

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 21.1.032.01, 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 «11» апреля 2024г., № 8

О присуждении Хазаровой Екатерине Георгиевне, гражданину Российской Федерации, ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация «Тактика лечения больных с местно-распространённым раком кожи наружного уха» по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия принята к защите 01 февраля 2024 года (протокол заседания №1) диссертационным советом 21.1.032.01, 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 Хазарова Екатерина Георгиевна, «07» марта 1993 года рождения.

В 2016 году соискатель окончила государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (в настоящее время федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего

образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)), по специальности «Лечебное дело».

В 2021 году соискатель окончила аспирантуру на базе кафедры онкологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского федерального государственного образовательного учреждения высшего образования Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Работает в должности врача-онколога отделения опухолей головы и шеи Центра амбулаторной онкологической помощи ЦАО «Онкологического центра №1 Городской клинической больницы имени С.С.Юдина Департамента здравоохранения города Москвы».

Диссертация выполнена на кафедре онкологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

**Научный руководитель** - доктор медицинских наук Мудунов Али Мурадович, 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. Склифасовского, кафедра онкологии, профессор.

**Официальные оппоненты:**

Новожилова Елена Николаевна, доктор медицинских наук, государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Московская городская

онкологическая больница № 62 Департамента здравоохранения города Москвы, отделение онкооториноларингологии, заведующий отделением;

Решульский Сергей Сергеевич, доктор медицинских наук, федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр оториноларингологии Федерального медико-биологического агентства», онкологическое отделение опухолей головы и шеи, заведующий отделением

дали положительные отзывы на диссертацию.

**Ведущая организация** федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, в своем положительном отзыве, подписанном Поляковым Андреем Павловичем, доктором медицинских наук, профессором, заведующим отделением микрохирургии МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, и утвержденном Шегаем Петром Викторовичем, кандидатом медицинских наук, заместителем генерального директора по науке, указала, что диссертационная работа Хазаровой Екатерины Георгиевны «Тактика лечения больных с местно-распространённым раком кожи наружного уха» является завершённой, самостоятельной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение важной задачи выбора оптимальной стратегии лечения больных с местно-распространённым раком кожи наружного уха. По новизне, научной и практической ценности полученных результатов диссертация соответствует требованиям «Положения о присуждении ученых степеней», утверждённого постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013г. № 842 (в редакции постановления Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016г. № 335, от 02 августа 2016г. № 748, от 29 мая 2017г. № 650, от 28 августа 2017г. № 1024, от 01 октября 2018г. № 1168, от 20 марта 2021г. № 426), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а её автор заслуживает присуждения ученой степени

кандидата медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

По теме диссертации автором опубликовано 3 публикации в научных журналах, которые внесены в перечень рецензируемых изданий, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для опубликования основных результатов исследований, из них - 2 научные статьи.

В опубликованных работах в полном объёме представлено решение актуальных задач диссертационной работы: отражена эффективность различных методов лечения больных с местно-распространённым раком кожи наружного уха, представлены отдалённые результаты лечения (показатели выживаемости) пациентов, отражена прогностическая роль факторов неблагоприятного прогноза заболевания, указаны отдалённые результаты лечения в зависимости от объёмов хирургических вмешательств, представлен анализ диагностической значимости компьютерной и магнитно-резонансной томографии в оценке местной распространённости опухолей органа слуха. В диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных соискателем ученой степени работах.

Научные публикации написаны в соавторстве, при личном вкладе соискателя не менее 75 %, объем научных изданий составляет 1,042 печатных листа. Статьи соискателя имеют научно-теоретический и научно-практический характер.

**Наиболее значимые работы по теме диссертации:**

1. Мудунов, А.М. Эффективность современных методов лечения местнораспространенного рака кожи наружного уха: обзор литературы. / А.М. Мудунов, Е.Г. Хазарова, Ю.В. Алымов // Опухоли головы и шеи. – 2020. – Т. 10. – № 4. – С. 29–33.

