

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук Новика Алексея Викторовича

на диссертационную работу Левашова Ильи Андреевича «Прогнозирование риска метастазирования увеальной меланомы на основе тонкоигольной аспирационной биопсии», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.5 – Офтальмология и 3.1.6 – Онкология, лучевая терапия.

Актуальность темы диссертационного исследования

Диссертационная работа Левашова И.А. посвящена проблеме прогнозирования риска метастазирования увеальной меланомы (УМ) – редкой злокачественной внутриглазной опухоли, которая встречается примерно в 6-8 случаях на миллион среди европеоидной расы.

УМ характеризуется крайне плохим прогнозом, обусловленным высокой частотой метастазирования и отсутствием эффективных методов лечения метастатической болезни. 5-летняя выживаемость при УМ составляет около 70-80%, 10-летняя – 50-80%. Несмотря на высокий уровень локального контроля первичной опухоли, показатели выживаемости пациентов с УМ не изменились за последние 50 лет. Возможности лекарственного лечения заболевания при распространенном процесса до сих пор ограничены низкой эффективностью имеющихся методов лечения. Это свидетельствует о высокой актуальности проблемы прогнозирования системного распространения УМ для разработки эффективных стратегий третичной профилактики заболевания.

Возможность прямой визуализации опухоли и специфические данные инструментальных методов исследования, вероятный риск возникновения осложнений, связанных главным образом с системной диссеминацией опухоли (т.е. риском ухудшения результатов лечения) при проведении инвазивной диагностики, значительно занижают степень морфологической верификации увеальной меланомы в повседневной практике ограничивают применение биопсии УМ. Среди многообразия методов получения материала опухоли основным является тонкоигольная аспирационная биопсия (ТИАБ).

Поставленная в исследовании задача оценки безопасности данной процедуры, таким образом, обладает высокой актуальностью.

В случае УМ ключевую роль в оценке риска метастазирования играют молекулярно-генетические и морфологические факторы, определение которых при органосохраняющем лечении возможно только на материале опухоли с применением биопсийных технологий, в частности ТИАБ.

Таким образом, представленная автором цель – разработать систему прогнозирования риска метастазирования увеальной меланомы на основе оптимизированной технологии тонкоигольной аспирационной биопсии – обладает очевидной актуальностью и новизной.

Научная новизна

Диссертационное исследование Левашова И.А. обладает научной новизной, так как проведён детальный комплексный анализ эффективности и безопасности применения метода ТИАБ образований глаза, предложены оригинальные методы его усовершенствования (что подтверждено одним патентом и двумя заявками на изобретение). Показана возможность получения расширенной информации о течении заболевания по результатам биопсии, что значительно повышает ценность метода. Не менее важным является получения доказательств безопасности подобных способов получения материала как со стороны онкологического заболевания (показано отсутствие негативного влияния на выживаемость), так и в плане возможных нежелательных явлений, связанных с самим вмешательством. Это создаёт доказательную базу для рекомендации применения метода при вполне определённых показаниях и противопоказаниях. Важным и новым также представляется оценка не только медицинской составляющей проблемы биопсии, но и желания пациентов получить соответствующую прогностическую информацию, а также анализ их мотиваций по возможному отказу от процедуры, часть из которых может быть убедительно разрешена

благодаря результатам диссертационного исследования И.А. Левашова. Научная новизна такого подхода является очевидной и бесспорной.

Автором показана возможность определения в субретинальной жидкости генетического материала УМ со специфическими мутационными изменениями, что расширяет возможности диагностики и прогнозирования течения УМ. Неотъемлемой частью работы, поддерживающей новизну диссертационного исследования, является построение системы прогноза, включающей не стандартные генетические события в опухоли в сочетании с клиническими факторами. Необходимо отдельно выделить важность многофакторного подхода к решению проблемы, подтверждающего дополнительную пользу выявленных генетических факторов для клинической практики, уточняющих имеющуюся в нашем распоряжении прогностическую информацию, что является важным компонентом научной новизны исследования.

