

## **ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА**

на диссертацию Мяснянкина Михаила Юрьевича

«Подногтевая меланома. Клинико-морфологические особенности, диагностика, лечение», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология, 14.03.02 – патологическая анатомия

### **Актуальность исследования**

Актуальность исследования не вызывает сомнения в связи с неуклонным ростом заболеваемости меланомой кожи в России и мире. Ежегодно в мире регистрируют около 2 млн больных онкологическими заболеваниями кожи, среди которых меланома составляет 3-5 %. Однако, именно эта опухоль имеет достаточно агрессивное течение и является главной причиной смерти больных с онкопатологией кожи. Среднегодовой темп прироста заболеваемости населения меланомой в мире составляет около 5 % и считается одним из самых высоких среди злокачественных новообразований всех локализаций, уступая только раку легкого. В Российской Федерации заболеваемость меланомой кожи в период с 2000 по 2010 год увеличилась с 3,18 до 3,95 случаев на 100 тыс. населения. Среднегодовой темп прироста составил 1,99 %, а общий прирост заболеваемости 21,81 %.

Известно, что своевременная ранняя диагностика меланомы и адекватное ее лечение позволяет добиться стойкого излечения у 90 % больных. Несмотря на то, что меланома кожи является опухолью визуальной локализации, более трети больных обращаются к онкологам на поздних стадиях заболевания. Разнообразие анатомических локализаций первичных злокачественных меланом (ЗМ), их клинико-морфологические и биологические особенности, агрессивность течения определяют необходимость и актуальность оптимизации диагностики, лечения и прогнозирования заболевания. Одним из клинико-морфологических типов заболевания является акрально-лентицинозная меланома (АЛМ),

возникающая на коже пальцев, межпальцевых промежутков, подошв, ладоней, и ногтевого ложа. Особое место в структуре АЛМ занимает подногтевая меланома (ПМ). В литературе описано лишь небольшое число исследований по изучению клинико-морфологических особенностей ПМ и прогностических факторов у больных данной редкой онкопатологией, при этом в России такие исследования не проводились. К настоящему времени в доступной литературе не обнаружено ни одного рандомизированного исследования по лечению больных ПМ. В основном, данные о ПМ были собраны благодаря ретроспективным наблюдениям за последние несколько десятилетий, и рекомендации по хирургическому лечению и диагностике были определены в результате дифференциальной диагностики ПМ с различными болезнями ногтей и ногтевого ложа. К основным факторам риска развития ПМ, в отличие от других форм (ЗМ), где инсоляция является доказанным фактором риска возникновения меланомы кожи, относятся хронические раздражения, обморожения, температурные или механические травмы дистальных фаланг пальцев, выполнение косметических вмешательств на ногтях.

Приблизительно у 40 % пациентов с ПМ выявляется мутация в гене *C-kit*, а у 5 % – мутация в гене *BRAF*, в отличие от меланом других локализаций, где на последнюю мутацию приходится 40 % случаев. Целесообразность назначения цитотоксической адъювантной химиотерапии остается спорной. Учитывая данные рандомизированных исследований по изучению *BRAF*-ингибиторов и утвержденные рекомендациями по терапии метастатической меланомы, *BRAF*-ингибиторы вызывают объективный ответ более чем у половины больных метастатической меланомой с мутацией *BRAF V600*. При ПМ возможный успех может иметь изучение и применение *C-kit* ингибиторов.

ПМ является редким и малоизвестным широкому кругу врачей, включая онкологов, заболеванием. Поэтому выполненная работа имеет и большое практическое значение, так как повышает шансы улучшения

диагностики меланомы не только онкологами, но и хирургами, терапевтами, дерматологами и другими специальностями.

Учитывая вышенаписанное, диссертационная работа Мяснянкина М.Ю. несомненно является актуальной, так при ее выполнении на основе сравнительного анализа основных клиничко-морфологических и иммуногистохимических особенностей подногтевой меланомы определены неблагоприятные прогностические признаки заболевания, что будет способствовать улучшению результатов лечения больных, страдающих подногтевой меланомой. Основные научно-практические положения диссертации соответствуют специальностям 14.01.12 – онкология, 14.03.02 – патологическая анатомия.

### **Научная новизна**

В представленной работе впервые на основании анализа клиничко-морфологических данных разработан алгоритм своевременной диагностики первичной ПМ. Определены клинические особенности течения заболевания у пациентов с ПМ. Разработаны практические рекомендации по хирургическому лечению больных ПМ. На основе сравнительного анализа основных клиничко-морфологических и иммуногистохимических особенностей ПМ, выявлены неблагоприятные прогностические признаки заболевания. Рекомендован мониторинг больных ПМ после операции.

### **Научно-практическая значимость**

В результате проведенного диссертационного исследования определены и описаны независимые факторы, обладающие прогностической значимостью в отношении выживаемости пациентов с выделением группы больных с неблагоприятным прогнозом при ПМ. Рекомендованный и обоснованный объем оперативного вмешательства поможет максимизировать функциональную способность конечности и улучшит тем самым качество жизни пациентов. Внедрение результатов настоящей работы в онкологическую практику позволяет оптимизировать раннюю диагностику этой редкой формы злокачественной меланомы кожи. Результатам

проведенного исследования показали значимость комплексного клинико-морфологического и иммуногистохимического анализа в диагностике ПМ.

Полученные данные могут быть использованы в работе амбулаторно - поликлинических и стационарных лечебных учреждений, оказывающих общую хирургическую и онкологическую помощь.

