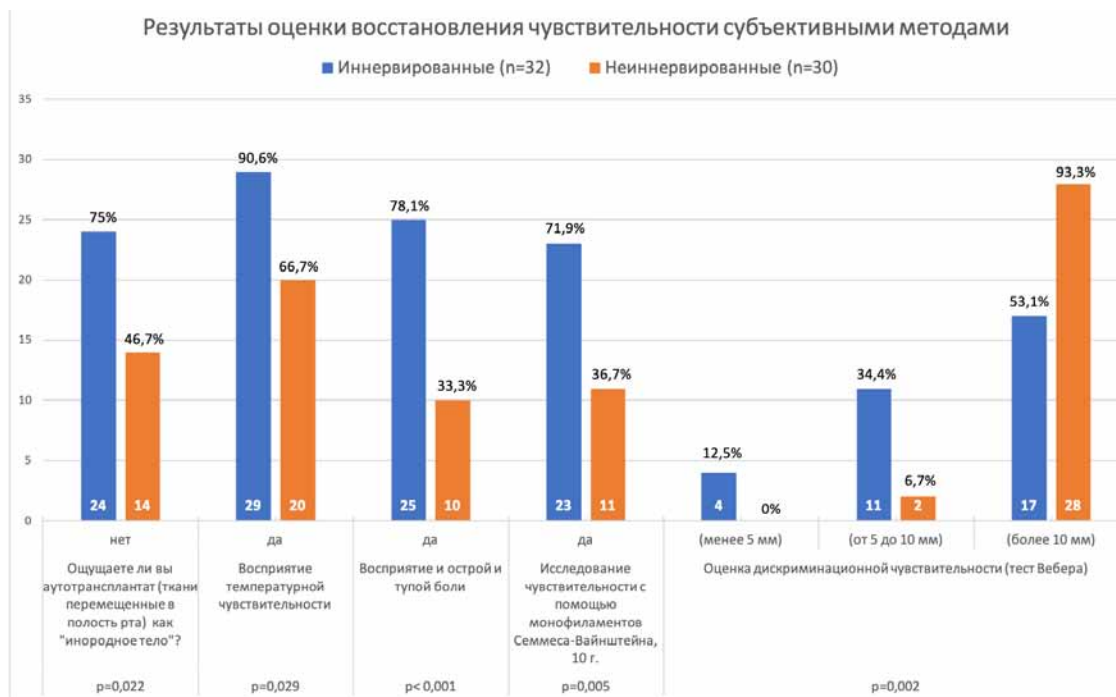


Рис. 1. Сравнительная оценка восстановления чувствительности в аутотрансплантатах субъективными методами

Таблица 2. Качественная и количественная оценка наличия нервных структур при ИГХ в препаратах, полученных из биоптатов лоскутов

Показатели	Категории	Инервированные (n = 32)	Неиннервированные (n = 30)	p
Наличие нервных волокон	да	21 (65,6 %)	13 (43,3 %)	0,078
	нет	11 (34,4 %)	17 (56,7 %)	
Количество нервных стволиков при окраске S100/NF	1	1 (3,1 %)	9 (30,0 %)	0,007*
	3	7 (21,9 %)	1 (3,3 %)	
	4	4 (12,5 %)	1 (3,3 %)	
	5	3 (9,4 %)	0 (0,0 %)	
	6	2 (6,2 %)	1 (3,3 %)	
	7	3 (9,4 %)	1 (3,3 %)	
	32	1 (3,1 %)	0 (0,0 %)	

* — различия показателей статистически значимы (p < 0,05).

Таблица 3. Сравнительный анализ количества нервных стволиков в исследуемых группах

Группы исследования	Количество нервных стволиков при окраске S100/NF			p
	Me	Q1-Q3	n	
Инервированные	3	0-5	32	0,005*
Неиннервированные	0	0-1	30	

* — различия показателей статистически значимы (p < 0,05).

