

## Отзыв

официального оппонента на диссертацию Мяснянкина Михаила Юрьевича «Подногтевая меланома. Клинико-морфологические особенности, диагностика, лечение», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.12 – онкология, 14.03.02 – патологическая анатомия.

### *Актуальность темы выполненной работы*

Среди наиболее агрессивных по течению злокачественных опухолей следует назвать меланому, которая хотя и составляет в структуре онкологических заболеваний не более 3-5%, характеризуется главной причиной смерти больных с патологией кожи. Следует отметить, что заболеваемость неуклонно растет. Так среднегодовой темп прироста составляет 1,99% в общий прирост заболеваемости 21,81%. Как и для всех опухолей для меланом чрезвычайно важна ранняя диагностика. И это в большей мере относится к подногтевым меланомам, которые не так часто встречаются, но имеют особенности клинико-морфологического проявления.

Чаще всего факторами риска развития подногтевых меланом является не инсоляция, а различные хронические раздражители, температурные и механические травмы, хирургические вмешательства при заболеваниях ногтей. Литературные данные не многочисленны по данному разделу, тогда как есть определенные трудности в диагностике подногтевым меланом, учитывая многообразие различных патологических процессов данной локализации. Интересно, что около у половины больных с подногтевой меланомой выявляются мутации в гене C-kit, а у 5% – мутации в гене BRAF, что значительно меньше, чем при других локализациях, что требует и своеобразного лечебного подхода.

Таким образом, на сегодняшний день существует много нерешенных проблем в диагностике как клинической, так и морфологической, решение которых может быть актуальным.

В связи с вышеизложенным цель настоящего исследования – выявление клинических и морфологических особенностей подногтевой меланомы, которые бы позволили оптимизировать диагностику, лечение и прогнозирование – является **актуальной**.

Шесть основных задач вытекают из цели, связаны единой логикой и последовательно разрешаются в процессе исследования. Автором предложено определить клинико-морфологические особенности, выявить факторы прогноза заболевания и алгоритм диагностики подногтевых меланом. Кроме того, предложить операцию выбора и сравнить отдаленные результаты лечения больных подногтевых меланом с меланомами кожи других локализаций (контрольная группа).

Изучение рецензируемого диссертационного исследования показывает, что автор полностью выполнил указанную цель и поставленные задачи.

***Научная новизна исследования и полученных данных, результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.***

Основная **новизна** рецензируемой работы заключается в разработке алгоритма своевременной диагностики первичной подногтевой меланомы. Автор утверждает, что оптимальный алгоритм своевременной диагностики должен включать анамнестические данные, клиническую картину развития заболевания, морфологическое исследование на догоспитальном этапе.

Важным в **новизне** полученных данных являются сведения о неблагоприятных прогностических признаках подногтевых меланом. В основу этого положения легли наиболее значимые клинико-морфологические данные. Для этого использованы методы однофакторного и многофакторного анализа. Проведен большой объем работы для оценки общей выживаемости больных в группах и оценена безрецидивная выживаемость больных с подногтевой меланомой. Определены клинические особенности течения заболевания больных с подногтевой меланомой. Это, прежде всего, значительная длительность течения заболевания (по данным анамнеза от 1 года до 3 лет), появление опухоли *de novo* (без предшествующего невуса), локализация меланомы преимущественно на пальцах нижних конечностей с преимущественным поражением ногтевой фаланги больших пальцев.

В клинические особенности автор включил и морфологические данные, такие как наличие пигментобразования, уровень инвазии меланомы по Кларку и толщину по Бреслоу. В тексте диссертации отмечается, что при анализе результатов лечения было установлено, что худшая выживаемость наблюдалась у больных с акрально-лентигинозной и узловой меланомой. И хотя эти результаты не достоверны, следовало бы о них упомянуть хотя бы в практических рекомендациях. Эти полученные данные легли в основу 1 вывода диссертации.

