

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора, ведущего научного сотрудника государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Московский многопрофильный научно-клинический центр С.П. Боткина» Департамента здравоохранения города Москвы Титова Константина Сергеевича на диссертацию Яргунина Сергея Анатольевича на тему: «Персонализация хирургического лечения меланомы кожи на основе биологических предикторов», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям: 3.1.6. Онкология, лучевая терапия; 3.1.16 Пластическая хирургия.

Актуальность темы выполненной работы

Меланома кожи является одной из самых агрессивных форм злокачественных опухолей и ответственна за 70-80% смертей в группе онкодерматологических заболеваний. Заболеваемость меланомой кожи постоянно и ежегодно растет, примерно на 3-4%. Меланома кожи обладает высоким потенциалом к лимфогенному и гематогенному метастазированию, биологические особенности этого феномена в настоящее время активно изучаются зарубежными и российскими специалистами в области экспериментальной и клинической онкологии. Но несмотря на максимально радикальную направленность хирургического лечения пациентов с меланомой кожи, частота ее локального и локорегионарного рецидива остаётся непредсказуемой. Также в последние годы в онкологии уделяется повышенное внимание изучению влияния на прогноз наличия в опухоли драйверных мутаций, иммунологических маркеров, а также воспалительного и иммунного компонентов опухолевого микроокружения. Влияние данной биологической особенности первичной опухоли при меланоме кожи до сих пор остается дискуссионной и не до конца изученной проблемой. Все вышеизложенное и обуславливает несомненную актуальность и своевременность данного диссертационного исследования.

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

Высокие показатели заболеваемости и смертности пациентов от меланомы кожи диктуют необходимость поиска новых методов повышающих эффективность лечения, снижение их осложнений и приводящих к увеличению выживаемости пациентов. В современных научных работах по хирургическому лечению меланомы кожи в основном указывается размер отступа от края первичной опухоли, но не уделяется внимания значению индивидуального объема удаляемых тканей, влиянию пластических методов закрытия дефектов тканей в контексте биологических особенностей меланомы у конкретного

пациента. Также остаются нерешенными вопросы о вариантах разрезов, расстояния от видимого края опухоли для повышения радикализма и абластики, что в свою очередь приводит к необходимости применения реконструктивно-пластического компонента для надежного закрытия дефекта с минимумом осложнений. Не решена проблема длительной лимфореи после регионарных диссекций по поводу метастатического поражения лимфоузлов.

Следует признать, что на сегодняшний день в современной онкохирургии первичной меланомы кожи мало разработан персонализированный прогностический и лечебный подход и недостаточно более точных факторов прогрессии опухоли.

Таким образом, поставленные диссертантом задачи являются обоснованными. Решение их проходят через всю диссертацию, а выводы и практические рекомендации соответствуют поставленной цели исследования.

Достоверность, новизна исследования и полученных результатов

Достоверность полученных данных не вызывает сомнения, поскольку она основана на большом материале, группы сравнимы по основным параметрам, а результаты подтверждены с помощью современных методов статистической обработки. Диссертационная работа имеет научную новизну. Основные разделы и положения защищены патентами Российской Федерации, базы данных также имеют регистрационные свидетельства. Имеется достаточное количество печатных работ в рецензируемых журналах ВАК и Scopus.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Результаты работы, представленные автором имеют, несомненно высокую научно-практическую значимость, имеют интерес для практического применения в онкологической практике при лечении локализованной и местно-распространенной меланомы кожи. Научная значимость диссертационной работы заключается в новом взгляде на значение биологических особенностей меланомы кожи не только как маркеров выбора лекарственной терапии, но и для выбора объема ее хирургического лечения. Это позволяет персонализировать объем хирургического лечения у пациентов с первичной меланомой кожи на основе выявленных при биопсии предикторов, таких как: лимфоидная инфильтрация опухоли, уровень PD-L1, наличие или отсутствие *BRAF*-мутации. Обоснованы методики более широких разрезов с реконструктивно-пластическим компонентом для закрытия дефектов тканей после удаления первичной меланомы кожи. Предложены оригинальные хирургические методики для профилактики частого осложнения регионарных лимфодиссекций - послеоперационной лимфореи. Разработанный чек-лист биопсийного материала позволяет врачам-патологоанатомам описывать все необходимые критерии для установления окончательного диагноза, использование расчета степени биологической агрессивности опухоли – все эти моменты в совокупности позволяют выявить более индивидуальные группы риска пациентов. Использование данных методик позволяет персонализировать лечение больных с локализованной и местно-распространенной МК.

Соответствие диссертации паспорту специальности

Диссертация соответствует паспорту научных специальностей 3.1.6. Онкология, лучевая терапия (по пунктам 2, 4, 10) и 3.1.16. Пластическая хирургия (по пунктам 1, 4, 6 и 15).

