

«УТВЕРЖДАЮ»

Генеральный директор
ФГБУ «НМИЦ онкологии»
Минздрава России

д.м.н., профессор, академик РАН



О.И. Кит

« 14 » марта 2025г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической значимости диссертационной работы Яргунина Сергея Анатольевича на тему «Персонализация хирургического лечения меланомы кожи на основе биологических предикторов», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.6. Онкология, лучевая терапия, 3.1.16. Пластическая хирургия

Актуальность темы выполненной работы

Работа С.А. Яргунина посвящена актуальной проблеме онкологии. По данным Всемирной организации здравоохранения на начало 2020 года, во всем мире ежегодно диагностируется около 132 000 новых случаев меланомы. По данным НМИЦ онкологии им. Блохина, меланома в России обнаруживается в семи случаях на каждые 100 тыс. человек, и этот показатель имеет тенденцию к увеличению. Заболеваемость меланомой в России по состоянию на начало 2020 года находится на показателе от пяти до семи человек на 100 тыс. населения. В ряде стран Западного мира этот показатель в два-три раза больше.

Связь работы с планом соответствующих отраслей науки и народного хозяйства

Несмотря на значительные успехи, достигнутые в лечении и реабилитации пациентов с этим заболеванием, тем не менее, вопрос лечения меланомы кожи полностью не решен в настоящее время. Особое место в решении этого вопроса занимает изучение биологических свойств опухоли, определяющих её агрессивное течение уже в начальных стадиях заболевания и определяющих особенности оперативного и лекарственного лечения.

Надо отметить, меланома кожи – это одна из наименее изученных опухолей. Говоря об её индивидуальных свойствах, мы оцениваем: стадию, лимфоидную инфильтрацию, наличие опухолевых мутаций и др. Все эти признаки опухоли позволяют нам адекватно оценить её злокачественный потенциал, принять правильное и своевременное решение о необходимости применения комплексного подхода в лечении.

Новизна исследования и полученных результатов

Научная новизна исследования связана с тем, что диссертантом впервые разработана панель предикторов прогноза выживаемости пациентов с первичной меланомой кожи, которая использована в чек-листах пробоподготовки. Применение чек-листов пробоподготовки гистологического материала влияло на качество отчетов патологоанатомов при описании гистологического материала после операций при меланоме кожи.

Установлены факторы качества хирургического вмешательства, влияющие на выживаемость пациентов, такие как форма разреза при иссечении опухоли и пластическое замещение дефекта тканей. Один из разрезов при удалении меланомы кожи конечностей запатентован (патент № 2828955).

Впервые показаны возможности метода компрессии подмышечным валиком на послеоперационное ложе после подмышечных лимфодиссекций, влияющего на сроки послеоперационной лимфореи и стационарное лечение

пациентов, новизна метода подтверждена патеном на изобретение (патент № 2719915). Также впервые применены хирургические приемы ушивания раны после пахово-бедренных лимфодиссекций, которые влияющего на сроки послеоперационной лимфореи и стационарное лечение пациентов, новизна метода подтверждена патеном на изобретение (патент № 2827292).

Впервые описан способ прогнозирования течения опухолевого процесса при меланоме кожи, при котором можно с высокой точностью определять степень агрессивности опухолевого процесса, продолжительность жизни пациентов, а также выявлять группы пациентов с вероятным неблагоприятным течением процесса для персонализации их лечения; новизна метода подтверждена патентом на изобретение (патент № 2754100).

Практическое значение работы связано с тем, что разработанная методика разрезов и пластических замещений дефектов тканей в зависимости от первичной локализации опухоли, уровня лимфоидной инфильтрации, PDL1, наличия мутации *BRAF* позволит персонифицировать хирургическое лечение у больных с первичной меланомой кожи начальных стадий, снизить вероятность возникновения негативной динамики и повысить их выживаемость без прогрессирования и общую скорректированную выживаемость.

У пациентов с меланомой кожи после регионарных лимфодиссекций по поводу метастатического поражения регионарных лимфоузлов позволит сократить сроки значимой лимфореи первичной меланомы кожи, сократив время пребывания на стационарной койке с соответствующим медико-экономическим эффектом. Введение чек-листа прободготовки описания операционного материала позволит увеличить качество отчетов патологоанатомов с целью правильного формирования диагноза для определения дальнейшей тактики лечения, а также унифицировать отчетность.

