

Отзыв официального оппонента

доктора медицинских наук, доцента Титова Константина Сергеевича на диссертационную работу Крыловецкой Марии Александровны «Диагностическая тактика при метастазах меланомы в лимфатических узлах без выявленного первичного очага», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности

3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

Актуальность

По данным различных авторов пациенты с метастазами злокачественной опухоли без выявленного первичного очага (ВПО) составляют 2-10% от всех онкологических больных, обратившихся за медицинской помощью. Такое проявление опухолевого процесса нередко встречается при меланоме, преимущественно локализующейся на коже, реже — в сетчатке глаза и слизистых оболочках. За последние три десятилетия в РФ и в мире отмечается неуклонный рост заболеваемости меланомой кожи. После установления диагноза: метастазы без выявленного первичного очага, идентификация первичной опухоли осуществляется при жизни только у 25% онкологических больных. Даже на аутопсии первичный опухолевый очаг находят в 15–20% случаев.

При метастазах меланомы без ВПО идентификация первичной опухоли при её локализации на коже не представляет сложностей, однако при расположении первичного очага меланомы на слизистых, его выявление может быть весьма затруднительным. В то же время в доступных литературных источниках нет данных о том, влияет ли выявление первичного очага на прогноз заболевания у больных с метастазами меланомы.

Таким образом, проблема метастатического поражения меланомой без ВПО представляет собой сложную проблему в онкологии, требующую более тщательного изучения, чему и посвящено данное диссертационное исследование.

Научная новизна

Впервые в РФ на большом клиническом материале подробно изучены демографические, клинические и морфологические особенности больных с метастазами меланомы в лимфатических узлах без ВПО. Проведена сравнительная оценка клинического течения метастазов меланомы без ВПО и меланомы с известной локализацией с аналогичными клиническими проявлениями. Разработан алгоритм диагностических мероприятий, позволяющий проводить больным с метастазами меланомы без ВПО комплексное лечение. На основании сравнения групп пациентов с метастазами меланомы без установленной первичной опухоли и меланомы с известной локализацией и аналогичными метастазами установлено отсутствие достоверных различий в клиническом течении.

Достоверность полученных результатов, обоснованность выводов и практических рекомендаций

Достаточный объем клинического материала (263 пациента с метастазами меланомы в лимфатических узлах, получивших лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава РФ с 2005 по 2019 г.г. в соответствии с Клиническими национальными рекомендациями), качественный ретроспективный анализ материала, всесторонняя и тщательная оценка роли иммуногистохимического исследования, в частности, роли экспрессии HMB-45 и отсутствия экспрессии панлейкоцитарного антигена CD45 в костном мозге в прогнозировании и лечении пациентов с метастазами меланомы без выявленного первичного очага, а также использование современных методов статистической обработки данных делают полученные результаты достоверными. Выполненная работа дает ответы на важные практические вопросы. Выводы и практические рекомендации логичны и полностью обоснованы полученными результатами.

Научно-практическая значимость и внедрение результатов исследования

Разработанная тактика диагностики позволяет персонализировать лечение больных метастазами меланомы без ВПО, что позволило улучшить результаты лечения данной когорты пациентов.

Структура и содержание диссертации

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, главы описания материала и методов исследования, глав результатов собственных исследований, главы обсуждения полученных результатов, заключения, выводов, списка сокращений и списка литературы. Работа изложена на 92 страницах печатного текста, иллюстрирована 18 таблицами и 16 рисунками. В списке литературы содержится 143 источников, из них 97 зарубежных и 46 отечественных изданий.

Во введении автор освещает актуальность избранной темы исследования, приводя данные о распространенности метастазов без ВПО, которые по некоторым данным занимают 7-е место по частоте встречаемости и 4-е место в структуре смертности среди всех злокачественных новообразований, отмечает неуклонный рост заболеваемости меланомой кожи за последние десятилетия, чем обосновывает необходимость предпринятой работы.

Целью работы стало улучшение результатов лечения больных с метастазами меланомы без выявленного первичного очага. Однако, большая часть результатов, полученных в работе раскрывает особенности клинического течения и эффективность методов диагностики, а именно диагностическую ценность выбранной иммуногистохимической панели и роль экспрессии маркеров в костном мозге в прогнозировании данного заболевания.

Научная новизна

На большом клиническом материале (263 пациента с метастазами меланомы в лимфатические узлы) автором произведен анализ клинического материала, показаны особенности клинического течения заболевания и выживаемость пациентов в зависимости от наличия/отсутствия данных о первичном опухолевом

очаге, оценена роль патогистологического и иммуногистохимического методов, а именно роль экспрессии НМВ-45 в костном мозге в прогнозировании дальнейшего прогрессирования у пациентов с метастазами меланомы без ВПО. В работе использованы современные методы статистической обработки данных, что говорит в пользу их достоверности.