Полнота освещения результатов диссертации в печати

Основные положения диссертации достаточно полно освещены в печати, что соответствует правилам Диссертационных советов Сеченовского Университета. По теме диссертационной работы опубликованы 42 печатные работы, из которых: 14 в журналах, рекомендованных ВАК при Минобрнауке России для публикации основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени доктора наук и аналогичных публикаций; 3 - в журнале, реферируемом в Scopus, в том числе 4 патента на изобретение, 2 свидетельства на регистрацию базы данных, а также 14 иных публикаций, 5 материалов Российских и международных конференций.

Краткая характеристика структуры и содержания диссертации

Диссертационная работа Яргунина Сергея Анатольевича построена в по традиционному плану, изложена на 340 страницах машинописного текста и состоит из введения, 5 глав: обзора литературы, материалов и методов исследования, 3 глав с результатами собственных исследований, выводов, практических рекомендаций, списка использованной литературы и приложений. Работа проиллюстрирована 65 таблицами и 130 рисунками, 1 формулой, 12 клиническими наблюдениями. Указатель использованной литературы включает 307 библиографических источников, в том числе 62 отечественных и 245 зарубежных публикаций. Во введении автор обосновывает актуальность работы, ее цели и задачи, описывает научную новизну.

Цель исследования сформулирована лаконично и емко. Исходя из поставленной цели сформулированы 5 задач, практическая и теоретическая значимости, которые подтверждены патентами, полученными автором. Работа построена на анализе результатов лечения 337 пациентов с меланомой кожи I-II-III стадий. **Главе I «Обзор литературы»** изложена на 31 странице и содержит 5 подглав, каждая из которых переходит в логичные заключения. При написании данной главы видно, что автором проведен подробный анализ многочисленных, в основном, зарубежных литературных источников по современному состоянию проблемы радикального хирургического лечения и индивидуального прогнозирования течения первичной меланомы кожи. Обзор литературы информативный, написан хорошим литературным языком. Замечаний по данной главе нет. В **главе II «Материалы и методы»** подробно представлена клиническая характеристика пациентов, современные методы их исследования и современный статистический анализ. Группы сопоставимы по полу и возрасту, наличию сопутствующих заболеваний, стадии опухолевого

процесса, локализации первичной опухоли, ее гистологической структуры, лимфоидной инфильтрации, наличие в опухоли мутации в гене *BRAF* (*p.V600E/K*), уровню экспрессии PD-L1, содержанию макрофагов в опухоли и видам хирургических вмешательств. **Глава III** посвящена применяемым автором методикам хирургического лечения первичной и местно-распространенной меланомы кожи, иллюстрированная собственным клиническим материалом. В ней приводится преимущество использования алгоритмов описания биоптата опухоли (первичного образца, подготовленного для дальнейших аналитических исследований) в виде предложенного чек-листа операционного материала, что, естественно, повышает качество патологоанатомических ответов. Автор приводит подробную характеристику предложенных видов хирургических вмешательств при меланоме кожи для разных локализаций. У пациентов в основной группе автор показывает более широкое иссечение (нежели по стандарту) первичной меланомы кожи до 3,0 см в минимальном отступе от края опухоли при «толстых» меланомах свыше 2 мм толщиной и до 2,0 см при толщине до 2 мм опухоли по Бреслоу, что на 1,0 см превышает рекомендованные отступы в клинических рекомендациях по лечению меланомы кожи. Широкие иссечения опухоли приводили к обширным дефектам кожи и их пластическим замещениям, но предотвращали натяжение кожи и приводили к уменьшению зоны ишемии в ране. Представлены собственные клинические примеры по локализациям на туловище и конечностях, несущие демонстративный характер и указывают на владение автора пластическими приемами в онкохирургии. Также в этой главе автором описаны и изучены способы уменьшения лимфореи после радикальных регионарных лимфодиссекций. Представлен способ использования гидровалика для уменьшения лимфореи после аксиллярной подмышечной лимфодиссекции. Данный подход способствовал уменьшению койко-дней на 5 дней по сравнению с пациентами, которым не проводили компрессию гидроваликом. Данный эффективный авторский способ защищен патентом РФ. При радикальной паховой лимфодиссекции – использовался способ точечных швов, что способствовало уменьшению стационарного срока на 7 койко-дней. Также он защищен патентом РФ. В **главе IV** показана выживаемость пациентов с первичной меланомой кожи в зависимости от первичной стадии процесса, локализации первичной опухоли, варианта клинического течения заболевания, особенностей метастазирования и объема хирургического лечения. Приведен тщательный статистический анализ развития динамики заболевания после хирургического лечения в зависимости от выполненных разрезов и локализации процесса. Установлено, что оптимальным является иссечение меланомы кожи на туловище округлым равноудаленным разрезом с реконструкцией дефекта тканей. На конечностях, соответственно – эллипсоидный с увеличенным в 2-2,5 раза отступом в проксимальном направлении с реконструктивно-пластическим компонентом.

