

УТВЕРЖДАЮ

Заместитель директора по науке и  
международным связям  
ГБУЗ МО МОНИКИ

им. М.Ф. Владимирского  
д.м.н., профессор Какорина Е.П.

«20» июля 2023 г.



## ОТЗЫВ

**ведущей организации государственного бюджетного учреждения  
здравоохранения Московской области «Московский областной научно-  
исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»**

**о научно-практической значимости диссертации**

**Левашова Ильи Андреевича на тему «Прогнозирование риска  
метастазирования увеальной меланомы на основе тонкоигольной  
аспирационной биопсии», представленной на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук по специальностям**

**3.1.5 – офтальмология и 3.1.6 – онкология, лучевая терапия**

### Актуальность

Увеальная меланома (УМ) лидирует среди злокачественных внутриглазных опухолей. Меланома сосудистой оболочки глаза относится к наиболее злокачественным опухолям из-за склонности к гематогенному метастазированию. В настоящее время нет эффективных методов лечения метастазов увеальной меланомы. При раннем выявлении одиночных метастазов УМ в печень возможно их локальное разрушение. Метастатическая форма УМ даже при попытках лечения характеризуется крайне неблагоприятным прогнозом. Продолжительность жизни больных с метастазами УМ составляет 5-14 мес. Важной задачей является формирование групп пациентов с УМ с высоким риском метастазирования.

Определение прогноза заболевания улучшает информированность пациентов, позволяет оптимизировать схему мониторинга метастазов и улучшить их раннюю диагностику, а также отбирать пациентов для проведения клинических исследований, направленных на поиск эффективной адъювантной терапии. Вероятность развития метастазов при увеальной меланоме определяется соотношением различных прогностических

факторов: клинических, морфологических и генетических, при этом последняя категория, по многочисленным данным, оказывает наибольшее влияние на выживаемость пациентов с увеальной меланомой. Оценка клинических факторов риска доступна всем пациентам с этим заболеванием, в то время как определение морфологических и генетических факторов возможно только непосредственно на материале опухоли, который может быть получен при хирургическом удалении опухоли или в результате тонкоигольной аспирационной биопсии (ТИАБ).

Прогнозирование риска метастазирования опухоли является важной составляющей комплексного подхода в ведении пациентов с увеальной меланомой, в том числе при проведении органосохраняющего лечения. Для масштабирования технологии прогностической ТИАБ в клинической практике необходимо решение таких принципиальных вопросов как оптимизация хирургической техники, интерпретация данных цитологического и молекулярно-генетического исследований, всесторонний анализ безопасности, изучение «психологического портрета» пациента с увеальной меланомой и создание комплексной прогностической системы для стратификации риска метастазирования.

### **Научная новизна и практическая значимость полученных результатов**

Выполненные автором экспериментальные и клинические исследования привели к ряду заключений.

Впервые была показана возможность определения в субретинальной жидкости генетического материала увеальной меланомы со специфическими мутационными изменениями.

На основании детального анализа локальных осложнений ТИАБ было показано, что процедура не приводит к развитию клинически значимых кровоизлияний, отслойки сетчатки, продолженному росту опухоли, экстрасклеральному росту, необходимости дополнительного органосохраняющего лечения и увеличению числа случаев энуклеации глаза.

Впервые проведен сравнительный анализ выживаемости пациентов с УМ в статистически однородных по основным клиническим параметрам

группам, в которых проводилась брахитерапия с ТИАБ или только брахитерапия (без ТИАБ). Было показано отсутствие статистически значимой разницы по уровням 3- и 5-летней выживаемости в обеих группах пациентов.

Впервые продемонстрирована связь делеции гена PPARG и амплификации гена MYC с выживаемостью пациентов с увеальной меланомой.

Апробирована прогностическая панель, включающая определение оригинальных прогностических факторов – делеции гена PPARG и амплификации гена MYC.

Впервые проведен многосторонний анализ индивидуальной потребности пациентов с УМ в прогнозировании риска метастазирования.

Разработана комплексная система прогнозирования риска метастазирования УМ, включающая оценку клинических, морфологических и молекулярно-генетических факторов риска.

Автором была оптимизирована хирургическая техника прогностической ТИАБ при увеальной меланоме, находящихся на крайней периферии глазного дна, и при помутнениях оптических сред, определена оптимальная зона наложения зажима на аспирационную трубку, описан способ ограничения кровоизлияния в субретинальном пространстве, предложен способ фиксации офтальмоаппликатора, позволяющий достичь более стабильного его прилегания к поверхности склеры и более равномерного облучения биопсийного канала.

