

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 21.1.032.01 (Д 001.017.01), СОЗДАННОГО НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО БЮДЖЕТНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ «НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР ОНКОЛОГИИ ИМЕНИ Н.Н. БЛОХИНА» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ, ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА (ДОКТОРА) МЕДИЦИНСКИХ (БИОЛОГИЧЕСКИХ) НАУК

аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от «28» апреля 2022г., № 11

О присуждении Чжан Лэ, гражданке Китайской Народной Республики, ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация «Выбор объёма хирургического лечения мультицентрического рака молочной железы» по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия принята к защите 17 февраля 2022 года (протокол заседания №3) диссертационным советом 21.1.032.01 (Д 001.017.01), созданным на базе федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России), 115478, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24, приказ о создании диссертационного совета Министерства науки и высшего образования Российской Федерации №105/нк от 11.04.2012 г., №561/нк от 03.06.2021 г.

Соискатель Чжан Лэ, «09» сентября 1989 года рождения.

В 2015 году соискатель окончила государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации по специальности «Лечебное дело».

В 2020 году соискатель окончила аспирантуру на базе федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

В настоящее время не работает.

Диссертация выполнена на кафедре онкологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Научный руководитель:

кандидат медицинских наук Петровский Александр Валерьевич, федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Институт клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, кафедра онкологии, доцент.

Официальные оппоненты:

Ходорович Ольга Сергеевна, доктор медицинских наук, федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научный центр рентгенодиагностики» Министерства здравоохранения Российской Федерации, клиника комплексных методов диагностики и лечения заболеваний молочной железы, заведующая;

Колядина Ирина Владимировна, доктор медицинских наук, доцент, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства

здравоохранения Российской Федерации, кафедры онкологии и паллиативной медицины, профессор

дали положительные отзывы о диссертации.

Ведущая организация Московский научно-исследовательский институт имени П.А. Герцена – филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации в своем положительном отзыве, подписанном Закирходжаевым Азизом Дильшодовичем доктором медицинских наук, руководителем отделения онкологии и реконструктивно-пластической хирургии молочной железы и кожи, указала, что диссертационная работа Чжан Лэ «Выбор объёма хирургического лечения мультицентрического рака молочной железы» является научно – квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором научных исследований и разработок содержится решение актуальной задачи, направленной на улучшение качества жизни онкологических пациенток с мультицентрическими формами опухолевого роста. Диссертационная работа по актуальности, объему материала, научной и практической значимости, новизне и достоверности результатов соответствует требованиям «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013г (в редакции постановления Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 г. №335, от 02 августа 2016 г. №748, от 29 мая 2017 г. №650, от 28 августа 2017 г. №1024, от 01 октября 2018 г. №1168, от 20 марта 2021 года №426), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

Соискатель имеет 5 опубликованных работ, в том числе по теме диссертации опубликовано 5 работ, из них в рецензируемых научных изданиях опубликовано 3 работы.

В опубликованных работах представлены результаты исследования по изучению влияния объемов хирургического вмешательства на качество жизни у пациенток с мультицентрической формой роста рака молочной железы, отражены результаты исследования по изучению различных подходов к хирургическому лечению редкой морфологической формы рака молочной железы — раку Педжета.

В диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных соискателем ученой степени работах. Научные публикации написаны в соавторстве, при личном вкладе соискателя не менее 70%, объем научных изданий составляет 1,17 печатных листов. Статьи соискателя имеют научно-теоретический и научно-практический характер.

Наиболее значимые работы по теме диссертации:

1. Петровский, А.В. Качество жизни у больных мультицентрическим раком молочной железы / А.В. Петровский, **Л. Чжан**, В.А. Соболевский, О.В. Крохина, Р.К. Валиев, М.И. Нечушкин, А.А. Румянцев, В.А.Амосова // Злокачественные опухоли. — 2020. — Т.10. — №1. — С. 21-28.

2. **Чжан, Лэ** Клинический случай: мультицентрический рак молочной железы на фоне беременности-редкие наблюдения. / Лэ Чжан, Ко Чэнь, М.В. Синельников // Поволжский онкологический вестник. — 2018. — Т.9. — №5. — С. 70-72.

