

ОТЗЫВ
официального оппонента
д.м.н., профессора Проценко Светланы Анатольевны
на диссертационную работу Назаровой Валерии Витальевны на тему
«Лечение и прогноз метастатической увеальной меланомы»,
представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук
по специальности «14.01.12 – Онкология»

АКТУАЛЬНОСТЬ ТЕМЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Увеальная меланома относится к редким опухолям, однако, это самая частая первичная высокозлокачественная внутриглазная опухоль у взрослых. Приблизительно у 50% пациентов с увеальной меланомой развивается метастатическая болезнь, ассоциированная с крайне неблагоприятным прогнозом. Существующие подходы к лечению пациентов с метастазами неэффективны. Обладая биологическими особенностями, отличными от меланомы кожи, увеальная меланома характеризуется рядом генетических мутаций, изучение которых может стать основой для разработки новых лекарственных препаратов и оптимизации существующих методов лечения.

Таким образом, актуальность диссертационной работы В.В. Назаровой по созданию алгоритма лечения метастатической увеальной меланомы на основании существующих системных и локальных методов воздействия не представляет сомнений.

НАУЧНАЯ НОВИЗНА ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

В данном исследовании на большом клиническом материале впервые проведен комплексный анализ морфологических свойств первичной опухоли и метастазов увеальной меланомы, выявлены факторы прогноза.

Впервые в России проведён сравнительный анализ эффективности и токсичности системных и локальных методов лечения распространенной формы увеальной меланомы. На основании полученных данных разработан алгоритм лечения пациентов с метастатической увеальной меланомой.

ПРАКТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ РАБОТЫ

Результаты проведённого исследования могут быть использованы в практике врачей-онкологов при лечении пациентов с метастатической увеальной меланомой. Благодаря полученным данным возможно раннее выявление пациентов с распространённой формой увеальной меланомы и выбор наиболее оптимальной тактики лечения этой сложной группы больных.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ, ОБОСНОВАННОСТЬ НАУЧНЫХ ПОЛОЖЕНИЙ, ВЫВОДОВ И РЕКОМЕНДАЦИЙ, СФОРМУЛИРОВАННЫХ В ДИССЕРТАЦИИ

Диссертационная работа изложена на 136 страницах машинописного текста, построена в традиционной форме и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследований, главы с описанием результатов исследований, главы с обсуждением результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 7 отечественных и 153 зарубежных источников. Текст диссертации наглядно проиллюстрирован 38 таблицами и 35 рисунками. Основные положения диссертации сформулированы в виде 9 выводов.

Выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации, вытекают из результатов работы, соответствуют цели и задачам исследования, являются научно-обоснованными и практически значимыми. Личный вклад автора в рамках представленной диссертационной работы заключается в анализе, обобщении и изложении полученных результатов. Представленные в диссертации исследования, лечение и наблюдение проспективной группы пациентов выполнены лично диссертантом или при непосредственном участии автора.

Во Введении автор аргументирует актуальность избранной темы, приводит цель и задачи своего исследования, подчеркивает научную новизну и практическую значимость работы.

Глава 1. Обзор литературы состоит из 29 страниц текста, представляет собой детальный анализ литературных данных по рассматриваемой проблеме и

содержит современную информацию об эпидемиологических данных по увеальной меланоме, метастатической форме заболевания и возможных способах лечения. В данной главе автор уделяет внимание описанию биологии первичной опухоли, особенностям механизма метастазирования увеальной меланомы и комплексному анализу всех известных методов локального и системного лечения распространенной формы заболевания. Анализируя литературные данные, Назарова В.В. акцентирует внимание на неблагоприятном прогнозе заболевания и отсутствии на сегодняшний день эффективных методов лечения метастатической болезни, что подтверждает актуальность темы и целесообразность научных исследований. Обзор написан полно, хорошим литературным языком, информативен и характеризует автора как грамотного научного исследователя и клинициста. Замечаний к данной главе не имеется.

