

ОТЗЫВ

доктора медицинских наук, ведущего научного сотрудника
отделения онкологии и реконструктивно-пластической хирургии молочной железы
и кожи Московского научно-исследовательского онкологического института им.
П.А. Герцена - филиала Федерального государственного бюджетного учреждения
«Национальный медицинский исследовательский центр радиологии»

Министерства здравоохранения Российской Федерации

Сарибеяна Эрика Карловича

на диссертацию **Яргунина Сергея Анатольевича**

**«Персонализация хирургического лечения меланомы кожи на основе
биологических предикторов»,**

представленную к защите на соискание ученой степени

доктора медицинских наук по специальностям

3.1.6. Онкология, лучевая терапия. 3.1.16. Пластическая хирургия.

1. Актуальность избранной темы.

Актуальность диссертационной работы определяется непрерывным ростом заболеваемости и высокой смертностью от меланомы кожи во всем мире.

Диссертационная работа Яргунина С.А. посвящена перспективному направлению онкологии и пластической хирургии – увеличению выживаемости больных с меланомой кожи путем усовершенствования особенностей хирургических методов лечения заболевания в том числе с применением пластических методик замещения дефектов тканей.

2. Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.

В современных руководствах по лечению меланомы не определено значение формы и величины разрезов при удалении меланомы и пластических методов при закрытии операционной раны. Способы иссечения и варианты закрытия дефектов остаются на усмотрение хирургов-онкологов на местах.

Актуальной остается проблема длительной лимфореи и местных осложнений после регионарных лимфодиссекций.

В руководствах по лечению меланомы перечислены диагностически значимые критерии для формирования правильного диагноза, но алгоритмы описания отсутствуют.

Необходимыми являются и прогностические модели, которые могли бы указывать на категории больных, подлежащих обязательному лечению и наоборот, группы пациентов, которым не требуется профилактическая терапия.

В связи с изложенным, являются обоснованными поставленные диссертантом задачи усовершенствовать и стандартизировать методику пробоподготовки удаленного операционного материала с разработкой панели предикторов прогноза выживаемости пациентов с меланомой кожи и применить разработанные усовершенствованные методики хирургического лечения с реконструктивно-пластическим компонентом первичной и метастатической меланомы кожи в рандомизированных групп-

пах, разработать прогностические алгоритмы выживаемости больных для индивидуализации их лечения и наблюдения.

3. Достоверность и новизна исследования, полученных результатов.

Научная новизна диссертационной работы Яргунина Сергея Анатольевича на тему «Персонализация хирургического лечения меланомы кожи на основе биологических предикторов» не вызывает сомнений.

Показаны особенности хирургических вмешательств с широким иссечением и пластикой, влияющие на выживаемость пациентов. Установлено влияние таких факторов, как форма разреза при иссечении опухоли с пластическим замещением дефекта тканей при различных локализациях первичной опухоли. «Разноплечий» эллипсоидный разрез при удалении меланомы кожи конечностей защищен патентом (патент № 2828955). Автор показывает умение использовать различные пластические приемы для закрытия дефектов тканей на различных участках тела человека дифференцированно.

Методики особенностей послеоперационного ведения пациентов после подмышечной лимфаденэктомии (защищена патентом на изобретение № 2719915), паховой и пахово-бедренной лимфаденэктомии (защищена патентом на изобретение № 2827292), имели преимущество перед классическим ведением больных в сроках окончания послеоперационной лимфореи и стационарного пребывания, что очень важно.

Панель пробоподготовки, которая имеется в чек-листе описания операционного материала, помогает до основного этапа операции выявить биологический профиль опухоли, и, исходя из особенностей – предложить тот или иной объем вмешательства, а также используя чек-лист - улучшить качество отчетов врачей-патологов.

Модель и предложенная формула определения агрессивности опухолевого процесса при меланоме кожи, оригинальна, позволяет рассчитать степень агрессивности процесса, была связана с продолжительностью жизни больных. Это может выявить потенциально нуждающихся в особом режиме наблюдения и лечения пациентов (получен патент на изобретение № 2754100).

4. Значимость для науки и практики полученных автором результатов.

Диссертационная работа позволяет по-новому оценить биологические свойства меланомы кожи, которые ранее (такие, как уровень PD-L1, наличие или отсутствие *BRAF*-мутации) использовались как предикторы назначения и ответа на лекарственную терапию. Также, такой маркер, как лимфоидная инфильтрация опухоли оказалось возможным использовать в выборе объема хирургического иссечения опухоли, что позволило улучшить выживаемость пациентов с данной патологией. К тому же, эти маркеры возможно исследовать в рутинной практике, что делает доступным использование результатов работы в профильных онкологических учреждениях.

