

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 «15» февраля 2024г., № 3

О присуждении Крыловецкой Марии Александровне, гражданину Российской Федерации, ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация «Диагностическая тактика при метастазах меланомы в лимфатических узлах без выявленного первичного очага» по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия принята к защите 07 декабря 2023 года (протокол заседания № 35) 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 Крыловецкая Мария Александровна «23» октября 1990 года рождения.

В 2014 году соискатель окончила Государственное бюджетное учреждение высшего профессионального образования «Смоленская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации по специальности «Лечебное дело».

В 2019 году соискатель окончила аспирантуру на базе Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Работает в должности врача-эндоскописта отделения эндоскопического консультативно-диагностического центра ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Диссертация выполнена на базе Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Научный руководитель** - доктор медицинских наук, профессор Комаров Игорь Геннадьевич, федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, научно-исследовательский институт (НИИ) клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова, отделение абдоминальной онкологии №4 (эндокринной хирургии), ведущий научный сотрудник.

**Официальные оппоненты:**

Титов Константин Сергеевич, доктор медицинских наук, доцент, государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы Городская клиническая больница имени С.П. Боткина Департамента здравоохранения города Москвы, ведущий научный сотрудник;

Поляков Андрей Павлович, доктор медицинских наук, федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения

Российской Федерации, Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена, отделение микрохирургии, заведующий дали положительные отзывы о диссертации.

**Ведущая организация** федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научный центр рентгенорадиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, в своем положительном отзыве, подписанном Тепляковым Валерием Вячеславовичем, доктором медицинских наук, профессором, отделение хирургических методов лечения и противоопухолевой лекарственной терапии опухолей костей, мягких тканей и кожи, заведующий, указала, что диссертационное исследование Крыловецкой М.А. «Диагностическая тактика при метастазах меланомы в лимфатических узлах без выявленного первичного очага» является законченной, самостоятельной научно-квалификационной работой, выполненной на высоком научном и методическом уровне с использованием современных методов исследования, в которой на основании выполненных автором исследований и разработок осуществлено решение научной задачи оптимизации диагностического алгоритма при метастазах меланомы без выявленного первичного очага, имеющей важное значение для клинической онкологии. По своей актуальности, уровню и объему проведенных исследований, научной новизне полученных результатов и их практической значимости, способу решения поставленных задач диссертационная работа Крыловецкой М.А. полностью соответствует требованиям пп. 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.

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

В опубликованных работах отражены демографические, клинические и морфологические особенности больных метастазами меланомы без выявленного первичного очага. Проведена сравнительная оценка клинического течения метастазов меланомы без выявленного первичного очага и меланомы с известной локализацией и аналогичными клиническими проявлениями. Описан оптимальный алгоритм диагностических мероприятий, позволяющий проводить больным с метастазами меланомы без выявленного первичного очага своевременное комплексное лечение.

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 1,42 печатных листа. Статьи соискателя имеют научно-теоретический и научно-практический характер.

#### **Наиболее значимые работы по теме диссертации:**

1. Комаров, И.Г. Метастазы плоскоклеточного рака в лимфатических узлах шеи без выявленного первичного очага / И.Г. Комаров, Д.А. Карселадзе, А.И. Сендерович, А.И. Карселадзе, К.В. Смирнова, М.А. Крыловецкая // Опухоли головы и шеи. – 2018. – Т. 8, № 1. – С. 38–47.
2. Крыловецкая, М.А. Роль фиброскопии верхних дыхательных путей у пациентов с метастазами плоскоклеточного рака в лимфатических узлах шеи без выявленного первичного очага / М.А. Крыловецкая, И.Г. Комаров, А.Ю. Концевая, О.А. Малихова // Опухоли головы и шеи. – 2020. – Т. 10, № 4. – С.10-15.
3. Крыловецкая, М.А. Диагностика и лечение метастазов меланомы без выявленного первичного очага / М.А. Крыловецкая, И.Г. Комаров, Д.А. Карселадзе // Современная Онкология. – 2018. – Т. 20, № 3. – С. 30–34.