Глава 2 состоит из 14 страниц, содержит характеристику ретроспективной группы больных из 101 пациента и проспективной группы из 173 больных. Представлен анализ групп с учётом пола, возраста на момент постановки диагноза, локализации первичной опухоли, метода лечения первичной опухоли, морфологических свойств первичной опухоли, наличия адъювантной терапии, прогрессирования после лечения первичной опухоли, локализации метастазов, проведения системной химиотерапии по поводу метастатической болезни. Приведено описание молекулярно-генетического исследования с применением современных методик генетического анализа. Статистический анализ грамотно спланирован, полностью отвечает позициям современной математической логики и клинической практики. Замечаний нет.

Глава 3 состоит из 48 страниц, в ней изложены результаты собственных исследований. Глава представляет собой подробный анализ результатов системного лечения в зависимости от режимов химиотерапии, иммунотерапии ингибиторами контрольных точек иммунитета, локорегионального и радикального хирургического лечения пациентов с метастатической увеальной меланомой.

Молекулярно-генетическое исследование образцов увеальной меланомы выявило достоверное уменьшение времени до прогрессирования у пациентов с мутацией в гене *GNA11* в сравнении с пациентами с мутацией *GNAQ*. С учётом клинико-морфологических и молекулярно-генетических параметров проведен поиск возможных факторов прогноза, влияющих на безрецидивную и общую выживаемость пациентов с увеальной меланомой.

Материал хорошо иллюстрирован таблицами и рисунками. Клинические примеры наглядно демонстрируют клиническое течение, генетические характеристики увеальной меланомы и неблагоприятный прогноз даже при агрессивном лечении метастатической болезни. В данной главе автор подтверждает наличие влияния пола, возраст, распространённости метастатического процесса, активности печеночных ферментов на показатели общей и/или безрецидивной выживаемости пациентов с увеальной меланомой данными статистического анализа. Замечаний нет.

В главе 4 - Обсуждение, состоящей из 11 страниц, автор кратко излагает материал диссертации и обсуждает полученные в исследовании результаты. На основе полученных результатов и с учётом мирового опыта автором составлен алгоритм лечения пациентов с метастатической меланомой. Данная часть диссертационной работы представляет самостоятельный интерес с точки зрения практического применения. Замечаний нет.

Заключение изложено на двух страницах. Автор подводит итоги выполненного исследования и выделяет факторы, имеющие большое значение для дальнейшего поиска эффективных методов персонифицированного лечения пациентов с метастатической увеальной меланомой.

Выводы и практические рекомендации обоснованы и достоверны, соответствуют поставленным задачам. Практические рекомендации сформулированы четко и носят прикладной характер.

Принципиальных замечаний по работе нет.

Вопрос для дискуссии:

Учитывая результаты диссертационного исследования, данные литературных источников, какие перспективы Вы видите в лечении больных увеальной меланомой?

По теме диссертации опубликовано 14 научных публикаций, из них 7 научных статей в изданиях, рекомендованных ВАК РФ. Опубликованные работы полностью отражают положения диссертации. Автореферат полностью отражает содержание диссертации.

ДОСТОВЕРНОСТЬ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Диссертационная работа В.В. Назаровой включает большой объем клинического материала, выполнена на современном методическом уровне с глубоким анализом имеющихся в литературе и полученных автором данных. Результаты исследования не вызывают сомнений, обладают очевидной достоверностью и новизной.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Валерии Витальевны Назаровой на тему «Лечение и прогноз метастатической увеальной меланомы», выполненная под руководством доктора медицинских наук, профессора Демидова Л.В., является завершенной научно-квалификационной работой, содержащей новое решение актуальной научной задачи — создание алгоритма лечения метастатической увеальной меланомы на основании существующих системных и локальных методов воздействия, имеющей существенное значение для онкологии.

По новизне, научной и практической ценности полученных результатов диссертация соответствует всем 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), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор, В.В. Назарова, заслуживает присуждения

ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 онкология.

Официальный оппонент

Ведущий научный сотрудник научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации, заведующая отделением химиотерапии и инновационных технологий ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Петрова» Минздрава России д.м.н., проф.

Проценко Светлана Анатольевна

Подпись д.м.н. Проценко Светланы Анатольевны заверяю

Ученый секретарь
ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Петрова»
Минздрава России, к.б.н.



Киреева Галина Сергеевна
23.10.2019

197758, Россия, г. Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, дом 68
Телефон: 8 (812) 43-99-555,
Официальный сайт: <https://www.nioncologii.ru>
E-mail: oncl@rion.spb.ru