Значимость для науки и практики

Диссертант в ходе исследования внёс оригинальные предложения по оптимизации хирургической техники прогностической ТИАБ при УМ, касающихся сложных для проведения метода клинических ситуаций, таких как локализация образования на крайней периферии глазного дна, помутнения оптических сред, а также предложения по повышению безопасности проведения процедуры, такие как способ ограничения кровоизлияния в субретинальном пространстве, способ фиксации офтальмоаппликатора. Разработана и апробирована в клинической практике хирургическая техника получения материала субретинальной жидкости при УМ, на котором показана возможность проведения морфологического и молекулярно-генетического исследований. Наиболее значимым практическим аспектом работы является законченная прогностическая модель и тесно связанный с ней алгоритм ведения пациента. Важным с

практической точки зрения является определение социально-демографических и психологических факторы, влияющие на желание пациента с УМ знать индивидуальный риск метастазирования, а также на положительное решение о проведении прогностической ТИАБ. Оценка безопасности и эффективности метода ТИАБ обладает высокой практической значимостью. Полученные автором результаты позволяют провести их апробацию для внедрения в реальную клиническую практику. Материалы диссертации могут быть также использованы в педагогическом процессе при подготовке и совершенствовании офтальмологов и онкологов, занимающихся проблемами внутриглазных образований и увеальной меланомой, в частности.

Практическая значимость диссертации подтверждается внедрением в научно-клиническую и учебную деятельность головной организации, филиалов ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава РФ и ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава РФ.

**Степень обоснованности и достоверности
положений, выводов, заключения и рекомендаций**

Степень достоверности полученных результатов подтверждается корректным дизайном и мощностью исследования, в которое включено 470 больных с орфанным заболеванием (УМ), что позволило авторам получить достоверные результаты с использованием современных методов многофакторного анализа. Достоверность подтверждается достаточным объёмом публикаций по теме диссертации, в которых изложены основные ее положения (9 печатных работ, из них 6 – в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки РФ, и 1 патент РФ и 2 заявки на изобретение). Работа была представлена и

апробирована на многочисленных российских и международных научных конференциях.

Автореферат, а также опубликованные 9 печатных работ, из них 6 – в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией (ВАК) Министерства образования и науки РФ, и 1 патент РФ и 2 заявки на изобретение, полностью отражают содержание диссертационной работы.

Структура и содержание диссертации

Сама диссертация построена по классическому типу и изложена на 149 страницах компьютерного текста и состоит из введения, обзора литературы, главы, посвящённой характеристике материала и методов исследования, четырёх глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы. Работа иллюстрирована 35 рисунками и 20 таблицами. список литературы из 175 источников, из которых 157 – зарубежные, и иллюстрирована 35 рисунками и 20 таблицами.

Текст диссертации написан грамотно, достойным литературным языком. Таблицы и рисунки сопровождают и дополняют логику повествования, формирования заключения и выводов.

Во введении автор кратко определяет разностороннюю актуальность своей работы, устанавливает цель и предлагает для ее реализации пять задач, обеспечивающих последовательное достижение поставленной цели.

В обзоре литературы диссертант анализирует состояние проблемы по данным литературы из зарубежных и отечественных источников. Представлены основные актуальные сведения об увеальной меланоме: эпидемиология, особенности диагностики и локального лечения, а также прогноз пациентов с этим заболеванием. Подробно описаны прогностические факторы увеальной меланомы (клинические, морфологические и молекулярно-генетические), их связь с выживаемостью пациентов,

указывается проблема отсутствия единого прогностического подхода. Кроме того, уделяется внимание психологическим аспектам прогнозирования риска метастазирования увеальной меланомы. Автор представляет детальное описание разработок биопсийных технологий, указывает на основные проблемы, связанные с их применением, среди которых основное значение имеют особенности хирургической техники и отсутствие убедительных данных о безопасности тонкоигольной аспирационной биопсии увеальной меланомы. Таким образом, первая глава исследования полностью обосновывает обозначенную актуальность и новизну работы.

Во второй главе автором представлена характеристика клинического материала и методов исследований. В работе используются как специализированные офтальмологические методы исследования, направленные на детальную оценку состояния новообразования, так и общие методы лучевой диагностики, позволяющие определить метастатический статус опухоли. Кроме того, в исследовании активно используются лабораторные методы, благодаря которым возможна оценка морфологических и молекулярно-генетических факторов риска метастазирования. Стоит отметить большой объем общей выборки исследования, составивший 470 пациентов с увеальной меланомой.