3. Чэнь, Ко Хирургические методы лечения рака молочной железы по типу Педжета / Ко Чэнь, **Лэ Чжан**, М.Е. Синельников, И.В. Решетов // Московский хирургический журнал. — 2018. — Т.9. — №6. — С. 23-27. (ВАК)

4. Высоцкая, И.В. Рак Педжета молочной железы: тактика хирургического лечения / И.В. Высоцкая, В.П. Летягин, Чэнь Ко, **Чжан Лэ**, Е.М. Погодина // Онкогинекология. — 2017. — №4. — С. 21-25. (ВАК)

5. **Чжан, Лэ** Современные возможности мини-инвазивных методов диагностики и лечения в Китае / Лэ Чжан, Ко Чэнь // Опухоли женской репродуктивной системы. — 2016. — Т.12. — №1. — С. 19-25. (ВАК)

На диссертацию и автореферат поступил отзывы из:

государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)». Отзыв подписан Бит-Сава Еленой Михайловной, доктором медицинских наук, заведующей онкологическим отделением хирургических методов лечения (молочной железы). В отзыве указано, что диссертация Чжан Лэ является самостоятельной законченной, научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная задача, имеющая важное значение для практического здравоохранения. Диссертация полностью соответствует критериям пп. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года № 842, (в редакции постановлений Правительства РФ от 21 апреля 2016 г. №335, от 02 августа 2016 г. №748, от 29 мая 2017 г. №650, от 28 августа 2017 г. №1024, от 01 октября 2018 г. №1168, от 20 марта 2021 года №426), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Отзыв подписан Зуковым Русланом Александровичем, доктором медицинских наук, профессором, заведующим кафедрой онкологии и лучевой терапии. В отзыве указано, что диссертация Чжан Лэ является самостоятельной законченной, научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная задача, имеющая важное значение для практического здравоохранения. Диссертация полностью соответствует критериям пп. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года № 842, (в редакции постановлений Правительства РФ от 21 апреля 2016 г. №335, от 02

августа 2016 г. №748, от 29 мая 2017 г. №650, от 28 августа 2017 г. №1024, от 01 октября 2018 г. №1168, от 20 марта 2021 года №426), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

Отзывы целиком положительные, замечаний нет.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается тем, что Ходорович Ольга Сергеевна, доктор медицинских наук, и Колядина Ирина Владимировна, доктор медицинских наук, доцент, выбраны из числа компетентных в соответствующей отрасли науки ученых, являются экспертами по специальности диссертации, имеющих публикации в соответствующей сфере исследования и давших на это свое согласие.

Ведущая организация Московский научно-исследовательский институт имени П.А. Герцена – филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации выбрана как центр, широко известный своими достижениями в области клинической онкологии, способный определить научную и практическую ценность диссертации, и имеющий ученых, являющихся безусловными специалистами по теме защищаемой диссертации, что подтверждается наличием научных трудов по рассматриваемым в диссертации проблемам.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

Разработан подход к выбору объема хирургического лечения у больных с мультицентрическими формами роста РМЖ, направленный на улучшение отдаленных результатов лечения и повышение качества жизни пациенток.

Предложен выбор органосохраняющих методов хирургического лечения, которые могут быть рекомендованы к использованию в рамках рутинной практики при мультицентрических форм РМЖ.

Доказано, что выполнение органосохраняющих и реконструктивных вмешательств при мультицентрических формах РМЖ не ухудшает онкологические результаты лечения по сравнению с использованием общепринятого подхода — выполнение радикальной мастэктомии.

Введены в клиническую практику результаты диссертационного исследования, показывающие, что органосохраняющие и реконструктивно-пластические операции могут быть использованы у больных с мультицентрическими формами РМЖ.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

Доказано, что улучшение косметических результатов лечения, наблюдаемое в группах выполнения органосохраняющих вмешательств и мастэктомии с проведением реконструкции молочной железы, ассоциировано с выраженным улучшением качества жизни пациенток с мультицентрическими формами опухолевого роста.

Изложены данные, что при мультицентрическом раке молочной железы выполнение органосохраняющих и реконструктивных вариантов хирургического лечения ассоциировано с хорошими функциональными и онкологическими результатами лечения. Выполнение одномоментной реконструкции не приводит к ухудшению отдаленных результатов лечения пациенток. Вне зависимости от выбранного метода хирургического лечения отмечаются идентичные отдаленные результаты лечения. Вышеописанные вмешательства не приводят к повышению риска развития местного рецидива заболевания.

Раскрыта равная эффективность выполнения радикальной мастэктомии и органосохраняющих вмешательств при мультицентрических формах рака молочной железы.

Изучены факторы, показывающие, что при мультицентрическом росте рака молочной железы часто отмечается гетерогенность очагов опухолевого роста, что в контексте современных стандартов лечения подчеркивает важность выполнения морфологического исследования всех доступных опухолевых очагов на этапе

планирования комбинированного лечения. Все это позволит оптимизировать и улучшить отдаленные результаты лечения этой многочисленной группы пациенток.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:

Разработаны и внедрены в клиническую практику методы органосохраняющих и реконструктивных хирургических вмешательств при мультицентрическом раке молочной железы, что способствует всестороннему улучшению результатов лечения пациенток с мультицентрическими формами роста РМЖ.