Теоретическая и практическая значимость работы не вызывают сомнений, с учетом достаточного числа пациентов и распространенности заболевания. Предложены эффективные методы диагностики, которые помогают установить правильный диагноз и определить прогноз заболевания с учетом поиска микрометастазов, что в дальнейшем сможет влиять на выбор интенсивности противоопухолевого лечения у данной группы пациентов.

Глава 1. «Обзор литературы» написан хорошим литературным языком, логичен и последователен. Анализ отечественных и зарубежных литературных источников представляется достаточно полным. Обзор отражает актуальные данные о различных вариантах лечения и прогнозе при метастазах меланомы без выявленного первичного очага. Принципиальных замечаний к данной главе нет.

Глава 2. «Материалы и методы» в ней представлена тщательная информация о распределении больных по полу, возрасту, локализации и распространенности опухолевого процесса. Подробно проанализирована информация о применявшихся методах диагностики. Для проведения глубокого сравнительного анализа и статистической обработки данных все больные были распределены на 2 группы: в первую группу (основную) вошли 99 больных с морфологически подтвержденным диагнозом «метастазы меланомы в лимфатических узлах без выявленного первичного очага», во вторую (контрольную) - 164 пациента с метастазами при известной локализации меланомы. Также в исследовательский этап работы включены образцы костного мозга, полученные в результате трепан-биопсии задней верхней ости подвздошной кости. На данных образцах, окрашенных по методу Романовского, проведено морфологическое исследование с подсчетом показателей миелограммы и поиском опухолевых клеток, а также иммунологическое исследование методом проточной цитометрии с

использованием моноклональных антител и напрямую меченных различными флюорохромами. Этапы и методы исследования описаны подробно.

Глава 3. Результаты собственного исследования. В данной главе выявлены следующие закономерности: общая выживаемость группы пациентов с диагнозом «меланома без выявленного первичного очага» оказалась выше чем при меланоме с выявленной первичной опухолью; 5-летняя выживаемость в основной группе также превысила данный показатель в контрольной группе и составила 60,5% и 15% соответственно. Общая медиана выживаемости в данных группах составила 122,2 месяца и 17,3 месяца. Принципиальных замечаний к данной главе нет.

В главе 4 автор наглядно демонстрирует важность проведения патогистологического или иммуногистохимического исследования (HMB-45, Melan A, MITF, S-100, тирозиназа) при проведении морфологической верификации образца опухоли, полученного в результате биопсии пораженного лимфатического узла. Также большое значение имеет наличия экспрессии HMB-45 и отсутствия экспрессии панлейкоцитарного антигена CD45 в костном мозге больных с меланомой. Данная глава изложена интересно, понятным языком, материалы и результаты главы приставляют большой научный интерес. Принципиальных замечаний к главе нет.

В главе «Обсуждение полученных результатов» автор предоставил тщательный анализ результатов настоящего исследования с их сравнением и сопоставлением с данными зарубежных работ.

Выводы. 5 выводов логически вытекают из изложенного материала согласно поставленным цели и задачам исследования.

В конце работы емеются четкие практические рекомендации.

Заключение

Диссертационное исследование Крыловецкой Марии Александровны «Диагностическая тактика при метастазах меланомы в лимфатических узлах без выявленного первичного очага» является законченной и самостоятельной научно-квалификационной работой, в которой решена важная задача для развития

онкологии - оптимизация диагностического алгоритма при метастазах меланомы без выявленного первичного очага. По актуальности, объему проведенного исследования и научной новизне и полученным автором результатам, работа полностью соответствует требованиям п.п. 9-14 «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 20 марта 2021 года №426, от 11 сентября 2021 г. №1539), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения ему ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

Ведущий научный сотрудник
государственного бюджетного учреждения здравоохранения
города Москвы «Городская клиническая
больница имени С.П. Боткина»
Департамента здравоохранения города Москвы,
доктор медицинских наук, доцент

*Согласен на сбор, обработку, хранение
и передачу моих персональных данных*

Титов Константин Сергеевич

29.01.2024г

Подпись д.м.н., доцента К.С. Титова «заверяю»

Заместитель главного врача по кадровым вопросам
государственного бюджетного учреждения здравоохранения
города Москвы «Городская клиническая
больница имени С.П. Боткина» Департамента здравоохранения
города Москвы



Брызгалова Н.А.

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени С.П. Боткина» Департамента здравоохранения города Москвы (ГБУЗ ГКБ им. С.П. Боткина ДЗМ)
125284, Москва, 2-ой Боткинский проезд, 5, Тел.+7 (499) 490-03-03, Email:glavbotkin@zdrav.mos.ru,
<https://botkinmoscow.ru/>