4. Крыловецкая, М.А. Метастазы меланомы в лимфатических узлах без выявленного первичного очага/ М.А. Крыловецкая, И.Г. Комаров, М.И. Комаров, О.А. Гусарова, О.А. Малихова // Медицинский алфавит. – 2023. – Т. 10, № 10. – С. 30-35

5. Крыловецкая, М.А. Иммунологическая детекция и клиническое значение поражения костного мозга при меланоме кожи / М.А. Крыловецкая, С.В. Чулкова, И.Г. Маркина, О.А. Чернышева, И.Г. Комаров, О.П. Колбацкая, Н.А. Купрышина, А.В. Логачев, И.Н. Михайлова, Л.В. Демидов, Н.Н. Тупицын // Современная Онкология. – 2023. – Т. 25, № 1. – С.28-34.

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

федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), университетской клинической больницы №4, г. Москва. Отзыв подписан Барановой Мадinou Петровной, кандидатом медицинских наук, заведующей хирургическим отделением опухолей молочных желез и кожи. В отзыве указано, что диссертация Крыловецкой М.А. является самостоятельной, законченной научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная задача, имеющая важное значение для практического здравоохранения. Диссертация полностью соответствует требованиям пп. 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, от 26 октября 2023 г. №1786), 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 «Городская клиническая онкологическая больница №1 Департамента

здравоохранения города Москвы», г. Москва. Отзыв подписан Раводиным Романом Анатольевичем, доктором медицинских наук, заведующим онкологическим отделением №3. В отзыве указано, что диссертационная работа Крыловецкой М.А. 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. Диссертация полностью соответствует требованиям пп. 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, от 26 октября 2023 г. №1786), 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.

**Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается тем,** что Титов Константин Сергеевич, доктор медицинских наук, доцент, и Поляков Андрей Павлович, доктор медицинских наук, выбраны из числа компетентных в соответствующей отрасли науки ученых, являющихся экспертами по специальности диссертации, имеющих публикации в соответствующей сфере исследования и давших на это свое согласие.

Ведущая организация, федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научный центр рентгенорадиологии» 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:

**разработана** диагностическая тактика у больных метастазами меланомы без выявленного первичного очага, которая, помимо общепринятых методик обследования (УЗИ периферических лимфатических узлов, УЗИ органов малого таза и брюшной полости, КТ и МРТ органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза), дополнена морфологическим и иммуногистохимическим исследованиями костного мозга с целью изучения диссеминированных опухолевых клеток, позволившая персонализировать тактику лечения, что привело к улучшению результатов терапии данной группы пациентов;

**предложен** оптимальный усовершенствованный диагностический алгоритм, который помимо стандартных рентгенологических и морфологических методик обследования для повышения точности дифференциальной диагностики дополнен иммуногистохимическим и молекулярно-генетическим исследованиями костного мозга при метастазах меланомы в лимфатических узлах без выявленного первичного очага;

**доказано,** что клиническое течение метастазов меланомы в лимфатических узлах без выявленного первичного очага не отличается от течения опухолевого процесса у больных с выявленной первичной опухолью и в первую очередь зависит от морфологических характеристик и распространенности опухоли;

**введены** в практику научных исследований следующие методы: иммунологическое исследование костного мозга методом проточной цитометрии с использованием моноклональных антител, напрямую меченных различными флюорохромами.

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

**доказано,** что клиническое течение метастазов меланомы в лимфатических узлах без выявленного первичного очага не отличается от течения опухолевого процесса у больных с выявленной первичной опухолью и, в первую очередь, зависит от морфологических характеристик и распространенности опухоли.

Также выявлено, что общая выживаемость группы пациентов с диагнозом «метастазы меланомы в лимфатических узлах без выявленного первичного очага» оказалась выше, чем в группе пациентов с наличием первичного очага;

**изложены** основные аргументы, которые позволили сделать вывод, что поиск первичного очага при метастазах меланомы не должен являться самоцелью, так как факт его выявления не влияет на результаты лечения. После оценки общего состояния пациента, получения морфологических и иммуногистохимических характеристик опухоли, оценки распространенности опухолевого поражения целесообразно начинать лечение.