2. Мудунов, А.М. Отдаленные результаты лечения больных с местнораспространенным раком кожи наружного уха. / А.М. Мудунов, Е.Г.

Хазарова, М.В. Болотин // Опухоли головы и шеи. – 2021. – Т. 11. – № 1. – С. 12–23.

3. Хазарова, Е.Г. Роль компьютерной и магнитно-резонансной томографии в оценке местной распространенности злокачественных опухолей органа слуха. / Е.Г. Хазарова, Е.Л. Дронова // Опухоли головы и шеи. – 2021. – Т. 11. – № 2. – С. 12–19.

**На диссертацию и автореферат поступили отзывы из:**

Федерального государственного бюджетного учреждения «Научный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону. Отзыв подписан заведующей отделением опухолей головы и шеи, ведущим научным сотрудником отдела опухолей головы и шеи ФГБУ "НМИЦ онкологии" Минздрава России, доктором медицинских наук, Енгибарян Мариной Александровной. В отзыве указано, что диссертация Хазаровой Е.Г. является законченной, самостоятельной научно-квалификационной работой, которая содержит новое решение актуальной задачи эффективного лечения больных с местно-распространённым раком кожи наружного уха. По новизне, научной и практической ценности полученных результатов диссертация соответствует требованиям «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013 г. (в редакции постановлений Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 г. № 335, от 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.

Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Санкт-Петербург.

Отзыв подписан заведующей хирургическим отделением опухолей головы и шеи «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова», научным сотрудником научного отделения торакальной онкологии «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктором медицинских наук, доцентом Раджабовой Замирой Ахмедовной. В отзыве указано, что по своей актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов, полноте изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем, работа полностью соответствует п. 9 «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 Решульский Сергей Сергеевич, доктор медицинских наук, 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 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:

**разработана** научная концепция оптимальной стратегии лечения больных с местно-распространённым раком кожи наружного уха, заключающаяся в применении комбинированного метода лечения (резекции височной кости с последующей лучевой терапией);

**предложены** оригинальные суждения, заключающиеся в применении латеральной резекции пирамиды височной кости в качестве минимального объёма операции для больных раком кожи наружного слухового прохода, в выполнении пластического этапа с замещением пострезекционного дефекта мягкотканым лоскутом у больных с резекцией структур височной кости; оптимальный алгоритм обследования, заключающийся в применении компьютерной и магнитно-резонансной томографии в качестве обязательных методов лучевой диагностики опухолей органа слуха;

**доказана** эффективность применения комбинированного метода лечения (резекции пирамиды височной кости с последующей лучевой терапией) для больных с местно-распространённым раком кожи наружного уха;

**введены** новые представления, касающиеся оптимального объёма лечения больных с местно-распространённым раком кожи наружного уха.

**Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:**

**доказано,** что комбинированное лечение (операция с последующей лучевой терапией) является методом выбора для больных раком кожи наружного слухового прохода. Самостоятельное хирургическое вмешательство является недостаточным методом лечения для таких пациентов. Комбинированное лечение позволило статистически достоверно снизить частоту локальных рецидивов и смертность от рака в сравнении с группой самостоятельного хирургического лечения ( $p=0,041$  и  $p=0,03$ , соответственно). Доказано, что для больных раком кожи наружного слухового прохода минимальным объёмом операции является латеральная резекция пирамиды височной кости. В России в подобных

клинических случаях традиционно выполняется изолированная резекция хрящевой части наружного слухового прохода, являющаяся недостаточным объёмом хирургического вмешательства;

**изложены** убедительные доказательства того, что комбинированное лечение (резекция пирамиды височной кости с последующей лучевой терапией) обеспечивает лучшие отдалённые результаты лечения (показатели выживаемости) пациентов с местно-распространённым раком кожи наружного уха;

**раскрыты** основные преимущества применения комбинированного метода лечения (резекции пирамиды височной кости с последующей лучевой терапией) для больных с местно-распространённым раком кожи наружного уха;

