

## **Отзыв официального оппонента**

**доктора медицинских наук, доцента Полякова Андрей Павловича 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**

Метастазы злокачественной опухоли без выявленного первичного очага — понятие, включающее в себя случаи онкологического заболевания, проявляющегося метастатическими опухолями, в то время как первичный очаг невозможно установить ни на основании анамнеза, ни при обследовании. 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 Российской Федерации 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.

Для поиска решения данной цели автор ставит 5 задач:

1. Сравнить особенности клинического течения метастазов меланомы без выявленного первичного очага и меланомы с известной локализацией и аналогичными метастазами.

2. Оценить прогностическое значение факта выявления первичного очага при метастазах меланомы.

3. Определить значение панели иммуногистохимических реакций, включая HMB45, Melan A, MITF, S-100, тирозиназу для дифференциальной диагностики меланомы и других опухолей при метастазах без выявленного первичного очага.

4. Изучить частоту обнаружения диссеминированных опухолевых клеток в костном мозге при меланоме в зависимости от клинических и морфологических характеристик опухоли.

5. Разработать диагностический алгоритм и практические рекомендации для больных метастазами меланомы без выявленного первичного очага.

**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»** написана подробно и наглядно иллюстрирована таблицами. 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 «меланомы 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.

**Глава 4. Изучение костного мозга у больных метастатической меланомой.** Автор в данной главе наглядно демонстрирует важность проведения гистологического 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 и практические рекомендации четко сформулированы, обоснованы и логично вытекают из результатов собственных исследований автора и полностью отражают суть поставленных задач.

Существенных замечаний по диссертационной работе не выявлено.

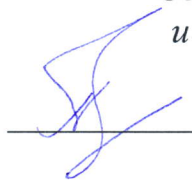
### **Заключение**

Диссертационное исследование Крыловецкой Марии Александровны «Диагностическая тактика при метастазах меланомы в лимфатических узлах без выявленного первичного очага» является законченной и самостоятельной научно-квалификационной работой, выполненной на высоком научном уровне, в которой на

основании выполненных автором исследований и разработок осуществлено решение научной задачи, такой как повышение точности дифференциальной диагностики при метастазах меланомы без выявленного первичного очага, путем включения в диагностический алгоритм иммуногистохимического и молекулярно-генетического исследования. 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.

Заведующий отделением микрохирургии Московского научно-исследовательского онкологического института имени П.А. Герцена - филиала федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктор медицинских наук

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



Поляков Андрей Павлович

«18» января 2024г.

Подпись д.м.н., доцента Полякова А.П. «заверяю»

Ученый секретарь  
ФГБУ «НМИЦ радиологии»  
Минздрава России



Жарова Е.П.

Контактная информация: федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 125284, Российская Федерация, г. Москва, 2-й Боткинский проезд, д.3. Тел.+7(495)150-11-22; e-mail: contact@nmicr.ru