Также к элементам новизны можно отнести и разработанные методы хирургического лечения. Операцией выбора автор предлагает считать ампутацию на уровне средней фаланги пальцев, то есть проведение органосохраняющей операции, позволяющей сохранить функциональную способность конечности.

Такое обобщение многих сведений, полученных при комплексном клинико-морфологическом исследовании применительно к подногтевым меланомам, представлено впервые и вполне может быть охарактеризовано как **научная новизна** исследования.

Выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации, вполне обоснованы, так как базируются на основе тщательно выверенных и статистически достоверных результатов.

Как патологоанатому, рецензирующему представленную диссертацию, хотелось бы больше внимания уделить морфологической части работы, которая базировалась на современных подходах структурного анализа опухолей. Прежде всего, морфологическое изучение материала проводилось в соответствии с международной гистологической классификацией опухолей кожи ВОЗ от 2006г. (более поздних нет). Вначале была дана обзорная

характеристика подногтевых меланом, а далее были включены методы иммуногистохимического исследования. Кратко описана общепринятая методика проведенного иммуногистохимического исследования и последующая оценка интенсивности окрашивания.

При гистологическом анализе 40 подногтевых меланом автор установил, что преобладающим был акраль-но-лентигинозный гистологический тип меланомы, в 4 раза меньше была узловая меланома и единичны лентиго-меланомы и поверхностно-распространяющиеся. По характеристике клеток преобладал эпителиодно-клеточный тип. В чуть больше половины случаев отмечалось изъязвление. Таким образом, подногтевые меланомы, описанные в работе, имели достаточно гетерогенное строение. Иммуногистохимический фенотип включал 100% экспрессию S-100 протеина. Также отмечено, что в большинстве случаев экспрессировала в Melan-A (85,7).

Автором описывается выраженная экспрессия HMB-45, Ki-67, Tyrosinase во всех исследованных опухолях. Но это ведь разные показатели, так одни маркируют меланоцитарную принадлежность опухоли, а Ki-67 – пролиферативную активность. В связи с этим хотелось бы знать, один и тот же был индекс пролиферативной активности в подногтевых меланомах, имеющих разный прогноз. В выводе 2, где рассматриваются основные факторы прогноза, указывается из морфологических признаков только уровень инвазии опухоли по Кларку, при этом не указывается, какой из них критический? Отмечается, что IV уровень инвазии был в больше половины случаев, V у 10, а III и II – у 7.

В изучаемых меланомах подсчитывались митозы (методика не описана) и была выведена средняя митотическая активность (30 митозов на 3 мм<sup>2</sup>).

Только не понятно, как интерпретировать эти показатели с общей выживаемостью пациентов с подногтевыми меланомами, показателями 5-летней безрецидивной выживаемости? Имелась ли корреляция митотической активности и пролиферативной, маркируемой по Ki 67?

По иммуногистохимическому профилю подногтевые меланомы чрезвычайно гетерогенны, так лишь только в 9 случаях из 35 наблюдалась экспрессия C-kit, а Melan-A – в 7.

Проведение молекулярно-генетического анализа подногтевых меланом было только в 3 случаях, что не может быть оценено. Несмотря на то, что в названии диссертации звучит клинко-морфологические особенности, в выводах отражены только клинические.

***Обоснованность и достоверность научных положений, выводов, рекомендаций, сформулированных в диссертации.***

Достоверность результатов работы, полученных в результате клинко-морфологического исследования, обеспечена репрезентативностью в количественном и качественном отношении первичных материалов. Была проанализирована база данных 2500 больных со злокачественными

меланомы кожи за достаточно длинный промежуток времени (с 1991 по 2015г.). Из них выбраны 445 больных с меланомы кожи верхних и нижних конечностей, среди которых было 40 с диагнозом подногтевая меланома. Полагаю, что это достаточный по количеству материал редко встречающейся локализации акральнo-лентигозных меланом. Для оценки показателей выживаемости пациенты были оценены по трем составляющим: безрецидивная выживаемость, общая выживаемость и опухоль специфическая выживаемость.

