

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
МЕДИЦИНСКИХ НАУК

аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от «21» апреля 2022г., № 10

О присуждении Оганян Ерануи Размиковне, гражданке Российской Федерации, ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация «Эстеziонейробластома. Факторы прогноза и тактика лечения» по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия принята к защите 17 февраля 2022 года (протокол заседания №3) диссертационным советом 21.1.032.01 (Д001.017.01), 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) 115522, 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 Оганян Ерануи Размиковна, «05» ноября 1973 года рождения.

В 1995 году соискатель окончила Ереванский Государственный Медицинский Университет им. М. Гераци по специальности «стоматология»

Работает врачом-онкологом онкологического отделения хирургических методов лечения №10 (опухолей головы и шеи) научно-исследовательского института (НИИ) клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Диссертация выполнена в онкологическом отделении хирургических методов лечения №10 (опухолей головы и шеи) НИИ клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Научный руководитель:

доктор медицинских наук Мудунов Али Мурадович, клинический госпиталь «Лапино», отделение опухолей головы и шеи, заведующий.

Официальные оппоненты:

Новожилова Елена Николаевна, доктор медицинских наук, государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Московская городская онкологическая больница № 62 Департамента здравоохранения города Москвы», отделение опухолей головы и шеи, заведующая;

Раджабова Замира Ахмед Гаджиевна, кандидат медицинских наук, доцент, федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, отделение опухолей головы и шеи, заведующая

дали положительные отзывы о диссертации.

Ведущая организация Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, в своем положительном отзыве, подписанном Поляковым Андреем Павловичем, доктором медицинских наук, доцентом, заведующим отделением микрохирургии, указала, что диссертационная работа Оганян Ерануи Размиковны является самостоятельной законченной научно – квалификационной работой, в которой содержатся решения актуальных задач клинической онкологии по лечению пациентов с эстезионейробластомой. Научная новизна, объем, высокий методический уровень проведенного

исследования и значимость полученных результатов свидетельствуют, что диссертационная работа соответствует требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013г.№842 (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 и 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 2 опубликованные работы, в том числе по теме диссертации опубликовано 2 работы в рецензируемых научных изданиях.

В опубликованных работах отражены результаты по изучению клинического течения эстеziонейробластомы и отдаленных результатов лечения в зависимости от методов лечения, а также представлена тактика лечения, отдаленные результаты лечения в зависимости от факторов прогноза.

В диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных соискателем ученой степени работах. Научные публикации написаны в соавторстве, при личном вкладе соискателя не менее 65%, объем научных изданий составляет 1,2 печатных листа. Статьи соискателя имеют научно-теоретический и научно-практический характер.

Наиболее значимые работы по теме диссертации:

1. Таболиновская, Т.Д. Эстеziонейробластома (клиническое течение, отдаленные результаты лечения) / Т.Д. Таболиновская, А.М. Мудунов, С.Б. Алиева, Н.Ф. Орел, Л.Е. Комарова, **Е.Р. Оганян**, И.Н. Пустынский, Р.А. Хасанов, Т.А. Акетова, Н.А. Пирогова // Опухоли головы и шеи. — 2016. — №1. — С. 13- 27.

2. **Оганян, Е.Р.** Тактика лечения пациентов с эстеziонейробластомой и отдаленные результаты / Е.Р. Оганян, А.М. Мудунов, С.Б. Алиева, Н.А. Пирогова,

А.А. Маркович, Л.А. Курбанова // Опухоли головы и шеи. — 2020. — №3. — С. 27-39.

На диссертацию и автореферат поступили отзывы из:

государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая онкологическая больница №1 Департамента здравоохранения города Москвы». Отзыв подписан Кравцовым Сергеем Анатольевичем, доктором медицинских наук, заведующим отделением хирургии опухолей головы и шеи. В отзыве указано, что диссертационная работа Оганян Ерануи Размиковны является самостоятельной, законченной научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная задача, имеющая важное значение для практического здравоохранения. Диссертация полностью соответствует критериям п.п. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013г. №842 (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 и 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;

государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы». Отзыв подписан Яковлевой Лилией Павловной, кандидатом медицинских наук, заведующей отделением хирургии опухолей головы и шеи. В отзыве указано, что диссертационная работа Оганян Ерануи Размиковны является самостоятельной, законченной научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная задача, имеющая важное значение для практического здравоохранения. Диссертация полностью соответствует п.п. 9-14 «Положения о присуждении

ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013 (в редакции постановлений 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 и 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 Новожилова Елена Николаевна, доктор медицинских наук, и Раджабова Замира Ахмед Гаджиевна, кандидат 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 онкологический 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 алгоритм последовательности диагностических процедур у больных с эстезионейробластомой в амбулаторных условиях специализированных многопрофильных клиник.