Обсуждение

Существуют различные мнения как в пользу, так и против использования иннервированных аутотрансплантатов при реконструкции органов полости рта [9]. Однако исследований, предлагающих объективные данные, достаточно мало и часто они ограничены небольшим размером выборки и отсутствием контрольных

групп [10–13]. Проведя систематический обзор A.W. Namin и соавт., пришли к выводу, что для улучшения результатов лечения пациентов с реконструкцией органов полости рта необходимо разработать оптимальную стандартизированную методологию оценки функциональных результатов, включающую в себя как субъективные, так и объективные методы [4].

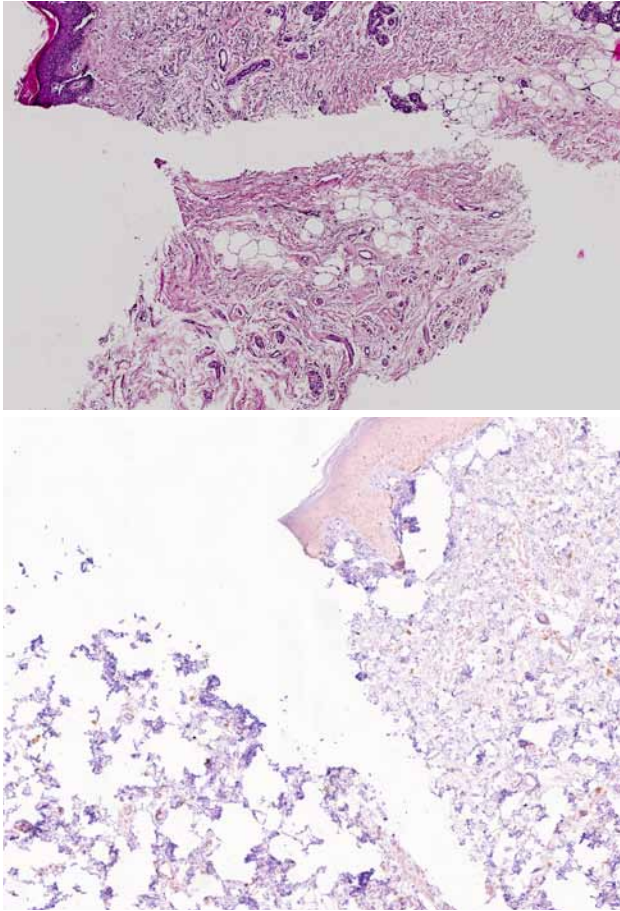


Рис. 2. Клинический пример наличия 32 нервных стволиков в микропрепарате пациента с реконструкцией неба свободным иннервированным кожно-фасциальным лучевым аутоотрансплантатом: а — экспрессия NF в нервных стволиках, ув. $\times 100$; б — окраска гематоксилином и эозином, ув. $\times 100$

Первым исследованием, в котором для оценки реиннервации лоскутов, помимо рутинных методов восстановления чувствительности, использовалась биопсия с последующим ИГХ окрашиванием микропрепаратов была работа F. Katou, опубликованная в 1995 г. [14]. Всем пациентам выполнялось замещение дефектов полости рта лучевым лоскутом, 4 из них с иннервацией и 9 без иннервации. Авторы пришли к выводу, что использование иннервированных лоскутов является предпочтительным в сравнении с нервированными, и что структура нервных волокон была сохранной в иннервированных лоскутах, тогда как в неиннервированных были выявлены дегенеративные изменения.

Наиболее близкой к нашей работе является исследование J.H. Kim и др. от 2008 года, в котором авторы сравнивали результаты лечения 27 пациентов с реконструкцией органов полости рта лучевыми лоскутами с иннервацией (15 пациентов) и без (12 пациентов) [15]. Исследование, как и предыдущее, характеризовалось небольшой выборкой пациентов. В результате были выявлены статистически значимые различия в пользу применения иннервированных

лоскутов. Авторы отметили, что в группе с иннервацией количество нервных волокон в срезах было больше, они были более крупными и структурированными.

