

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук,

Гамаюнова Сергея Викторовича

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.

Актуальность избранной темы.

На сегодняшний день меланома кожи является одной из опаснейших опухолей кожи как в Российской Федерации, так и за рубежом. В 2020 году злокачественные новообразования кожи вместе с меланомой заняли первое место в структуре онкологической заболеваемости. Проблема хирургического отступа при лечении первичной меланомы, а также изучение предикторов течения заболевания являются крайне актуальными.

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

Важным является изучение биологических предикторов прогноза, знание которых до начала лечения может помочь в выборе тактики, как хирургического, так и лекарственного лечения пациентов с меланомой кожи.

Приоритетом в лечении меланомы кожи, особенно ранних стадий, является хирургическое иссечение на 1 этапе. Почти у половины пациентов с начальными стадиями заболевания уже имеются скрытые локорегионарные метастазы. Актуальным видится способ хирургического лечения, снижающий или предотвращающий вероятность прогрессирования процесса, особенно сочетающий онкологический радикализм и косметический эффект.

На сегодняшний день назначение адъювантного лечения у пациентов с меланомой кожи базируется на клиническом диагнозе. Но всегда выявляется группа больных с благоприятной стадией в плане прогноза течения болезни, которая не поддается объяснению в скорости прогрессирования и потери контроля за патологическим процессом. Поэтому так важно в ранние сроки предвидеть статус больного с целью индивидуализации лечения независимо от его стадии. Актуальным является определение прогноза заболевания.

Действительно, актуальной является проблема длительной послеоперационной лимфореи у пациентов, перенесших регионарную лимфодиссекцию по поводу метастатического поражения лимфоузлов, которая зачастую приводит к инфекционным осложнениям, что увеличивает сроки госпитализации с соответствующей нагрузкой на бюджет здравоохранения. Конечно же, приветствуются способы, с помощью которых возможно снизить или предотвратить длительную лимфорею, сократить сроки пребывания пациента в стационаре,

Актуальной видится проблема патологоанатомических заключений, которые отличаются в разных клиниках. От качества и полноты таких отчетов зависит правильность установки клинических диагнозов, а, соответственно, и дальнейшее лечение. Более того – при наличии унификации таких отчетов было бы возможным создание всероссийского регистра по данной нозологии, что облегчило бы возможность обмена информацией между лечебными учреждениями и облегчило консультативную помощь больным.

В связи с этим, грамотно сформулированы цель и задачи. Цель достижима. Задачи понятны и соответствуют достижению поставленной цели, соответствуют выводам и практическим рекомендациям.

Достоверность и новизна исследования, полученных результатов.

Научные положения и выводы работы основаны на значительном фактическом материале, полученном с помощью современных методов исследования, обработанном с использованием адекватного математического аппа-

рата. Полученные результаты были обработаны стандартными статистическими методами, используемыми в современной медицинской статистике. Произведена систематизация баз данных пациентов с меланомой кожи для проведения патогистологических и молекулярно-генетических исследований (получены Свидетельства о государственной регистрации баз данных № 2021622349 и 2024623243). Обширный материал, собранный автором, применение современных методов исследования и анализа данных не позволяют сомневаться в достоверности полученных результатов. Результаты были изучены в динамике, в различные сроки наблюдения за пациентками: после лечения, спустя 1, 3 и 5 лет после хирургического вмешательства.

Автором разработана панель предикторов прогноза выживаемости пациентов с первичной меланомой кожи, которая была использована в чек-листах пробоподготовки.

Выявлена зависимость выживаемости больных с первичной меланомой кожи от биологических свойств опухоли и применения у них разработанных методик широкого иссечения с реконструктивно-пластическими методами закрытия дефекта тканей.

Найдены биологические предикторы, такие как: лимфоидная инфильтрация, уровень PD-L1, мутация в гене *BRAF*, влияющие на выживаемость пациентов от разработанных методик широкого иссечения опухоли с реконструктивно-пластическим компонентом.

Разработаны подходы к различным формам хирургического иссечения первичной меланомы кожи на основе ее локализации (впервые разработан и применен способ разноплечевого эллипсоидного иссечения меланомы конечностей локальных стадий (патент № 2828955).

Автором разработаны и впервые применены оригинальные способы ведения больных после подмышечной (Патент № 2719915) и паховой / пахово-бедренной лимфодиссекций (Патент № 2827292), снижающих время послеоперационной лимфореи и сроков реабилитации больных.

В диссертации показан интересный способ прогнозирования агрессивности меланомы кожи у больных, перенесших оперативное лечение, позволяющий выделить группу риска пациентов, для которых следует разрабатывать индивидуальные схемы наблюдения и, возможно, лечения (Патент № 2754100).

Запатентованы и систематизированы база данных пациентов с меланомой кожи для проведения биологических исследований. (Свидетельства о государственной регистрации базы данных № 2021622349, 2024623243).

Значимость для науки и практики полученных автором результатов.

Полученные результаты позволяют рекомендовать хирургам-онкологам специализированных лечебных учреждений использовать методику иссечения с пластическим замещением дефекта тканей, используя биологические свойства опухоли, применять доступные способы послеоперационного ведения больных после регионарных лимфодиссекций (причем, по поводу любого заболевания), междисциплинарным врачебным консилиумам возможно учитывать степень агрессивности опухолевого процесса с целью индивидуализации лечения. Врачам-патологоанатомам любой лечебной сети возможно использовать чек-листы описания операционного материала первичной и метастатической меланомы кожи.