Предложено применение международной классификации TNM для полости носа, решётчатой пазухи для оценки анатомической распространенности первичной опухоли, регионарных и отдаленных метастазов эстезионейробластомы. Символы TNM в соответствии со стадией четко детализируют локализацию первичной опухоли, полноценно характеризуют метастатический процесс, что является важным в выборе оптимальной лечебной тактики и оценки прогноза заболевания.

Доказано, что морфологическими факторами неблагоприятного прогноза течения заболевания являются степень злокачественности G3-G4 и уровень пролиферативной активности Ki-67, определяемый при ИГХ исследовании > 21%.

Введено обязательное морфологическое подтверждение диагноза ЭНБ с ИГХ исследованием, указанием степени морфологической дифференцировки (G) Nuams и индекса пролиферативной активности Ki-67.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

Доказан низкий уровень своевременной диагностики и высокий уровень местнораспространенных стадий эстезионейробластомы. Рекомендован алгоритм обследования пациентов с новообразованиями полости носа и околоносовых пазух, позволяющий своевременно диагностировать эстезионейробластому, подчеркнута роль современных рентгенологических и морфологических методов диагностики. Для определения стадий и прогрессирования эстезионейробластомы предложено применить международные стандарты, изложенные в седьмом издании Классификации TNM для полости носа и решетчатого лабиринта. Представлена панель маркеров, подтверждающих диагноз эстезионейробластомы. Оценена эффективность применяемых в настоящее время методов лечения. Определены клинические и морфологические факторы неблагоприятного прогноза и течения эстезионейробластомы. Для лечения эстезионейробластомы рекомендован комплексный подход с использованием современных

хирургических, эндохирургических, радиологических методик, химиотерапии с учетом степени злокачественности и уровня пролиферативной активности опухоли.

Изложены убедительные доказательства того, что если врачом соблюдаются предложенные алгоритмы обследования, то это помогает в более короткие сроки поставить правильный диагноз, определить факторы прогноза и выбрать правильную тактику лечения.

Раскрыты основные преимущества определения степени злокачественности G3-G4 и уровня пролиферативной активности Ki-67, как факторов прогноза, что позволяет выбрать оптимальную лечебную тактику.

Изучены особенности клинического течения эстеziонейробластомы, прогностическая значимость клинико-морфологических признаков (стадии, степени дифференцировки, индекса пролиферативной активности Ki-67, регионарных и отдаленных метастазов, а также пола, возраста, методов лечения), отдаленные результаты различных методов лечения (лучевого, хирургического, комбинированного, комплексного).

Проведена модернизация алгоритма обследования больных с эстеziонейробластомами в зависимости от распространенности опухолевого процесса, обеспечившая получение результатов по теме диссертации и позволившая повысить информативность и достоверность проводимого обследования.

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

Разработаны и внедрены алгоритм обследования, выявление факторов прогноза, целесообразность стадирования по TNM, выбор методов лечения с учетом клинико-морфологических признаков.

Определены критерии агрессивного клинического течения, что позволяет выбирать оптимальную тактику лечения.

Создана: система практических рекомендаций:

1) Для оценки анатомической распространенности первичной опухоли, регионарных и отдаленных метастазов эстезионейробластомы целесообразно применение современной Международной клинической классификации TNM для полости носа, решётчатой пазухи.

2) В плане долечебного обследования необходимо обязательное морфологическое подтверждение диагноза эстезионейробластомы с ИГХ исследованием, указанием степени морфологической дифференцировки (G) Nyams и индекса пролиферативной активности Ki-67.

3) В комплекс обязательного обследования первичной опухоли должны быть включены КТ/МРТ, эндоскопическое исследование верхних дыхательных путей; для оценки регионарных зон и возможных очагов отдаленного метастазирования – радионуклидное и ультразвуковое исследования.

4) Наличие остаточной опухоли после радикального курса химиолучевой терапии в режиме индукционной или индукционно – одновременной неоадьювантной химиотерапии является показанием к хирургическому вмешательству.