В третьей главе «Оптимизация хирургического этапа тонкоигольной аспирационной биопсии» автором анализируются операционные протоколы ТИАБ с использованием различных доступов (трансклереального, трансклерального и транскорнеального), определяется оптимальная локализация наложения зажима на аспирационную трубку, предлагается способ равномерной фиксации офтальмоаппликатора к склере и биопсийному каналу. В рамках эксперимента по разработке способа получения субретинальной жидкости при увеальной меланоме была продемонстрирована принципиальная возможность получения такого материала и определена его информативность, составившая 32%. В главе подробно описываются особенности периоперационного ведения пациентов

с тонкоигольной аспирационной биопсией: медикаментозное сопровождение и анестезиологическое пособие.

Таким образом, описан законченный клинический алгоритм ведения пациентов с тонкоигольной аспирационной биопсией и оптимизирована ее хирургическая техника, позволяющая увеличить эффективность и безопасность процедуры.

В четвертой главе «Морфологические и молекулярно-генетические результаты тонкоигольной аспирационной биопсии» диссертант оценивает информативность материала, полученного в результате тонкоигольной аспирационной биопсии, и определяет факторы, влияющие на информативность, среди которых основное значение имеет проминенция опухоли: с увеличением этого параметра отмечались более высокие показатели информативности материала, однако при очагах более 4 мм этот показатель находится на примерно на одинаково высоком уровне (93-96%); самые низкие показатели информативности наблюдались у новообразований до 3 мм.

В рамках данной главы представлена частота встречаемости цитологических и мутационных нарушений: веретенноклеточный тип увеальной меланомы встречался в 79% случаев, эпителиоидноклеточный – в 11%, смешанноклеточный – в 10%. Встречаемость молекулярно-генетических нарушений в информативных образцах составила: GNAQ – 44%, GNA11 – 43%, EIF1AX – 18%, SF3B1 – 18%, PPARG – 31%, MYC – 54%.

Риск развития метастазов в зависимости от наличия мутаций, ассоциированных с уровнем выживаемости, оценивался двумя методами – по типу «случай-контроль» с оценкой статистической значимости по критерию χ^2 (Пирсона) и по методу Каплана-Майера. Впервые было показано, что делеция гена PPARG значительно влияет на выживаемость пациентов с увеальной меланомой, что было статистически достоверно при применении описанных методов (в обоих случаях $p < 0,01$).

Пятая глава «Анализ безопасности тонкоигольной аспирационной биопсии» является наиболее значимой с точки зрения определения легитимности данной технологии в комплексном ведении пациентов с увеальной меланомой. С этой целью автором были корректно сформированы основная и контрольная группы, стандартизированные по основным клиническим характеристикам: возраст и пол пациентов, высота и протяженность опухоли, юкстапапиллярная локализация, инвазия в цилиарное тело, экстрабульбарный рост. Общая медиана срока наблюдения составила 66 мес, что является достаточным для решения задач исследования. За этот период метастазы были выявлены в 26 случаях. Подробно проанализированы все случаи ($n=8$) метастазирования в основной исследовательской группе с определением метастатического потенциала опухоли по результатам прогностического исследования, локализации и сроков метастазов. Небольшая частота выявленных событий обусловлена орфанным характером патологии и не умаляет ценности полученных данных.

По результатам анализа выживаемости пациентов было показано отсутствие статистически значимых различий по общей выживаемости как в период 3-летнего ($p=0,34$; HR 1,58 (ДИ95% 0,59-4,26), так и 5-летнего ($p=0,51$; HR 1,33 (ДИ95% 0,53-3,33) наблюдения, что подтверждает безопасность диагностического вмешательства.

В шестой главе «Разработка комплексной системы индивидуального прогнозирования риска метастазирования увеальной меланомы» автором были представлены результаты анкетирования пациентов с увеальной меланомой, которым было показано органосохраняющее лечение, и определены факторы, влияющие на желание пациентов знать индивидуальный прогноз (страх перед выявлением высокого риска развития метастазов и возможность стабилизации психологического состояния – для всех $p<0,01$), а также факторы, влияющие на окончательное согласие на проведение процедуры прогностической ТИАБ (возраст, уровень образования, страх перед выявлением высокого риска развития метастазов и

мнение о безопасности процедуры – для всех $p < 0,01$). Кроме того, в ходе этой части исследования были определены информированность пациентов о своем заболевании, потребность в общении с другими пациентами, а также основная мотивация в индивидуальном прогнозировании риска метастазирования увеальной меланомы.