Был разработан цельный клинический алгоритм ведения пациентов с увеальной меланомой, которым выполняется прогностическая ТИАБ, включающий особенности подготовки, медикаментозного сопровождения, анестезиологического пособия, в том числе при различных видах органосохраняющего лечения.

Впервые разработана и апробирована в клинической практике хирургическая техника получения материала субретинальной жидкости при увеальной меланоме, на котором показана возможность проведения морфологического и молекулярно-генетического исследований.

На основании сравнительного анализа с контрольной группой было доказано, что ТИАБ не связана с увеличением риска как локальной, так и системной диссеминации УМ.

Определена информативность «нативного» материала увеальной меланомы, полученного в результате прогностической ТИАБ, по результатам исследования которого определена частота встречаемости клеточных типов УМ, мутаций в генах GNAQ, GNA11, EIF1AX, SF3B1, делеции гена PPARG и амплификации гена MYC.

Показана состоятельность прогностической панели ТИАБ, использование которой позволяет оценивать риск метастазирования увеальной меланомы.

Впервые были определены социально-демографические и психологические факторы, влияющие на желание пациента с увеальной меланомой знать индивидуальный риск метастазирования, а также на положительное решение о проведении прогностической ТИАБ.

Определены показания и противопоказания к прогностической ТИАБ, учитывающие психологические аспекты прогнозирования риска метастазирования увеальной меланомы.

Предложен способ стратификации прогноза пациентов с увеальной меланомой по категориям «благоприятный», «средний» и «неблагоприятный» на основании разработанной комплексной системы прогнозирования риска метастазирования.

Практическая и научная значимость работы определена также внедрением основных положений диссертации в клиническую и педагогическую деятельность головной организации, филиалов ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава РФ, ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава РФ.

#### **Связь с планом научных исследований**

Диссертация Левашова И.А. на тему «Прогнозирование риска метастазирования увеальной меланомы на основе тонкоигольной аспирационной биопсии» выполнена в соответствии с планами научно-

исследовательских работ ФГАУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России.

Работа соответствует специальностям 3.1.5 – офтальмология и 3.1.6 – онкология, лучевая терапия.

#### **Личный вклад автора**

Диссертант принимал участие в оптимизации тонкоигольной аспирационной биопсии, в том числе в эксперименте по получению субретинальной жидкости при увеальной меланоме. При сотрудничестве с коллегами, специализирующимися на морфологической и молекулярно-генетической оценке опухолевого материала, оценил основные клинические результаты биопсии: показатели информативности, частоту встречаемости различных клеточных типов, мутаций в соответствии со стандартной прогностической панелью, а также оценку частоты встречаемости и целесообразности использования оригинальных компонентов прогностической панели. Автор самостоятельно провел всесторонний анализ локальной и системной безопасности ТИАБ непосредственно в клинической практике. На основании полученных данных по анкетированию пациентов и накопленного опыта по работе с увеальной меланомой, автор составил психологический портрет пациентов с увеальной меланомой, а именно оценил социально-демографические и психологические факторы, влияющие на желание пациента быть информированным о своем прогнозе. Многолетние исследования в этой области и накопленный опыт позволили разработать комплексную систему прогнозирования риска метастазирования увеальной меланомы со способом стратификации прогноза по категориям «благоприятный», «средний» и «неблагоприятный».

Выводы логически вытекают из материалов исследований, в полном объеме отражают поставленные задачи.

Автореферат полностью отражает основные положения диссертации.

#### **Достоверность**

Научные положения и результаты диссертации имеют необходимую степень достоверности и аргументации.

Достоверность полученных результатов определена значительным объемом проведенных исследований и большим количеством больных УМ (470 пациентов), использованием высокотехнологичных современных методов офтальмологического и общего обследования пациентов, а также морфологических и генетических методов исследования опухолевого материала, длительным периодом наблюдения, репрезентативным объемом выборок и применением корректных методов статистического анализа данных.

Достоверность теоретических положений, выдвинутых автором, базируется на тщательном научном анализе клинического материала и данных литературы.

### **Значимость**

Диссертационное исследование Левашова И.А. носит прикладную и практическую направленность, тем самым представляя несомненный интерес для внедрения в практику работы офтальмологических и онкологических учреждений, а также использования в педагогическом процессе при подготовке и совершенствовании офтальмологов, занимающихся проблемами офтальмоонкологии.

### **Рекомендации по использованию результатов диссертационной работы в практике**

Оптимизированная технология прогностической ТИАБ может осуществляться в комбинации с различными видами органосохраняющего лечения увеальной меланомы (брахитерапия, термотерапия и их комбинация, стереотаксическая радиохирurgia), при помутнениях оптических сред и при опухолевых очагах, находящихся на крайней периферии глазного дна, в том числе различными хирургическими доступами (трансвитреальный, трансклеральный, транскорнеальный). Для получения субретинальной жидкости при УМ целесообразно применение специализированной разработанной хирургической техники.