Глава V посвящена изучению влияния особенностей микроокружения опухоли на выживаемость пациентов с меланомой кожи, в зависимости от способа хирургического лечения, т.е. удаление с очень широким иссечением, с

пластикой местными тканями или без нее. Глава содержит анализ выживаемости без прогрессирования и скорректированной общей выживаемости в зависимости от типа меланомы кожи, лимфоидной инфильтрации опухоли, зависимости от PD-L1 и наличия мутации *BRAF*. В главе представлен большой и тщательный статистический анализ данных. Показано, что объем хирургического иссечения первичной меланомы кожи может влиять на выживаемость у пациентов в зависимости лимфоидной инфильтрации опухоли, от PD-L1 экспрессии и наличия мутации в гене *BRAF* и макрофагов. Также интересен подраздел главы, посвященный объему удаляемой ткани в зависимости от уровня лимфоидной инфильтрации. Как известно - высокий уровень лимфоидной инфильтрации может быть признаком ранней прогрессии меланомы. Автором показано, что чем больше объем удаляемой ткани у пациентов с выраженной лимфоидной инфильтрацией, тем лучше показатели выживаемости, что указывает на тесные взаимосвязи первичной опухоли и иммунной системы организма, что и подтверждается в следующих исследованиях по наличию макрофагов в первичных и последующих опухолевых образцах тканей. Показано улучшение выживаемости пациентов ранних стадий заболевания с низким уровнем PD-L1 в опухоли. Эллипсоидный разнобокий увеличенный разрез на конечностях, позволяющий удалять опухолевые клетки «на пути» в распространению - защищен патентом РФ. В заключение главы представлен расчет степени «агрессивности» первичной меланомы кожи и ее влиянию на выживаемость пациентов, что позволяет с высокой достоверностью определить неблагоприятный вариант опухоли и более точный прогноз заболевания. Представленные в главе результаты статистически достоверны. Данная методика также защищена патентом РФ. В **обсуждении и заключении** автор еще раз подчеркивает, что обосновано до операции выполнять панч-биопсию первичной меланомы кожи, где будут учтены биомаркеры опухоли и при высокой лимфоидной инфильтрации, низким уровнем PD-L1 и мутацией в гене *BRAF* пациентам даже с локализованными стадиями меланомы кожи необходимо персонализировано рекомендовать выполнять более широкое иссечение первичной опухоли (более 2,0 см) с пластическим замещением дефекта тканей, а при выполнении радикальных регионарных лимфодиссекций (при наличие локорегионарных метастазов) автором предложены оригинальные и эффективные методики уменьшения лимфореи, заслуживающие внимания для практического применения. **Выводы и практические рекомендации** соответствуют поставленным задачам и цели. **Автореферат** соответствует основным положениям, выводам диссертации и полностью отражает ее суть.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации.

Диссертационная работа логично построена, легко и очень интересно читается. Каждая из глав в конце имеет свое заключение, что способствует более лучшему восприятию большой научной работы. Стилистические неточности, орфографические ошибки имеются, но они не умоляют сути представленной работы.

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Яргунина Сергея Анатольевича «Персонализация хирургического лечения меланомы кожи на основе биологических предикторов», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям: 3.1.6. Онкология, лучевая терапия; 3.1.16 Пластическая хирургия, является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований, разработаны теоретические положения, совокупность которых можно квалифицировать, как научное достижение, что соответствует 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 06.06.2022г. (с изменениями, утвержденными: приказом №1179/Р от 29.08.2023г., приказом №0787/Р от 24.05.2024г.), предъявляемым к докторским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальностям: 3.1.6. Онкология, лучевая терапия; 3.1.16 Пластическая хирургия.

*Согласен на сбор, обработку, хранение
и передачу моих персональных данных*

Ведущий научный сотрудник
ГБУЗ ММНКЦ им. С.П. Боткина ДЗМ,
д.м.н., профессор

Титов К.С.

Подпись д.м.н., профессора Титова К.С. заверяю.

Заместитель главного врача по кадрам
ГБУЗ ММНКЦ им. С.П. Боткина ДЗМ

25.03.2025г.



Брызгалова Н.А.

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Московский многопрофильный научно-клинический центр имени С.П. Боткина» департамента здравоохранения города Москвы (ГБУЗ ММНКЦ им. С.П. Боткина ДЗМ). 125284, г. Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 5. Тел. +7 (499) 490-03-03; glavbotkin@zdrav.mos.ru