Создание прогностической модели позволяет оценить степень агрессивности опухолевого процесса, предположить выживаемость больных,

выделить группы риска больных с высокой вероятностью прогрессирования с целью персонализации их дальнейшего наблюдения и лечения.

Выполнена систематизация базы данных пациентов с меланомой кожи для проведения патогистологических и молекулярно-генетических исследований с получением Свидетельств о государственной регистрации базы данных № 2021622349, 2024623243.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Результаты исследования внедрены в практику работы онкологического отделения хирургических методов лечения УКБ №1 ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), отделения хирургии опухолей кожи, костей и мягких тканей Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Клинического онкологического диспансера №1» МЗ Краснодарского края, г. Краснодара, а также в учебный процесс кафедры онкологии и пластической хирургии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), кафедры онкологии и пластической хирургии Академии постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА.

Основные положения работы Материалы диссертации докладывались и обсуждались на Международном комитете GMTF Экспертного совета России по меланоме (Москва, 2010); научно-практической конференции «Достижения онкологической службы Краснодарского края» (Краснодар, 2012), Российский экспертный совет по меланоме Международного комитета GMTF (Москва, 2014); на XIX Российском онкологическом конгрессе (Москва, 2015), на XX Российском онкологическом конгрессе (Москва, 2016), Российском экспертном совете по меланоме Международного комитета GMTF (Москва, 2016); научно-практической школе «Спорные вопросы диагностики и лечения меланомы» (Краснодар, 2017), на научно-практической конференции «Вопросы диагностики и лечения меланомы и опухолей кожи» (Москва, 2017), научно-практической конференции «Практические аспекты диагностики и лечения

меланомы кожи» (Барнаул, 2017), научно-образовательной школе «Melanoma Preceptorship Meeting» (Essen, Germany), научно-практической школе «Практические аспекты диагностики и лечения меланомы кожи» (Краснодар, 2018), межрегиональной научно-практической конференции «Избранные вопросы диагностики и лечения злокачественных новообразований» (Краснодар, 2018), на всероссийской научно-практической конференции «Здоровье нации в XXI веке» (Краснодар, 2020), на круглом столе «трудный случай в лечении меланомы кожи» (Ейск, 2020); научно-образовательной школе «Russian Melanoma Preceptorship Meeting virtual» (Essen, Germany, 2021); краевой школе по дерматоонкологии «Меланома кожи» (Краснодар, 2021), Российском экспертном совете по меланоме Международного комитета GMTF (Москва, 2021); ежегодной конференции с международным участием ассоциации специалистов по проблемам меланомы «Меланома и опухоли кожи» (Санкт-Петербург, 2021), Краевой научно-практической конференции «Избранные вопросы онкологии» (Краснодар, 2021); Всероссийском осеннем онкологическом онлайн-марафоне 2021 (Москва, 2021); Всероссийской школе по меланоме кожи «Меланома- Про» (Москва, 2022); Ежегодной конференции ассоциации специалистов по проблемам меланомы «Меланома – Про» (Сочи, 2023); XII съезде онкологов России (Самара, 2023). Ежегодном форуме онкологов Южного федерального округа (Сочи, 2023); на Всероссийской научно-практической школе с международным участием «Меланома - Про» «Современные стандарты диагностики и лечения меланомы и опухолей кожи» (Москва, 2023); на Ежегодной конференции ассоциации специалистов по проблемам меланомы «Меланома и опухоли кожи 2024» (Санкт-Петербург, 2024).

Апробация диссертации состоялась на совместном заседании кафедры онкологии и пластической хирургии Академии постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА России и кафедры онкологии, радиотерапии и

реконструктивной хирургии Института клинической медицины им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) «30» сентября 2024 года. Протокол № 10/2024 от 15.10.2024 года. Диссертация рекомендована к защите.

Личный вклад автора

Диссертационная работа выполнена в Федеральном научно-клиническом центре специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий ФМБА России г. Москвы на материале государственного учреждения здравоохранения «Клинический онкологический диспансер №1» Департамента здравоохранения Краснодарского края (г. Краснодар).

Использование современных методов и достаточный объем проведенных автором исследований, тщательный статистический анализ результатов исследования позволяют не сомневаться в достоверности полученных данных. Положения, выдвигаемые на защиту, доказаны имеющимися результатами работы, выводы аргументированы, практические рекомендации обоснованы.