В проведенном нами исследовании не было выявлено статистически значимых различий относительно наличия нервных волокон в биоптатах, однако были выявлены существенные различия в их количестве. Если в контрольной группе чаще выявлялось наличие лишь одного нервного стволика в срезе 30,0 %, то в опытной группе чаще встречалось от 3–4 нервных стволиков (в 21,9 % и 12,5 % соответственно) и более (табл. 2). Значимо, что объективные данные, подтверждающие прорастание нервных волокон в подкожно-жировую клетчатку лоскутов, действительно согласуются с субъективной оценкой восстановления чувствительности.

Ограничением исследования служило то, что не все пациенты, перенесшие реконструкцию, были согласны с процедурой выполнения биопсии из «здоровых» тканей лоскута. Изначально планировалось производить биопсию из нескольких участков лоскута, однако, с учетом данных литературы и для ограничения травматизации лоскута и неприятных ощущений у пациентов, был избран метод забора трепан-биоптатов из центральной части лоскута при помощи пистолета, короткой и толстой иглы 14G. Так по наблюдению L. Yар, в иннервируемых лоскутах сенсорное восприятие восстанавливается от центра к периферии и имеет тенденцию к улучшению чувствительности с течением времени, тогда как в неиннервируемых лоскутах чувствительность восстанавливается от периферии к центру и часто отсутствует в центре [16]. Таким образом, индикатором восстановления чувствительности иннервированных лоскутов служит именно центральный участок, а восстановление чувствительности в периферической части лоскута можно объяснить механизмом прорастания нервных волокон из донорского ложа [17–19].

Многие авторы отмечают большую удовлетворенность пациентов результатами лечения при реконструкции иннервированными лоскутами [20]. Так в качестве одного из индикаторов восстановления чувствительности мы задавали вопрос: «ощущаете ли вы аутоотрансплантат в полости рта как инородное тело?». И получили результаты, подтверждающие, что при восстановлении иннервации, большое количество пациентов ответили «нет». По нашему мнению, наиболее значимую проблему, которую решают иннервированные лоскуты как при реконструкции органов полости рта, так и при реконструкции других областей, это ощущение реконструированного органа, как части собственного тела.

Заключение

В результате проведенного проспективного исследования получены статистически значимые различия, подтверждающие, что иннервированные лоскуты превосходят неиннервированные лоскуты по восстановлению чувствительности и количеству нервных волокон. Предложенная методика выполнения биопсии из центральной части лоскута с последующей подготовкой микропрепаратов и ИГХ окрашиванием является оптимальной для объективной оценки прорастания нервов в ткани лоскута.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии в статье конфликта интересов.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Участие авторов

Закирова А.А. — сбор данных, проведение инструментальных исследований, анализ и систематизация экспериментальных данных, статистическая обработка, подбор и анализ литературных источников, написание черновика статьи, написание итогового варианта статьи;

Решетов И.В. — разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, анализ полученных данных, окончательное утверждение публикуемой версии статьи;

Истранов А.Л. — анализ полученных данных, корректировка черновика статьи;

Самойлова С.И. — разработка дизайна исследования, подготовка микропрепаратов, сканирование препаратов, выполнение микрофотографий, морфологическая оценка, анализ полученных данных;

Сукорцева Н.С. — сбор данных, анализ полученных данных;

Диденко М.И. — подготовка микропрепаратов, сканирование препаратов, выполнение микрофотографий, морфологическая оценка, анализ полученных данных.

ЛИТЕРАТУРА

1. R inkinen JR, Diamond S, Lans J, et al. Neurotized free tissue transfer for foot reconstruction: a systematic review. *J Reconstr Microsurg.* 2020;36(1):32–40. doi:10.1055/s-0039-1694734.
2. Abbas F, Klomparens K, Simman R. Functional and psychosocial outcomes following innervated breast reconstruction: a systematic review. *Plast Reconstr Surg Glob Open.* 2022;10(9):E4559. doi:10.1097/GOX.0000000000004559.
3. Li H, Zhu W, Wu S, et al. Anatomical analysis of antebra- chial cutaneous nerve distribution pattern and

its clinical implications for sensory reconstruction. *PLoS One.* 2019;14(9):e0222335. doi:10.1371/journal.pone.0222335.