Представлены данные о результатах лечения: степень клинической регрессии ХЛТ (полная регрессия, регрессия более 50%) как первого этапа лечения местно-распространенной эстезионейробластомой является основанием для продолжения лечения по радикальной программе лучевой терапии до СОД 70 Гр на первичную опухоль, 50 Гр на шейные лимфоузлы при степени N0. Наличие остаточной опухоли после радикального курса химиолучевой терапии в режиме индукционной или индукционно – одновременной неоадьювантной химиотерапии является показанием к хирургическому вмешательству, объем которого и вид доступа определяются данными контрольных КТ/МРТ исследований и состоянием пациента. Нерезектабельная опухоль, отказ или наличие противопоказаний к хирургическому вмешательству являются основанием для продолжения поддерживающей химиотерапии в адьювантном режиме с учетом состояния и выраженности побочных реакций у пациента. Для высокодифференцированной локальной эстезионейробластомой с низким уровнем пролиферативной активности клеток и

степенью распространенности первичной опухоли T1 адекватным является выполнение радикальной хирургической операции. Высокая частота продолженного роста (36,4–64,4%) и регионарного метастазирования (40%) после окончания консервативного лечения свидетельствуют о целесообразности применения хирургического этапа в лечении эстеziонейробластомы.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

Работа выполнена на высоком методологическом уровне, на достаточном по количеству наблюдений клиническом материале, использованные методики соответствовали поставленным задачам.

Теория построена на известных проверенных данных, о том, что эстеziонейробластома является редкой опухолевой патологией полости носа, отсутствуют стандартизированные подходы ведения таких пациентов, нет единой системы стадирования, важность проведения иммуногистохимического исследования, что позволяет более обоснованно и достоверно прогнозировать течение болезни, выявить факторы, влияющие на прогноз заболевания.

Идея базируется на детальном анализе результатов наиболее значимых клинических исследований. Принципы диагностики опухолей средостения были разработаны уже давно и не претерпевали значительных изменений. Основные направления поиска более специфичных и чувствительных методов обследования в настоящее время основываются на хаотичном применении различных дорогостоящих рентген контрастных методиках. Таким образом, до сих пор не существует единого подхода и стандартизации в диагностическом алгоритме при выявлении опухоли средостения.

Использованы данные литературы, согласно которым степень злокачественности опухоли по системе «грейд» соответствует уровню пролиферативной активности Ki-67 в оценке течения опухолевого процесса и прогноза. Что так же подтвердилось в нашем исследовании. Краниофациальная хирургия является основой лечения эстеziонейробластомы независимо от стадии и степени дифференцировки, исключая состояния генерализации и отдаленного

метастазирования как по данным литературы, так и по нашим данным. Так же в последнее десятилетие во всем мире получили развитие органосохраняющие методики оперативного вмешательства путем малоинвазивного трансанального эндоскопического доступа, который также обеспечивает радикальное удаление опухоли. Данным методом в нашей клинике прооперировано 10,4% (12) пациентов.

Установлено, что факторами неблагоприятного прогноза жизни пациентов с эстеziонейробластомой являются: распространенность первичной опухоли T3-T4, наличие регионарных и отдаленных метастазов, высокозлокачественный характер опухоли (G4 по классификации Nyams), индекс пролиферативной активности опухоли Ki-67 > 21%.

Оправданной является хирургическая методика условно радикальной операции в условиях продолженного консервативного лечения, так как анализ выживаемости оперированных радикально и нерадикально показал незначительную разницу.

Использованы современные методики обработки информации: для статистической обработки все данные о пациентах и результатах исследований формализованы с помощью разработанного кодификатора и внесены в базу данных, созданную на основе электронных таблиц EXCEL. Статистический анализ полученных результатов проводили с помощью известных статистических методов при использовании блока программ «SPSS 19/0 for Windows».

Личный вклад соискателя состоит в:

планировании всех этапов диссертационной работы, проведении анализа отечественной и зарубежной литературы по данной научной тематике, непосредственном сборе данных о 115 больных с диагнозом эстеziонейробластома, в том числе прошедших обследование в рамках проспективной части исследования в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина» Минздрава России, статистической обработке собранных данных. Автором самостоятельно интерпретированы полученные данные и подготовлены основные

публикации по выполненной работе на основании набранного материала. квалифицировать как решение актуальной задачи, имеющей важное значение для клинической онкологии.

В ходе защиты диссертации соискатель Оганян Ерануи Размиковна ответила на задаваемые ей в ходе заседания вопросы и привела собственную аргументацию.

На заседании «21» апреля 2022 года диссертационный совет принял решение: за решение актуальной научной задачи – разработку комплексного подхода и алгоритма обследования пациентов с новообразованиями полости носа и околоносовых пазух, определение клинических и морфологических факторов неблагоприятного прогноза и течения эстеziонейробластомы, обеспечивающих оптимальные результаты лечения, имеющей важное значение для онкологии, присудить Оганян Е.Р. ученую степень кандидата медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 17 человек, из них 10 докторов наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия «медицинские науки», участвовавших в заседании, из 25 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за - 17, против - нет, недействительных бюллетеней - нет.

Председательствующий,
д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН

Заридзе Давид Георгиевич

Ученый секретарь
диссертационного совета,
д.м.н., профессор

Кадагидзе Заира Григорьевна

21 апреля 2022 г.