**изучены** отдалённые результаты лечения (показатели выживаемости) больных с местно-распространённым раком кожи наружного уха, факторы неблагоприятного прогноза заболевания, диагностическая ценность компьютерной и магнитно-резонансной томографии в оценке местной распространённости опухолей органа слуха, эффективность хирургических вмешательств (резекций височной кости) в лечении больных с местно-распространённым раком кожи наружного уха, качество жизни пациентов с различными вариантами методов реконструкции пострезекционных дефектов латерального отдела основания черепа и мягких тканей;

**проведена модернизация** алгоритма лечения больных с местно-распространённым раком кожи наружного уха, обеспечившая получение результатов по теме диссертации и позволившая повысить показатели выживаемости и качество жизни таких пациентов.

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

**разработаны и внедрены:** оптимальная стратегия лечения больных с местно-распространённым раком кожи наружного уха, заключающаяся в применении комбинированного лечения (резекции височной кости с последующей лучевой терапией), в применении латеральной резекции пирамиды



височной кости в качестве минимального объёма операции для больных раком кожи наружного слухового прохода, в выполнении пластического этапа с замещением пострезекционного дефекта мягкотканым лоскутом у больных с резекцией структур височной кости; оптимальный алгоритм обследования, заключающийся в применении компьютерной и магнитно-резонансной томографии в качестве обязательных методов лучевой диагностики опухолей органа слуха;

Результаты, полученные при проведении исследования внедрены в практическую деятельность онкологического отделения хирургических методов лечения №10 (опухолей головы и шеи) федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина Министерства здравоохранения Российской Федерации и хирургического отделения опухолей головы и шеи Клинического госпиталя Лапино «Мать и дитя»;

**определены** перспективы практического использования полученных результатов в лечении больных с местно-распространённым раком кожи наружного уха, заключающиеся в применении в практическом здравоохранении комбинированного метода лечения (резекции височной кости с последующей лучевой терапией), а также в выборе латеральной резекции пирамиды височной кости в качестве минимального объёма хирургического вмешательства для больных раком кожи наружного слухового прохода;

**создан** оптимальный алгоритм лечения больных с местно-распространённым раком кожи наружного уха, заключающийся в применении комбинированного подхода (резекции височной кости с последующей лучевой терапией), как метода направленного на снижение риска прогрессирования опухоли у данной категории пациентов.

В ходе проведенного однофакторного и многофакторного анализов **представлены** наиболее значимые факторы неблагоприятного прогноза, такие как положительный гистологический край резекции, признаки костной

деструкции ветви нижней челюсти/скуловой кости, поражение лицевого нерва опухолью.

### **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 ранее проведённых исследований. Рак кожи наружного уха отличается крайне агрессивным вариантом течения с распространением на структуры среднего и внутреннего уха, на костные структуры латерального отдела основания черепа, на мозговые оболочки и головной мозг. Во всём мире принято считать, что прогноз для данной категории пациентов крайне неблагоприятный. Также считается, что резекции височной кости, применяемые для пациентов с местно-распространённым раком кожи наружного уха, являются технически очень сложными хирургическими вмешательствами, что в первую очередь объясняется близостью важных сосудисто-невральных структур височной кости. Такие операции выполняются лишь в единичных научных онкологических центрах. Выше представленные данные отражают сложность в выборе оптимальной стратегии лечения больных с местно-распространённым раком кожи наружного уха;

**идея базируется** на детальном анализе результатов наиболее значимых клинических исследований. Первые попытки хирургического лечения больных с местно-распространённым раком кожи наружного уха были предприняты ещё в 50-х гг. 20-го века. Авторы выполняли резекции височной кости для больных с местно-распространённым опухолевым процессом с поражением структур внутреннего уха, твёрдой мозговой оболочки, верхушки пирамиды, канала внутренней сонной артерии. Однако показатели по 5-летней общей выживаемости не превышали 33% (Parsons H., 1954; Conley J.J., 1960; Graham M.D., 1984; Paaske P.V., 1987). В начале 2000-х авторы стали более скептически относиться к целесообразности агрессивных хирургических вмешательств для