**раскрыта** возможность прогностической значимости диссеминированных опухолевых клеток при меланоме;

**изучено** клиническое течение метастазов меланомы без выявленного первичного очага и меланомы с известной локализацией и аналогичными клиническими проявлениями;

**проведена модернизация** алгоритма дифференциальной диагностики метастазов меланомы без выявленного первичного очага в лимфатических узлах путем включения в диагностический алгоритм, помимо рекомендованных в настоящее время методик обследования, морфологическое и иммуногистохимическое исследование костного мозга с целью изучения диссеминированных опухолевых клеток.

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

**разработан и внедрен** в практику усовершенствованный диагностический алгоритм при метастазах меланомы без выявленного первичного очага с включением методики морфологического и иммуногистохимического исследования костного мозга для изучения молекулярно-генетических особенностей опухолей;

**определены** перспективы практического применения результатов для разработки оптимальной диагностики и выбора эффективного вида лечения у



пациентов с метастазами меланомы в лимфатических узлах без выявленного первичного очага.

**создан и представлен** научно-обоснованный оптимальный комплекс диагностических мероприятий для больных с метастазами меланомы без выявленного первичного очага с учетом факторов, влияющих на индивидуальный прогноз заболевания, который помимо рекомендованных в настоящее время методик обследования был дополнен иммуногистохимическим и молекулярно-генетическим исследованиями костного мозга.

**Оценка достоверности результатов исследования выявила:**

работа выполнена на высоком научно-методическом уровне и основана на большом экспериментальном материале (263 пациента с метастазами меланомы в лимфатических узлах), качественный ретроспективный анализ клинического материала, всесторонняя и тщательная оценка роли иммуногистохимии, а, в частности, роли экспрессии HMB-45 и отсутствия экспрессии панлейкоцитарного антигена CD45 в костном мозге в дальнейшем прогнозировании и лечении пациентов с метастазами меланомы без выявленного первичного очага, а также использование современных методов статистической обработки данных делают полученные результаты достоверными;

**теория** построена на известных данных, о том, что меланома является опухолью, которая может проявляться метастатическим поражением, в то время как первичный очаг не может быть обнаружен. Предполагаемой причиной такого течения заболевания могут быть ингибирование роста первичного очага, регресс первичного очага, преимущественный рост метастазов по сравнению с первичным очагом;

**идея базируется** на возможности изучения количественных характеристик диссеминированных опухолевых клеток в костном мозге больных меланомой. Наличие диссеминированных опухолевых клеток может представлять интерес для оценки процесса метастазирования;

**использованы** современные достижения онкоиммунологий, свидетельствующие о том, что определение диссеминированных опухолевых клеток в костном мозге может иметь важное прогностическое значение и данный метод следует рассмотреть, как дополнительный инструмент для уточнения распространенности опухолевого процесса, что в свою очередь может влиять на лечебную тактику;

**установлено**, что на основании экспрессии HMB-45 и отсутствия экспрессии панлейкоцитарного антигена CD45 в костном мозге больных меланомой диссеминированные опухолевые клетки выявлены в 62,7% случаев. Клетки характеризовались низкими параметрами светорассеяния. Установлено, что частота позитивных случаев диссеминированных опухолевых клеток выше в группе пациентов молодого возраста;

**использованы** современные методики обработки информации, проведен статистический анализ качественных и количественных признаков. Для статистической обработки данных и выявления корреляционных связей качественных и количественных исследованных признаков были применены адекватные методы статистического анализа.

**Личный вклад соискателя состоит** в планировании и организации всех этапов исследования, проведении анализа отечественной и зарубежной литературы по проблеме диагностики при метастазах меланомы без выявленного первичного очага; создании и наполнении базы данных, разработке дизайна исследования, выполнении анализа и интерпретации полученных данных; публикации результатов исследования и их представлении на российских и международных научных конференциях. Совокупность сформулированных в диссертации научных положений вносит весомый вклад в развитие клинической онкологии.

Соискатель Крыловецкая Мария Александровна ответила на задаваемые ей в ходе заседания вопросы и привела собственную аргументацию.

На заседании «15» февраля 2024 года диссертационный совет принял решение: за решение важной научной задачи – оптимизации диагностического алгоритма при метастазах меланомы в лимфатических узлах без выявленного первичного очага путем включения морфологического и иммуногистохимического исследований костного мозга с целью изучения диссеминированных опухолевых клеток, имеющей значение для развития клинической онкологии, присудить Крыловецкой М.А. 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.

15 февраля 2024 года