Обширные дефекты тканей свободно замещаются с помощью реконструктивно-пластических методик, ускоряя реабилитацию больных.

Оригинальные методики оперативных приемов и способов ведения пациентов после региональных лимфодиссекций достаточно просты в использовании и могут применяться в онкологических хирургических отделениях.

Унифицированный лист пробоподготовки позволяет врачам-хирургам назначать, а врачам-патологам (с учетом их сегодняшней загруженности) не пропустить диагностически значимые факторы исследования меланомы.

Использование расчета степени агрессивности опухоли позволит более пристально оценить неблагоприятные факторы пациентов, которым по клиническим рекомендациям назначается только динамический контроль. Возможно, для этой категории больных в будущем будут разработаны специальные алгоритмы обследования и, возможно, адъювантного лечения.

5. Соответствие диссертации паспорту специальности.

Диссертация полностью соответствует паспорту научной специальности 3.1.6 - Онкология, лучевая терапия (группа научных специальностей – клиническая медицина) по пунктам 2, 4, 10 и 3.1.16 - Пластическая хирургия (группа научных специальностей клиническая медицина) по пунктам 1, 4, 6 и 15.

6. Полнота освещения результатов диссертации в печати. Количество публикаций в журналах из Перечня ВАК РФ и индексируемых в международных базах данных.

Диссертантом по теме работы опубликовано всего 42 печатные работы, из которых 14 в журналах, включенных в Список рецензируемых научных публикаций или содержащихся в международных базах рефератов и системах цитирования, рекомендованных ВАК при Министерстве образования и науки России для публикации основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, доктора наук и аналогичных публикаций, в журнале, реферируемом в Scopus - 3, в том числе 4 патента на изобретение, свидетельство на регистрацию базы данных - 2, иных публикаций 14, материалов Российских и международных конференций - 5. Таким образом, диссертация, ее положения достаточно полно отражены в печати.

7. Структура и содержание диссертации.

Диссертационная работа написана традиционно, содержит 5 глав, заключение, выводы, практические рекомендации и список литературы. Изложена на 340 страницах машинописи, наглядно иллюстрирована 65 таблицами и 130 рисунками, 1 формулой, 12 клиническими наблюдениями. Указатель использованной литературы включает 307 библиографических источника, в том числе 62 отечественных и 245 зарубежных публикаций.

Глава I. Обзор литературы.

В главе подробно отражены современные данные, касающиеся вопросов диагностики и лечения первичной меланомы кожи.

Глава II. «Материалы и методы исследования».

Диссертационная работа выполнена на основе достаточного анализа клинического материала, полученного с использованием современных методов диагностики и оценки у 337 больных с первичной меланомой кожи.

Глава содержит подробную информацию о сформированных группах больных, их клиническом состоянии и характере выполненных исследований. Пациенты были разделены на две группы: основную – 182 пациента, у которых операция удаления опухоли заканчивалась пластикой дефекта тканей и контрольную группу - 155 пациентов, у которых после удаления опухоли пластика дефекта тканей не производилась. Оценивались факты негативной динамики процесса, выживаемость без прогрессирования и скорректированная общая выживаемость, оцениваемые через 12, 36 и 60 месяцев после оперативного лечения. Приведены критерии включения и исключения больных, конкретизируются данные по используемым методам лечения. Используемые в работе методы клинических и инструментальных исследований являются современными и соответствуют поставленным задачам для достижения цели работы. Их информативность и прогностическая значимость не вызывает сомнения. Обработка клинического материала осуществлена с использованием современных статистических программ на высоком уровне.

В главе III посвящена описанию панели пробоподготовки, на основании которой производилась та или иная техника удаления опухоли и закрытие операционного дефекта тканей. Подробно описана техника хирургического лечения, варианты иссечения первичной меланомы кожи и способы пластического замещения образующихся после удаления опухолей дефектов с приведенными особенностями на различных участках тела человека с клиническими примерами из собственной практики, что показывает владение автором методами пластической хирургии. Показаны методики особенностей послеоперационного ведения пациентов после подмышечных лимфаденэктомий и особенности ушивания раны после паховых и паховобедренных лимфодиссекций, позволяющих сократить время послеоперационной лимфореи и время стационарного пребывания пациентов.