больных раком кожи уха, поражающим структуры височной кости. Применение комбинированного метода лечения (операции с последующей лучевой терапией) стало перспективным направлением для научного исследования;

**использованы** современные возможности для лечения больных с местно-распространённым раком кожи наружного уха. Были изучены данные комплексного обследования и лечения 45 больных с местно-распространённым раком кожи наружного уха, наблюдавшихся и получавших лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России в период с 1994г. по 2020г.;

**установлено**, что предложенный алгоритм лечения больных с местно-распространённым раком кожи наружного уха, предполагающий комбинированный подход (резекцию височной кости с последующей лучевой терапией) имеет преимущества в сравнении с самостоятельным хирургическим лечением. Проведено сравнение результатов автора и данных литературы, полученных ранее по рассматриваемой тематике, установлено качественное и количественное совпадение авторских результатов с результатами, представленными в независимых источниках (Chi F.L., 2011; Kunst H., 2008; Lobo D., 2008; Morita S., 2016; Ouaz K., 2013; Gidley P.W., 2010);

**использованы** современные методики обработки информации. Для удобства статистической обработки результатов проведенного исследования все данные анамнеза, клинического, лабораторного и инструментального обследования были формализованы с помощью специально разработанного кодификатора и внесены в базу данных, созданную на основе электронных таблиц EXCEL. Полученные данные обрабатывали стандартными статистическими пакетами STATISTICA v.10 и SPSS v.21. Общую, опухоль-специфическую выживаемость и выживаемость без прогрессирования пациентов оценивали по методу Kaplan-Meier, различия выживаемостей в группах определяли с помощью log-rank теста. Показатели выживаемости рассчитывали из реальных данных о длительности жизни каждого больного от начала лечения до момента завершения

исследования или смерти (для общей выживаемости), прогрессирования (для выживаемости без прогрессирования).

Непрерывные переменные представляли как среднее значение + стандартное отклонение, качественные – в виде абсолютных значений и %. Достоверность различий между количественными показателями вычисляли по критерию  $t$  Стьюдента для нормально распределенных величин или по непараметрическому критерию Манна-Уитни. Для сравнения качественных параметров применяли точный критерий Фишера (в случае малых групп) и  $\chi^2$ . Различия считали значимыми при  $p < 0,05$ .

**Личный вклад соискателя состоит в** выполнении анализа отечественной и зарубежной литературы по данной научной проблеме, изучении степени разработанности проблемы. Автором самостоятельно сформулированы цель и задачи исследования. Соискателем сформирована база данных, произведена обработка и статистический анализ ретроспективного и проспективного клинического материала с использованием современных статистических программ, которые позволили оценить отдалённые результаты лечения пациентов (общую, опухоль-специфическую выживаемости и выживаемость без прогрессирования). Автором изучены зарубежные публикации, посвящённые факторам прогноза, способным влиять на показатели выживаемости, на основании чего соискателем были выполнены однофакторный и многофакторный регрессионные анализы по Коксу и оценена прогностическая значимость каждого неблагоприятного фактора. Автором оформлена диссертационная работа и сформулированы выводы.

Соискатель Хазарова Екатерина Георгиевна ответила на задаваемые ей в ходе заседания вопросы и привела собственную аргументацию.

На заседании «11» апреля 2024 года диссертационный совет принял решение: за решение актуальной научной задачи - разработан оптимальный алгоритм лечения больных с местно-распространённым раком кожи наружного

уха, имеющей существенное значение для развития онкологии, присудить Хазаровой Е.Г. ученую степень кандидата медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 17 человек, из них 11 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  
диссертационного совета

д.б.н., профессор



Красильников М.А.

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



Кадагидзе З.Г.

11 апреля 2024 г.