Показательна так называемая группа сравнения. Она представлена 46 пациентами с локализацией меланомы только на коже кистей, пальцев рук, стоп, пятке и пальцев ног. Распределение больных по полу, возрасту, морфологическим диагнозам было идентичным.

Следует отметить аргументированность и тщательность описания клинических методик в описании групп, высокий уровень статистической обработки материала, где использованы методы однофакторного и многофакторного анализа с использованием регрессионной модели пропорциональных интенсивностей Кокса. Достоверность различий определялась параметрическим критерием t (критерий Стьюдента).

Отдаленные результаты лечения были изучены с помощью метода положительных оценок Карла-Мейера.

Таким образом, объем клинического материала, уровень математического анализа, объемность получения результатов по выживаемости больных позволяют сделать заключение о высокой степени обоснованности и достоверности выводов, научных положений и практических рекомендаций. Основные выводы достаточно логичны, соответствуют поставленным задачам за исключением морфологических особенностей подногтевых меланом. Практические рекомендации сделаны на основе объективных данных. Положения, которые автор выносит на защиту, в целом близко созвучны с выводами.

Вышеизложенное подтверждает **высокую степень обоснованности и достоверности** каждого научного положения, выводов, заключений, сформулированных в диссертации.

#### ***Соответствие диссертации заявленным специальностям.***

Около двух третей в диссертации отведено клиническим онкологическим вопросам, отражающим значение тщательно собранного анамнеза, локализации процесса, типа опухоли, IV уровень инвазии по Кларку и среднюю толщину опухоли по Бреслоу 5,5 мм. Также важным является получение результатов, указывающих на высокую биологическую агрессивность, проявляющейся значительным метастазированием.

Около трети объема диссертации касаются вопросов патологической анатомии, позволяющей оценить гистологический тип меланомы, морфологию клеток, изъязвление эпидермиса, наличие пигмента, уровень инвазии по Кларку, толщину опухоли, наличие признаков спонтанной регрессии опухоли.

Использована широкая панель моноклональных антител с последующей полуколичественной оценкой интенсивности, экспрессии, различных показателей.

Таким образом, диссертация соответствует заявленным специальностям.

### **Практическая значимость исследования и внедрение в практику.**

Полученные результаты клинических и морфологических исследований позволили автору оптимизировать операцию выбора, сделать рекомендации о необходимости выполнения биопсии измененного участка и ее показания и объем. Разработанный автором мониторинг больных с подногтевой меланомой после операции явился основой для практических рекомендаций.

### **Реализация результатов исследования.**

Выносимые на защиту положения и результаты собственных исследований доложены и обсуждены на онкологических научно-образовательных форумах.

Практическая значимость обеспечивается внедрением результатов работы в практическую и научно-исследовательскую работу ФГБУ «НИИ онкологии им.Н.Н.Петрова».

Основные результаты проведенных исследований изложены в 6 публикациях, из них 4 статьи в центральных рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК.

### **Объем и структура диссертации и оценка содержания.**

Диссертация Мяснянкина М.Ю. имеет традиционную структуру, изложена на 108 страницах, включает 22 таблицы и 53 рисунка хорошего качества. Таблицы составлены правильно и способствуют пониманию работы.

**Во введении** автором обоснована актуальность темы, определены цель и задачи исследования, раскрыта научная новизна и практическая значимость работы. Также изложены данные об апробации работы и внедрении результатов в практику.

В главе 1 «Обзор литературы» системно проанализированы эпидемиологические особенности подногтевых меланом, терминология, этиология, основные клинические проявления, а также морфологические особенности. В последнем разделе обращается внимание на характерные для подногтевых меланом фазы роста, очень подробно описано гистологическое строение опухоли, молекулярно-генетические особенности. Большую долю обзора литературы занимают вопросы диагностики, лечения, прогностических факторов. Изученные литературные источники свидетельствуют о достаточной информационной проработке исследования, что позволило автору определиться с проблемами и разработать свой подход к изучению подногтевых меланом.