Применение оптимизированной техники ТИАБ позволяет минимизировать частоту таких осложнений как экстрасклеральный рост и продолженный рост опухоли, необходимость дополнительного органосохраняющего лечения или энуклеации глаза.

Кровоизлияния в результате ТИАБ требуют консервативного подхода в ведении.

Дефект сетчатки в результате ТИАБ, по мнению диссертанта, не требует проведения дополнительных вмешательств, в т.ч. лазерной коагуляции сетчатки, поскольку эта процедура не приводит к развитию отслойки сетчатки.

Определение клеточного типа увеальной меланомы, мутаций в генах EIF1AX и SF3B1, а также делеции гена PARG и амплификации гена MYC может быть использовано в качестве прогностических факторов риска метастазирования.

Проведение ТИАБ возможно в рамках установленных показаний и противопоказаний, рекомендации к ее проведению должны учитывать социально-демографические характеристики (возраст, уровень образования) и психологические особенности (страх перед выявлением высокого риска развития метастазов, возможность стабилизации психологического состояния по результатам прогноза, мнение о безопасности процедуры) пациента.

С целью определения прогноза по категориям «благоприятный», «средний» и «неблагоприятный» и режима мониторинга метастазов целесообразно использовать комплексную прогностическую систему прогнозирования риска метастазирования УМ.

### **Апробация работы и публикации**

Материалы диссертации доложены и обсуждены на еженедельных научно-практических конференциях МНТК «Микрохирургия глаза» им. Федорова (2020, 2021, 2023), на XII-ом Съезде Общества офтальмологов России (2020, Москва), Региональной научно-практической конференции

Ассоциации онкологов России в СКФО: Новости и достижения в онкологии (2021, Ставрополь), Региональном Съезде онкологов Центрального федерального округа (2021, Воронеж), Всероссийских научно-практических конференциях с международным участием «Современные технологии лечения витреоретинальной патологии» (2021, Ростов-на-Дону; 2022, Уфа; 2023, Казань), I-ом Всероссийском Конгрессе "Диагностика в онкологии" (2022, Москва), Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Федоровские чтения. Конференция молодых ученых» (2022, Москва, постерный доклад; 2023, Москва, устный доклад с присуждением призового места по итогам выступления), научно-практической конференция «Опухоли и опухолеподобные заболевания органа зрения» (2023, Москва), 56-th Ocular Oncology Group Meeting (2022, Тель-Авив, Израиль).

По теме диссертации опубликовано 9 печатных работ, из них 6 – в журналах, рекомендованных ВАК РФ. Имеется 1 патент РФ, 2 заявки на изобретение.

### **Заключение**

Диссертация Левашова Ильи Андреевича на тему «Прогнозирование риска метастазирования увеальной меланомы на основе тонкоигольной аспирационной биопсии» является научно-квалификационной работой, в которой содержится новое решение актуальной задачи – разработка системы прогнозирования риска метастазирования увеальной меланомы на основе оптимизированной технологии тонкоигольной аспирационной биопсии, что имеет существенное значение для офтальмологов и онкологов.

По своей актуальности, новизне, научно-практической значимости диссертация Левашова И.А. на тему «Прогнозирование риска метастазирования увеальной меланомы на основе тонкоигольной аспирационной биопсии» соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук согласно пп. 9-14 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного



Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 № 842 (в ред. Постановлений Правительства РФ № 335 от 21.04.2016, от 01.10.2018 № 1168), а сам автор Левашов Илья Андреевич достоин присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.5 – офтальмология и 3.1.6 – онкология, лучевая терапия.

Отзыв обсужден на совместной научной конференции сотрудников кафедры офтальмологии и оптометрии, офтальмологического отделения, онкологического отделения хирургических методов лечения

Протокол № 3 от «14» июля 2023 г.

профессор кафедры офтальмологии и оптометрии  
доктор медицинских наук, профессор

Гришина Елена Евгеньевна



Руководитель онкологического отделения  
хирургических методов лечения  
доктор медицинских наук

Семенов Алексей Владимирович



Подпись профессора, д.м.н. Е.Е. Гришиной и д.м.н. А.В. Семенова  
ЗАВЕРЯЮ:

Ученый секретарь

ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского»

доктор медицинских наук, профессор



Н.Ф. Берестень

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области  
«Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф.  
Владимирского».

129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2.

Тел.: 8-495-681-55-85, e-mail: [moniki@monikiweb.ru](mailto:moniki@monikiweb.ru) [www.monikiweb.ru](http://www.monikiweb.ru)