Рекомендации по использованию результатов работы и выводов диссертации

Данные научные исследования С.А. Яргунина открывают новые перспективы улучшения результатов лечения первичной меланомы кожи, которые связаны с персонализацией хирургического лечения в зависимости от биологических свойств опухоли, выявленных в процессе пробоподготовки, локализации первичной опухоли, профилактике ранних и поздних хирургических осложнений с применением способа послеоперационного ведения пациентов после подмышечных лимфодиссекций. Улучшение отчетности патологоанатомов с применением чек-листов описания операционного материала. Определение групп пациентов с неблагоприятным прогнозом заболевания для последующего индивидуального лечения.

результаты работы позволяют рекомендовать их к использованию в онкологических отделениях соответствующего профиля.

Количество печатных работ, в т.ч. в изданиях, входящих в Перечень Университета/Перечень ВАК при Минобрнауки России

Основные положения диссертации опубликованы в 42 печатных работах, 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; иных публикаций - 14; 4 патента на изобретение, 2 свидетельства на регистрацию базы данных; материалов российских и международных конференций - 5.

Диссертационная работа написана традиционно, содержит введение, 5 глав, заключение, выводы, практические рекомендации и список литературы.

Глава I. Обзор литературы.

В ней подробно отражены современные данные, касающиеся вопросов диагностики и лечения первичной и метастатической меланомы кожи, структура обзора литературы отражает последовательность изложения материала в диссертации.

Глава II. «Материалы и методы исследования».

Диссертационная работа выполнена на основе анализа обширного клинического материала, полученного при использовании современных методов диагностики и всесторонней оценки у 337 первичных больных с меланомой кожи.

Глава содержит подробную информацию о сформированных группах больных, их клиническом состоянии и характере выполненных исследований. Приведены критерии включения и исключения больных, конкретизируются

данные по используемым методам лечения. Обоснована необходимость контрольной группы. Используемые в работе методы клинических и инструментальных исследований являются современными и подходят для решения поставленных задач и достижения цели работы. Их информативность и прогностическая значимость не вызывает сомнения. Обработка большого клинического материала осуществлена на высоком уровне с использованием современных статистических программ.

В главе III представлены доказательства диагностического значения разработанного чек-листа пробоподготовки (для дальнейшего изучения и аналитических выводов материала первичной и метастатической меланомы кожи), на основании которого формировался окончательный диагноз.

В главе описываются методики хирургического лечения пациентов с первичной меланомой кожи относительно разных участков тела человека. Показана техника разрезов и способов пластических замещений после удаления меланомы кожи в зависимости от первичной локализации. Подробно показана методика особенностей вмешательства и послеоперационного ведения пациентов после регионарных лимфодиссекций, позволяющих сократить обильную лимфорею и сроки госпитализации пациентов с соответствующими медико-социальным и экономическим эффектами.

Глава IV. В главе представлены непосредственные и отдаленные результаты применения округлых и эллипсоидных разрезов с последующим пластическим замещением дефектов в хирургическом лечении первичной меланомы кожи различных первичных локализаций в сравнении с пациентами, у которых опухоль иссекалась стандартными разрезами и линейным ушиванием раны. Показано увеличение безрецидивной и специальной меланомозависимой общей выживаемости в группах у пациентов с широким удалением опухоли и пластикой в зависимости от стадии заболевания.

В главе V показаны результаты анализа биологических параметров меланомы кожи и выживаемость пациентов в зависимости от объема иссечения опухоли и применения пластического компонента для замещения дефектов тканей. Выявлено, что широкое иссечение первичной меланомы кожи с пластическими методами замещения дефекта у определенной категории пациентов (с высокой лимфоидной инфильтрацией, низким уровнем PD-L1, положительной мутацией *BRAF*) увеличивают выживаемость у пациентов.

Показана оригинальная методика расчета степени агрессивности опухолевого процесса, которая может применяться для выявления групп пациентов с неблагоприятным прогнозом для их дальнейшего пристального наблюдения и персонализированного лечения.

Таким образом, автор персонифицирует хирургическое лечение первичной меланомы кожи у данной категории пациентов.

Выводы отражают цели и поставленные задачи исследования.

Заключение объемное, но воспринимается легко на фоне резюме, которыми завершалась каждая глава.

Практические рекомендации позволяют оценить объем проведенных исследований и степень реального применения в науке и практике. Методики, предлагаемые и описываемые автором, имеют реальную перспективу внедрения.

Список сокращения понятен. Приложения содержат Патенты и Свидетельства о регистрации баз данных, что соответствует классической структуре работы.