В главе II «Материал и методы исследования» представлена клиническая характеристика больных. Подробно описаны методы оценки выживаемости, методы статистического анализа и очень кратко описаны гистологические и морфометрические методы.

В III главе «Результаты собственных исследований» представлены результаты оценки полученных клинико-морфологических данных. Приведены особенности и частота локализации подногтевых меланом. Интересны приведенные данные о сроках появления первых симптомов заболевания до первичного обращения к врачу. И оказалось, что это позднее обращение плюс не к специалисту по профилю, что является также одной из причин неблагоприятного прогноза. Обстоятельно анализируется клиническая симптоматика, степень распространения опухолевого процесса к моменту лечения (удельные вес больных II и III стадией составил соответственно 55% и 22,5%), оценены виды хирургических операций. Многочисленные графики и таблицы прекрасно дополняют текстовые суждения. Морфологические особенности подногтевых меланом представлены очень лаконично.

Цветные микрофотографии хорошо иллюстрируют гистологическое строение и иммунологические профили подногтевых меланом. Очень хорошо изложен раздел отдаленных результатов хирургического лечения больных подногтевыми меланомами и алгоритм их диагностики.

В IV главе «Обсуждение результатов исследования» подведены итоги по полученным данным и проведен тщательный анализ с сопоставлением литературных источников.

**Выводы и практические рекомендации** логично завершают научное исследование, соответствуют цели и поставленным задачам работы и являются вполне обоснованными.

**Личный вклад автора**, исходя из автореферата, состоит в том, что автор принимал непосредственное участие в хирургическом лечении больных ПМ, в сборе данных, анализе результатов морфологического и иммуногистохимического исследований. Подготовка базы данных, статистическая обработка и анализ полученных результатов выполнены также лично автором.

**Автореферат диссертации** оформлен в соответствии с требованиями ВАК, отражает содержание работы и научных публикаций, в полном объеме соответствует основным положениям диссертации.

Принципиальных замечаний, способных снизить ценность рецензируемой работы, нет. Часть замечаний высказана по ходу обсуждения работы. Вместе с тем хотелось бы обратить внимание на краткость изложения морфологической части исследования. При хорошем гистологическом описании особенностей подногтевых меланом не отмечено тропности в распространении особенно в III-IV стадии инвазии по Кларку. Не указано корреляция митотического индекса с выживаемостью, не отражена в выводах морфологическая (гистологическая и иммуногистохимическая) гетерогенность подногтевых меланом.

Вместе с тем, высказанные замечания и вопросы ни в коей мере не снижают научно-практической значимости диссертации.

### **Заключение.**

Диссертационное исследование Мяснянкина М.Ю. на тему «Подногтевая меланома. Клинико-морфологические особенности, диагностика, лечение», представленное к официальной защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.12 – онкология, 14.03.02 – патологическая анатомия, является самостоятельной законченной научной-квалификационной работой на актуальную тему. В работе содержатся теоретические и практические положения, разработанные автором в области смежных дисциплин – онкологии и патологической анатомии, совокупность которых можно квалифицировать как новое решение важной медицинской проблемы: диагностики, лечения, прогноза и клинико-морфологических особенностей подногтевых меланом.

По актуальности, научной новизне, глубине анализа полученных данных и их доказательности, научной и практической значимости полученных результатов диссертация соответствует требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденных Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013г. №842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а Мяснянкин М.Ю. заслуживает присуждения искомой степени по специальностям 14.01.12 – онкология, 14.03.02 – патологическая анатомия.

Официальный оппонент  
Зав. кафедрой патологической анатомии  
Первого Санкт-Петербургского государственного  
медицинского университета им.акад.И.П.Павлова  
доктор медицинских наук  
профессор  
03.10.2016г.

*Рыбакова*



М.Г. Рыбакова

Подпись руки заверяю: *М.Г. Рыбакова*  
Бед. документовед: *Сидорова*

«04» 10 2016г.