4. Namin AW, Varvares MA. Functional outcomes of sensate versus insensate free flap reconstruction in oral and oropharyngeal reconstruction: A systematic review. *Head and Neck.* John Wiley and Sons Inc. 2016;38(11):1717–21. doi:10.1002/hed.24494.
5. Reshetov IV, Zakirova AA. Comparative analysis of oral cavity organ reconstruction methods with axial and free innervated flaps. *Head and Neck Russian Journal.* 2022;10(1):69–75. doi:10.25792/HN.2022.10.1.69-75.
6. Yang W, Wen G, Zhang F, et al. Free neurosensory flap based on the accompanying vessels of lateral sural cutaneous nerve: anatomic study and preliminary clinical applications. *J Plast Surg Hand Surg.* 2021;55(2):111–7. doi:10.1080/2000656X.2020.1838294.
7. Kuriakose MA, Loree TR, Spies A, et al. Sensate radial forearm free flaps in tongue reconstruction. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2001;127(12):1463. doi:10.1001/archotol.127.12.1463.
8. Beugels J, Cornelissen AJM, Spiegel AJ, et al. Sensory recovery of the breast after innervated and non-innervated autologous breast reconstructions: A systematic review. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2017;70(9):1229–41. doi:10.1016/j.bjps.2017.05.001.
9. Manrique OJ, Leland HA, Langevin CJ, et al. Optimizing outcomes following total and subtotal tongue reconstruction: a systematic review of the contemporary literature. *J Reconstr Microsurg.* 2017;33(2):103–11. doi:10.1055/s-0036-1593772.
10. Calabrese L, Saito A, Navach V, et al. Tongue reconstruction with the gracilis myocutaneous free flap. *Microsurgery.* 2011;31(5):355–59. doi:10.1002/micr.20885.
11. Grinsell D, Yue BYT. The functional free innervated medial gastrocnemius flap. *J Reconstr Microsurg.* 2014;30(7):451–6. doi:10.1055/s-0034-1372367.
12. Biglioli F, Liviero F, Frigerio A, et al. Function of the sensate free forearm flap after partial glossectomy. *J Craniomaxillofac Surg.* 2006;34(6):332–9. doi:10.1016/j.jcms.2006.04.005.
13. Yu P, Robb GL. Reconstruction for total and near-total glossectomy defects. *Clin Plast Surg.* 2005 Jul;32(3):411–9. doi:10.1016/j.cps.2005.02.005.
14. Katou F, Shirai N, Kamakura S, et al. Intraoral reconstruction with innervated forearm flap: A comparison of sensibility and reinnervation in innervated versus noninnervated forearm flap. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1995;80(6):638–44. doi:10.1016/s1079-2104(05)80243-4.
15. Kim JH, Rho YS, Ahn HY, et al. Comparison of sensory recovery and morphologic change between sensate and nonsensate flaps in oral cavity and oropharyngeal reconstruction. *Head Neck.* 2008;30(8):1099–104. doi:10.1002/hed.20844.
16. Yap LH, Whiten SC, Forster A, et al. Sensory recovery in the sensate free transverse rectus abdominis myocutaneous flap. *Plast Reconstr Surg.* 2005;115(5):1280–8. doi:10.1097/01.PRS.0000156988.78391.D6.
17. Ayhan Oral M, Zeynep Sevim K, Görgü M, Yücel Öztan H. Sensory recovery with innervated and noninnervated flaps after total lower lip reconstruction: a comparative study. *Plast Surg Int.* 2013;2013:1–7. doi:10.1155/2013/643061.