С целью разработки комплексной прогностической системы, в которой учитывались бы не только данные молекулярно-генетического тестирования, но также клинические и морфологические факторы, диссертантом был проведен анализ данных 202 пациентов, которым проводилось молекулярно-генетическое тестирование вне зависимости от первичного метода лечения (энуклеация или органосохраняющее лечение). С использованием таких статистических методов как анализ выживаемости по Каплану-Майеру, анализ пропорциональной регрессии рисков Кокса и ROC-анализ автору удалось создать комплексную прогностическую систему, стратифицирующую пациентов с увеальной меланомой на 3 категории прогноза – «благоприятный», «средний» и «неблагоприятный» – по прогностическим баллам (оценивались размеры опухоли по системе TNM, инвазия в цилиарное тело, экстраокулярный рост, клеточный тип, мутации в генах *EIF1AX* и *SF3B1*, делеция гена *PPARG* и амплификация гена *MYC*). 3- и 5-летняя безрецидивная выживаемость в различных прогностических классах составила при «благоприятном» прогнозе – 96% и 96% соответственно, при «среднем» – 64% и 55% соответственно, и при «неблагоприятном» – 39% и 26% соответственно.

В заключении отражены наиболее важные моменты исследования. Автор приводит анализ полученных результатов в контексте данных литературы.

Выводы и практические рекомендации построены логично на основании проведенного исследования и конкретизируют наиболее значимые научные и практические результаты работы. Практические рекомендации чётко изложены, согласуются с выводами и материалами диссертационного

исследования. Они могут быть использованы как в практике офтальмолога, так и в практике онколога.

Вопросы и замечания

Принципиальных замечаний и вопросов по содержанию и изложению работы нет. В работе отмечаются отдельные орфографические и стилистические неточности, не умаляющие достоинства работы и не влияющие на её общую оценку.

В процессе ознакомления с содержанием работы возникли **вопросы**:

Какие методы использовались для обеспечения сопоставимости изучаемых групп при анализе влияния проведения ТИАБ на выживаемость больных?


Вами изучены основные показания и противопоказания для проведения ТИАБ. Значительную их долю составляют предпочтения пациента, основанные на его представлении о рисках и возможной пользе процедуры, т.е. факторы, на которое может повлиять информирование пациента и процедура получения информированного согласия. Как бы Вы сформулировали медицинские показания и противопоказания для проведения процедуры ТИАБ, позволяющие предложить этот метод диагностики пациенту? Всем ли пациентам с очевидной клинической картиной локализованной УМ, лечение которых не предполагает энуклеацию глаза, Вы бы рекомендовали проведение ТИАБ?

Заключение

Диссертационная работа Левашова Ильи Андреевича на тему «Прогнозирование риска метастазирования увеальной меланомы на основе тонкоигольной аспирационной биопсии» является самостоятельной завершённой научно-квалификационной работой, содержащей решение актуальной как для офтальмологии, так и для онкологии задачи – разработки

системы прогнозирования риска метастазирования увеальной меланомы на основе оптимизированной технологии тонкоигольной аспирационной биопсии.

По актуальности темы, научной новизне, объему проведенных исследований и значимости полученных результатов диссертационная работа Левашова Ильи Андреевича полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013, предъявляемым ВАК РФ к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.5 – офтальмология и 3.1.6 – онкология, лучевая терапия, а ее автор заслуживает присвоения искомой степени.

Ведущий научный сотрудник
научного отдела онкоиммунологии
ФГБУ «НМИЦ онкологии им Н.Н. Петрова» Минздрава России,
д.м.н.  А.В. Новик

«23» августа 2023 г.

Подпись  заверяю

Ученый секретарь 



Юридический и почтовый адрес:

197758, Россия, г. Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68

Телефон: +7 (812) 439-95-55

Сайт в интернете: www.nioncologii.ru

E-mail: oncl@rion.spb.ru