Глава IV представлена непосредственными и отдаленными результатами собственных исследований диссертанта с применением пластических способов замещения дефектов тканей после иссечения первичной меланомы кожи, использованием округлых и эллипсовидных разрезов с последующим пластическим замещением дефектов в хирургическом лечении первичной меланомы кожи различных первичных локализаций в сравнении с пациентами, у которых опухоль удалялась с помощью стандартных разрезов и линейного ушивания дефекта тканей. Показано увеличение выживаемости без прогрессирования и скорректированной общей выживаемости в группах у пациентов с пластикой в зависимости от стадии заболевания.

Глава V посвящена панели предикторов, которые влияли на выживаемость больных с начальными стадиями меланомы кожи в зависимости от объема хирургического вмешательства с реконструктивно-пластическим компонентом. Выявлены такие предикторы, как уровень лимфоидной инфильтрации, PDL1, наличие мутации *BRAF* в опухоли. Показано, что широкое иссечение с пластическими методами замещения дефектов тканей увеличивали выживаемость у пациентов с начальными стадиями болезни с высокой лимфоидной инфильтрацией, низким уровнем PDL1,

наличием положительной мутации *BRAF* в опухоли. Также показаны собственные исследования ТАМ-клеток опухолевого микроокружения, показывающие различное маркерное накопление и распределение этих клеток у пациентов с разным прогнозом.

Определение степени агрессивности опухолевого процесса, предложенный диссертантом статистически доказывало высокую степень его информативности для определения предсказания продолжительности жизни больного и персонализации его лечения и наблюдения.

8. Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Автореферат составлен по классическому образцу, содержит 49 стр, полностью отражает основные положения диссертации, является кратким его содержанием.

9. Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации.

Диссертация изложена литературным языком, наглядно иллюстрирована. Материал диссертации получен и проанализирован лично диссертантом. Импонирует наличие собственных клинических примеров. Выводы и практические рекомендации соответствуют поставленным цели и задачам исследования и полностью формируются из представленного материала диссертации.

Недостатки по содержанию и оформлению диссертации: имеется несколько стилистических неточностей, технических погрешностей, орфографических ошибок, и др., что не уменьшает достоинства диссертационной работы. Принципиальных замечаний по работе нет.

Заключение.

Диссертационная работа Яргунина С.А. на тему: «Персонализация хирургического лечения меланомы кожи на основе биологических предикторов» на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям: 3.1.6. Онкология, лучевая терапия. 3.1.16. Пластическая хирургия, является законченной научной квалификационной работой, которая способствует решению актуальной научно-практической проблемы хирургического лечения первичной меланомы кожи с использованием панели пробоподготовки с предикторами выживаемости для различного объема удаления опухоли с реконструктивно-пластическим компонентом, типов разрезов при локализациях первичной опухоли на различных участках тела человека, что повышает выживаемость без прогрессирования и скорректированную общую выживаемость больных, способов ведения пациентов после регионарных лимфодиссекций с целью снижения лимфореи и уменьшению сроков госпитализации больных; чек-листов описания гистологического материала для улучшения качества отчетов патологоанатомов; определения агрессивности опухолевого процесса с целью индивидуализации лечения, что соответствует требованиям п.15 Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Москов-

ский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом ректора № 0692/Р от 06.06.2022 года (с изменениями, утвержденными: приказом №1179/Р от 29.08.2023г., приказом №0787/Р от 24.05.2024г.), предъявляемым к докторским диссертациям, а ее автор Яргуниин Сергей Анатольевич заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальностям: 3.1.6. Онкология, лучевая терапия. 3.1.16. Пластическая хирургия.

Официальный оппонент,
доктор медицинских наук,
ведущий научный сотрудник
отделения онкологии и реконструктивно-пластической
хирургии молочной железы и кожи
Московского научно-исследовательского
онкологического института
им. П.А. Герцена - филиала
Федерального государственного
бюджетного учреждения
«Национальный медицинский исследовательский
центр радиологии»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации

Сарибекян Эрик Карлович



подпись

согласен на сбор, обработку, хранение и передачу моих персональных данных

Подпись доктора медицинских наук, Сарибекяна Э.К. «заверяю»,
Ученый секретарь МНИОИ им.П.А.Герцена-филиал ФГБУ
«НМИЦР радиологии» Минздрава России, к.б.н.Жарова Е.П.

МП

Дата: 31 март 2025



почтовый адрес: Москва, 2-й Боткинский проезд, 3
телефон служебный: 84959457120
адрес электронной почты mammolog3@yandex.ru
Web-сайт: new.nmicr.ru