18. Xie Y, Fang F, Su P, et al. Quantification of axonal ingrowth and functional recovery in a myocutaneous flap model in rats with strong clinical implications. *Wound Repair Regen.* 2020;28(6):823–33. doi:10.1111/wrr.12854.
19. Taminato M, Tomita K, Yano K, et al. Targeted sensory reinnervation by direct neurotization of skin: An experimental study in rats. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2021;74(9):2379–86. doi:10.1016/j.bjps.2020.12.101.
20. Fan S, Zhang H, Li Q, et al. A novel anatomy-based five-points eight-line-segments technique for precision subtotal tongue reconstruction: A pilot study. *Oral Oncol.* 2019;89:1–7. doi:10.1016/j.oraloncology.2018.12.004.

Поступила в редакцию 13.03.2023
 Прошла рецензирование 16.04.2023
 Принята в печать 20.04.2023

*A.A. Zakirova^{1,2}, I.V. Reshetov^{1,2}, A.L. Istranov¹,
 S.I. Samoilova¹, N.S. Sukortseva¹, M.I. Didenko³*

Clinical and morphological evaluation of innervation restoration after defects elimination in patients with oral cancer using functional flaps

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Department of Oncology, Radiotherapy and Reconstructive Surgery, Moscow, the Russian Federation

²Academy of postgraduate education under FSBU FSCC of FMBA of Russia, Department of Oncology and Plastic Surgery, Moscow, the Russian Federation

³Private Healthcare Institution Central clinical hospital RZD-Medicine, Centralised Pathology Centre, Moscow, the Russian Federation

Introduction. The priority in the oral cavity reconstruction after radical surgical treatment for malignant tumors is restoration of such vital functions as swallowing, speech, protection

of the respiratory tract from aspiration, and maintenance of normal intraoral sensitivity.

Aim. To determine the benefits of innervated autografts usage for sensory recovery in reconstructed organs.

Materials and methods. The study was performed prospectively on 62 patients with oral cavity malignant tumors. 32 patients were included in experimental group, where reconstruction was performed using innervated flaps, and 30 were in control group without innervation. The sensory recovery was evaluated by the following subjective methods: assessment of thermal and pain sensitivity, Weber test, Semmens-Weinstein test, and questionnaires. For morphological evaluation of nerve fibers ingrowth into the autograft tissue, a trepan-biopsy was performed followed by morphological examination immunohistochemical (IHC) staining with S100 and NF markers. Slides was studied for the presence and the amount of nerve fibers. The StatTech v.3.0.9 program was used for statistical calculations.

Results. Statistically significant differences were found in favor of the experimental group in assessing of thermal sensitivity — 90.6 % (29) vs. 66.7 % (20) ($p = 0.029$); in assessing acute pain — 78.1 % (25) vs. 33.3 % (10) ($p < 0.001$); in Semmens-Weinstein test — 71.9 % (23) versus 36.7 % (11) ($p = 0.005$); in assessing discriminative sensitivity: less than 5 mm — 12.5 % (4) vs 0 %, from 5 to 10 mm — 34.4 % (11) vs 6.7 % (2), more than 10 mm — 53.1 % (17) vs 93.3 % (28). No statistically significant differences were found in the qualitative indicator during IHC examination ($p = 0.078$). However, in the quantitative evaluation of nerve fibers, the median was $Me = 3$ (Q1-0; Q3-5) in the innervated flap group, while it was $Me = 0$ (Q1-0; Q3-1) in the non-innervated flap group ($p = 0.005$).

Conclusion. Statistically significant differences were obtained, confirming that innervated flaps outperform non-innervated flaps in restoring sensitivity and number of nerve fibers.