Автореферат полностью отражает основные положения диссертации. Диссертация изложена литературным языком, наглядно иллюстрирована собственными клиническими наблюдениями диссертанта. Печатные работы достаточно полно отражают суть диссертации, которую можно считать завершенной.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Работа изложена по классическому образцу, состоит из введения, целей, задач, литературного обзора, материала и методов исследования, последующих глав собственных исследований с заключением, выводами и практическими рекомендациями. В конце каждой имеется резюме, что облегчает восприятия материала.

Пациенты были разделены на две группы: основную – 182 пациента, у которых операция удаления опухоли заканчивалась пластикой дефекта тканей и группу сравнения - 155 пациентов, у которых после удаления опухоли пластика дефекта тканей не производилась, а выполнялось простое ушивание дефекта.

Использовались известные критерии вариационной статистики, материал обрабатывался на персональном компьютере с использованием программ Microsoft Office. Создана компьютерная база данных о 337 пациентах с меланомой кожи, находящихся под наблюдением с 2009 года. Статистическое описание характеристик осуществлялось путем расчета медианы (Me), квартильного интервала (Q25% - Q75%), минимального и максимального значений (Min - Max). Критерий хи-квадрат, точный критерий Фишера, Z-тест и двойной Z-тест, тест Мак – Немара, непараметрический критерий Манна-Уитни, t-критерий Стьюдента, Колмогорова-Смирнова, Каплана-Мейера и критерий логарифмического ранга использовались для одномерного анализа и регрессии Кокса для многомерного анализа выживаемости. Статистические расчеты проводились с использованием пакетов IBM MedCalc 12.5 и SPSS Statistics 24.0 (IBM Corporation, Армонк, Нью-Йорк, США). Статистически значимыми принимались различия при $p < 0,050$.

Оценивались факты негативной динамики процесса, выживаемость без прогрессирования и скорректированная общая выживаемость, оцениваемые через 12, 36 и 60 месяцев после оперативного лечения.

Этого достаточно для получения объективной информации при решении поставленных задач. Применяемые автором методы современны, информативны и соответствуют цели и задачам исследования.

В работе имеются стилистические, орфографические ошибки, что не снижает ее ценности. Принципиальных замечаний по диссертации нет.

Рекомендации по использованию материалов диссертации в учебных целях

Материалы работы могут быть использованы в учебных материалах кафедр онкологии при первичной подготовке и переподготовке врачей-онкологов с целью расширения знаний о проблеме диагностики и хирургического лечения меланомы кожи.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ:

Таким образом, диссертационная работа Яргунина Сергея Анатольевича на тему: «Персонализация хирургического лечения меланомы кожи на основе биологических предикторов» на соискание ученой степени доктора медицинских наук является самостоятельным законченным квалификационным научным трудом, содержащим ценный вклад в решение актуальной научной проблемы: повышение эффективности лечения первичной меланомы кожи на основе индивидуализации хирургического лечения, особенностей послеоперационного ведения пациентов после подмышечных, паховых/пахово-бедренных лимфодиссекций, применения чек-листа пробоподготовки операционного материала, и факторов прогноза этой формы злокачественных новообразований.

По актуальности, степени научной новизны, теоретической и практической значимости, диссертационная работа соответствует требованиям п. 15 Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский 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 С.А. Яргуниин заслуживает присуждения ему ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.6. Онкология, лучевая терапия, 3.1.16. Пластическая хирургия.

Отзыв обсуждён и одобрен на заседании отделения опухолей головы и шеи и отделения реконструктивно-пластической хирургии и онкологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, протокол № 1 от «13» марта 2025 г.

Заведующий отделением опухолей головы и шеи
ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России
доктор медицинских наук, доцент



Марина Александровна Енгибарян

Заведующий отделением реконструктивно-пластической
хирургии и онкологии
ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России
доктор медицинских наук, профессор


Виктория Вадимовна Позднякова

Подпись д.м.н., доц. М.А. Енгибарян и д.м.н., проф. В.В. Поздняковой
«заверяю»:

Ученый секретарь
ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России
доктор биологических наук, профессор


Елена Алексеевна Дженкова

Контактная информация:

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации
(ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России); 344037, г. Ростов-на-Дону, 14-я линия, 63; тел.: +7 (863) 200-10-00, 8-863-300-02-00, e-mail: onko-sekretar@mail.ru, www.mnloi.ru