### **Общая оценка структуры и содержания диссертации**

Диссертация написана по традиционному плану, изложена на 108 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, глав, посвященных материалам и методам, результатам, обсуждению, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Работа иллюстрирована 53 рисунками и 22 таблицами. Список литературы включает 109 источников, из них 8 отечественных и 101 иностранный. По теме диссертации опубликовано 6 работ в научных журналах, 4 из которых в рецензируемых научных журналах, рекомендуемых ВАК Министерства образования Российской Федерации.

Во введении обоснована актуальность темы, определены цели и задачи исследования, аргументированы научная новизна и практическая значимость диссертационной работы.

В обзоре литературы достаточно полно освещены проблемы и особенности клинической и морфологической диагностики ПМ, приведены данные публикаций с изученными клинико-морфологическими особенностями, показаны успехи хирургических операций, а также неразрешенные задачи лечения пациентов с данной онкопатологией.

Автор весьма хорошо ориентируется как в отечественной, так и в зарубежной литературе, объективно оценивает имеющиеся данные и убедительно аргументирует актуальность проведения настоящего исследования.

Во второй главе диссертации описаны материалы и методы исследования. Подробно описываются методики гистологического и иммуногистохимического

исследований, представлена клиническая характеристика групп больных. Кроме того, даются разъяснения по статистической обработке материала.

В третьей главе представлены результаты проведенного исследования. Охарактеризованы и наглядно показаны клинико-морфологические особенности ПМ. Весьма полно описывает способы диагностики и предоперационной оценки степени распространения процесса, характер и объем выполненных операций, а также принципы сопоставления данных клинического стадирования с результатами патогистологического исследования. Характеризует статистически достоверные основные факторы прогноза.

Несомненно, работа была бы ещё интереснее, если бы в ней были представлены результаты молекулярно-генетического типирования всех образцов ПМ на наличие в опухоли специфических мутаций в генах BRAF и c-kit.

Требуется пояснения наличие в анамнезе у 8 пациентов так называемых «фоновых состояний», а именно врождённого или приобретённого невуса – достаточно редкой патологии ногтевого ложа.

В четвертой главе представлено обсуждение результатов. Обоснована операция выбора при локализованной подногтевой меланоме – ампутация на уровне средней трети средней фаланги пальца, что максимизирует функциональную способность конечности и улучшает тем самым качество жизни пациентов. Обосновано, что наиболее важными прогностическими факторами прогноза при хирургическом лечении ПМ являются: возраст, уровень инвазии опухоли по Кларку, изъязвления эпителия, поражение опухолью кости фаланги, признаки прогрессирования опухоли. На основании полученных результатов составлен диагностический алгоритм, позволяющий с высокой степенью уверенности принимать решения о дальнейшей лечебной тактике.

Работа заканчивается шестью выводами, логично вытекающими из основных материалов диссертационного исследования, равно как и приведенные

автором практические рекомендации, которые следует учитывать при лечении больных, страдающих подногтевой меланомой.

По теме диссертации опубликовано шесть научных работ, четыре из них входят в список рецензируемых журналов, рекомендованных ВАК Министерства образования РФ для публикации.

В достоверности научных положений и выводов диссертации убеждает примененные современные методы морфологического исследования и статистическая обработка полученных данных.

Автореферат и опубликованные работы в полной мере отражают содержание диссертации.

Принципиальных замечаний по диссертации нет.

### **Внедрение результатов исследования**

Результаты диссертационной работы Мяснянкина М.Ю. «Подногтевая меланома. Клинико-морфологические особенности, диагностика, лечение», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук могут использоваться в диагностике и планировании лечения больных подногтевой меланомой с учётом клинико-морфологических и биологических особенностей опухоли, а также для выбора оптимального алгоритма дальнейшего наблюдения. Полученные данные могут быть внедрены в преподавательскую деятельность кафедр онкологии.

### **Заключение**

Диссертационная работа Мяснянкина Михаила Юрьевич «Подногтевая меланома. Клинико-морфологические особенности, диагностика, лечение», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.12 – онкология, 14.03.02 – патологическая анатомия, выполненная под руководством доктора медицинских наук Анисимова Валентина Вадимовича и доктора медицинских наук, профессора Мацко Дмитрия Евгеньевича является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение задач, имеющих существенное значение для клинической онкологии: получены новые

сведения о клинико-морфологических особенностях ПМ, оптимизированы диагностика и лечение больных ПМ с учетом прогностических факторов.

По своей актуальности, научной новизне и практической значимости, достоверности полученных результатов исследований представленная работа полностью соответствует требованиям ВАК МО РФ п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. №842, предъявляемым к кандидатским диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по избранным специальностям 14.01.12 – онкология, 14.03.02 – патологическая анатомия, а сам автор достоин присуждения ученой степени кандидата медицинских наук.

Отзыв составили:

Руководитель отделения биотерапии опухолей  
ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России,  
д.м.н., профессор

Л.В. Демидов

Подпись профессора Л.В. Демидова заверяю:

Ученый секретарь ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина»  
Минздрава России, к.м.н.

И.Ю. Кубасова

05.10.2016

ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

115478 Россия, г. Москва, Каширское шоссе 23

тел.: +7 (499) 324-10-94.

Эл. почта: [glavvrach@ronc.ru](mailto:glavvrach@ronc.ru)

Интернет-сайт: [www.ronc.ru](http://www.ronc.ru)