Keywords: innervated flaps, sensation recovery, functional reconstruction, oral cancer

For citation: Zakirova AA, Reshetov IV, Istranov AL, Samoilova SI, Sukortseva NS, Didenko MI. Clinical and morphological evaluation of innervation restoration after defects elimination in patients with oral cancer using functional flaps. *Voprosy Onkologii.* 2023;69(3):470–477. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-3-470-477

Сведения об авторах

Закирова Альбина Азатовна, асп. кафедры онкологии, радиотерапии и пластической хирургии института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), старший преподаватель кафедры онкологии и пластической хирургии Академии постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА, 119435, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 6 стр. 1; SPIN-код: 1272-2779, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1117-9427>, dr.zakirovasurg@gmail.com.

Решетов Игорь Владимирович, акад. РАН, проф., д-р мед. наук, директор Института кластерной онкологии им. профессора Л.Л. Левшина, заведующий кафедрой онкологии, радиотерапии и пластической хирургии института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), заведующий кафедрой онкологии и пластической хирургии Академии постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА, 119435, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 6 стр. 1; SPIN-код: 3845-6604, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0909-6278>.

Истранов Андрей Леонидович, д-р мед. наук, профессор кафедры онкологии, радиотерапии и пластической хирургии института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), 119435, Москва, ул. Большая Пироговская, 6 строение 1; SPIN-код: 5248-0477, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0222-2910>.

Самойлова Светлана Ивановна, канд. мед. наук, доцент кафедры онкологии, радиотерапии и пластической хирургии института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ

им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), 119435, Москва, ул. Большая Пироговская, 6 строение 1; SPIN-код: 8823-4106, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0909-6278>.

Сукорцева Наталья Сергеевна, врач-онколог онкологического отделения комбинированных методов лечения университетской клинической больницы №1 ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), ассистент кафедры онкологии, радиотерапии и пластической хирургии института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), 119435, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 6 стр. 1; SPIN-код: 1728-6019, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7704-1658>.

Диденко Маргарита Игоревна, врач-патологоанатом централизованного патологоанатомического центра ЧУЗ «ЦКБ «РЖД-Медицина», 129128, Москва, ул. Будайская д.2, к.13; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6203-0526>.

Zakirova Albina Azatovna, PG Student, Department of Oncology, Radiotherapy and Reconstructive Surgery, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine (ICM) of the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); Senior Lecturer of the Department of Oncology and Plastic Surgery, Academy of Postgraduate Education, FSBU FSCC of FMBA; 6/1 Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119435, Russia; email: dr.zakirovasurg@gmail.com, SPIN-code: 1272-2779, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1117-9427>.

Reshetov Igor Vladimirovich, DSc (Med.), Academician of the RAS, Prof., Director of the L.L. Levshin. Institute of Cluster Oncology; Head of the Department of Oncology, Radiotherapy and Reconstructive Surgery, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine (ICM) of the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); Head of the Department of Oncology and Plastic Surgery, Academy of Postgraduate Education, FSBU FSCC of FMBA; 6/1 Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119435, Russia; SPIN-code: 3845-6604, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0909-6278>.

Istranov Andrey Leonidovich, DSc (Med.), Prof. of the Department of Oncology, Radiotherapy and Reconstructive Surgery of the N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine (ICM) of the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 6/1 Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119435, Russia; SPIN-code: 5248-0477, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0909-6278>.

Samoilova Svetlana Ivanovna, PhD (Med.), Assoc. Prof., the Department of Oncology, Radiotherapy and Reconstructive Surgery, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine (ICM) of the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 6/1 Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119435, Russia; SPIN-code: 8823-4106, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0909-6278>.

Sukortseva Natalya Sergeevna, MD, Oncologist of the Oncology Department of Combined Treatment Methods, University Clinical Hospital №1 (Sechenov University), Assistant of the Department of Oncology, Radiotherapy and Reconstructive Surgery of the N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine (ICM) of the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 6/1 Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119435, Russia; SPIN-code: 1728-6019, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7704-1658>.

Didenko Margarita Igorevna, MD, Pathologist of the Centralised Pathology Centre, Private Healthcare Institution Central clinical hospital RZD-Medicine, 2/13 Budayskaya St., Moscow, 129128, Russia; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6203-0526>.