Определены перспективы практического использования полученных результатов для индивидуального подхода в диагностике и хирургического лечения больных с мультицентрическими формами роста рака молочной железы.

Создана и Представлена целесообразность и крайняя важность проведения иммуногистохимического исследования всех очагов инвазивного опухолевого роста при мультицентрических формах рака молочной железы для оптимизации лекарственного лечения как в качестве неoadъювантной (выполнение биопсии всех опухолевых узлов) так и адъювантной терапии.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

Работа выполнена на большом клиническом материале. Выводы и практические рекомендации диссертации основаны на анализе результатов лечения 190 пациенток мультицентрическим РМЖ. Проведено исследование морфологических особенностей опухолей у этой категории пациенток, установлено, что гетерогенность опухолей с точки зрения иммунофенотипа составляет 20,1%. Результаты исследования научно обоснованы. Достоверность полученных результатов подтверждена проведенным статистическим анализом.

Теория построена на известных проверенных данных, о том, что при мультицентрическом раке молочной железы выполнение органосохраняющих и реконструктивных вариантов хирургического лечения ассоциировано с хорошими функциональными и онкологическими результатами лечения. Выполнение

одномоментной реконструкции не приводит к ухудшению отдаленных результатов лечения пациенток. Вне зависимости от выбранного метода хирургического лечения отмечаются идентичные отдаленные результаты лечения. Вышеописанные вмешательства не приводят к повышению риска развития местного рецидива заболевания. Вместе с тем, подтверждено, что улучшение косметических результатов лечения, наблюдаемое в группах выполнения органосохраняющих вмешательств и мастэктомии с проведением реконструкции молочной железы, ассоциировано с выраженным улучшением качества жизни онкологических пациенток с мультицентрическими формами опухолевого роста.

Идея базируется на детальном анализе результатов наиболее значимых клинических исследований. Изучению влияния мультицентрического роста при раке молочной железы на прогноз течения заболевания было посвящено множество ретроспективных исследований. Большинство работ показали негативное влияние наличия мультицентрического роста на отдаленные результаты лечения данного заболевания с точки зрения риска рецидива опухоли и общей выживаемости пациенток. В частности, данная категория пациенток характеризуется более высокими рисками возникновения локорегионарных рецидивов заболевания. В то же время, остается до конца неизученным вопрос о влиянии выполнения органосохраняющих вмешательств на отдаленные результаты лечения пациенток с мультицентрическим опухолевым ростом ракомолочной железы.

Использованы валидированные опросные листы EORTC QoL30 для оценки качества жизни пациенток, принимавших участие в исследовании. С учетом характера данного исследования сбор данных о качестве жизни пациенток был проведен одномоментно, через 12 и более месяцев после выполнения хирургического лечения. Данный срок был выбран в связи с тем, что другие авторы продемонстрировали устойчивость различий в показателях качества жизни пациенток с РМЖ через ≥ 1 год с момента проведения хирургического лечения.

Установлены по мере увеличения продолжительности жизни больных с различными подтипами рака молочной железы, все более актуальным становятся вопросы, связанные не только непосредственно со спасением жизней пациенток путем эрадикации злокачественной опухоли, но и поддержания высокого качества жизни больных после завершения противоопухолевого лечения.

Использованы современные методики обработки информации: расчет общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования проводился при помощи метода Каплана-Майера, сравнение достоверности различий осуществлялось при помощи log-rank теста, для сравнения бинаминальных факторов в сформированных группах исследования был использован критерий χ^2 (Chi square). Заданным порогом статистической значимости для первичной и вторичной конечных точек было выбрано значение $p < 0,05$; статистического анализа были использованы пакеты программного обеспечения STATISTICA ver. 12 (Stat Soft. Inc., Tulsa OK, USA), IBM SPSS Statistics for Windows, версия 20.0. (IBM Corp. Released 2011), Microsoft Excel 2010 (Microsoft Corporation, 2010), GraphPad Prism версия 6.01 (GraphPad Software Inc., Released 2012).

Личный вклад соискателя состоит в планировании и проведении всех этапов исследования, проведении анализа отечественной и зарубежной литературы по проблеме диссертационного исследования, разработке дизайна исследования и этапов работы, статистической обработке, обобщении и анализе полученных результатов, подготовке публикаций.

В ходе защиты диссертации соискатель Чжан Лэ ответила на задаваемые ей вопросы и привела собственную аргументацию.

На заседании «28» апреля 2022 года диссертационный совет принял решение: за решение актуальной научной задачи, направленной на выбор оптимального объема хирургического лечения у больных мультицентрическим раком молочной железы, с целью улучшения качества жизни пациенток без ущерба результатам выживаемости, имеющей важное значение для развития онкологии, присудить Чжан Лэ ученую степень кандидата медицинских наук.