Соответствие диссертации паспорту специальности

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

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

Публикации отражают основное содержание диссертации. По теме диссертации опубликовано 42 печатных работ, 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, 3 – в реферируемых в Scopus, в том числе 4 патента на изобретение, свидетельства на регистрацию базы данных - 2, иных публикаций - 14, материалов Российских и международных конференций - 5.

Характеристика структуры и содержания диссертации.

Диссертация изложена литературным языком, наглядно иллюстрирована. Работа представлена на 340 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, 5 глав с результатами собственных исследований, выводов, практических рекомендаций, списка использованной литературы и приложений. Работа проиллюстрирована 65 Таблицами и 130 рисунками, 12 клиническими наблюдениями. Указатель использованной литературы включает 307 библиографических источников, в том числе 62 отечественных и 245 зарубежных публикаций.

Работа основана на результатах клинического рандомизированного исследования 337 пациентов с первичной меланомой кожи (стадии 0-IIIc по Международной номенклатуре TNM, 7-е издания), которые получили лечение в период с 2009 - 2020 гг в хирургическом отделении ГБУЗ «Краснодарский онкологический диспансер». Пациенты были разделены на две группы: основную – 182 пациента, у которых операция удаления опухоли заканчива-

лась пластикой дефекта тканей и контрольную группу - 155 пациентов, у которых после удаления опухоли пластика дефекта тканей не производилась. Оценивались факты выявления прогрессирования заболевания и общая скорректированная по заболеванию летальность через 12, 36 и 60 месяцев после оперативного лечения. Подробно показана техника разрезов и пластических замещений дефектов тканей после иссечения меланомы кожи на различных участках тела человека. Проанализировано влияние способов иссечения первичного опухолевого очага в зависимости от типа разреза и способа закрытия раневого дефекта тканей на выживаемость без прогрессирования и общую скорректированную летальность, оценены «мишени» прогрессирования. Показано преимущество в группах округлых разрезов на туловище и эллипсоидных на конечностях (патент № 2828955), пластических замещений дефектов тканей при любых локализациях первичной меланомы кожи в фактах прогрессирования, выживаемости без прогрессирования и скорректированной общей выживаемости перед пациентами со стандартным иссечением и обычным линейным ушиванием дефектов тканей. Выявлены биологические предикторы, такие как высокая лимфоидная инфильтрация, низкий уровень PDL1, а также положительная мутация *BRAF*, при выявлении которых широкое иссечение опухоли показало улучшение выживаемости пациентов.

Выявлены характеристики хирургического вмешательства, влияющие на выживаемость пациентов, такие как форма разреза при иссечении опухоли и пластическое замещение дефекта тканей при различных локализациях первичной опухоли. Разнобокий эллипсоидный разрез при удалении меланомы кожи конечностей был запатентован (патент № 2828955).

Показана методика особенностей послеоперационного ведения пациентов после подмышечной лимфаденэктомии (защищена патентом на изобретение № 2719915), паховой и пахово-бедренной лимфаденэктомии (защищена патентом на изобретение № 2827292), имеющие преимущество перед стандартным ведением больных в сроках купирования клинически значимой лимфореи и пребывания в стационаре.

Представлена панель пробоподготовки, отраженная в чек-листе описания операционного материала, перечисляющая необходимый спектр диагностически значимых факторов, позволяющих улучшить качество отчета, облегчающая работу патологоанатома.

Понятный статистический анализ и хорошая модель при определении степени агрессивности меланомы, позволяющая с помощью формулы рассчитать ее степень и предсказать продолжительность жизни пациента, выявить наиболее нуждающихся в лечении больных независимо от стадии процесса, что возможно использовать для персонализации лечения (защищена патентом на изобретение № 2754100).

Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации.

Автореферат достаточно отражает основные положения, выводы и практические рекомендации диссертации.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации.

Диссертация выполнена и оформлена в соответствии с необходимыми стандартными требованиями. Следует отметить очень грамотный русский и научный язык. Диссертация читается довольно легко. Суждения доступные и понятные. Грамотно сформулированы цель и задачи. Цель достижима. Задачи понятны и соответствуют достижению поставленной цели.

Преимуществом работы является проспективный набор пациентов, грамотный дизайн и высокий методологический уровень обследования пациентов и формулирования гипотезы. Отдельно необходимо отметить подписание добровольного информированного согласия и четкое формулирование критериев включения/исключения. Описание материалов и методов соответствует современным требованиям проведения клинических исследований и обеспечивает условие «повторимости исследования».

Также к достоинствам следует отнести и очень подробное морфологическое описание опухолевого микроокружения с глубоким анализом морфологии и иллюстрациями.

Из недочетов: описание дизайна исследования, на мой взгляд, является достаточно сложным, что, вероятно связано с большим разнообразием изучаемых параметров и множеством гипотез. В материалах и методах имеется дублирование информации содержания таблицы и текста (стилистическая погрешность). Начало главы 3, на мой взгляд, можно было бы отнести в главу «материалы и методы». Как пожелание на дальнейшую разработку темы, возможно, было бы создать математическую модель для определения прогностической значимости факторов с применением, например, ROC-анализа. В «заключении» хотелось бы больше дискуссии с данными других авторов.

Тем не менее, все замечания и комментарии не принципиальны, носят сугубо рекомендательный характер и никоим образом не умоляют достоинств работы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Яргунина С.А. «Персонализация хирургического лечения меланомы кожи на основе биологических предикторов» на соискание ученой степени доктора медицинских наук, выполненная под руководством члена-корреспондента РАН, доктора медицинских наук, профессора Я.Н. Шойхета и академика РАН, доктора медицинских наук, профессора И.В. Решетова представляет собой законченную научно-квалификационную работу, в которой на основании выполненных автором исследований разработаны теоретические положения и практические рекомендации по лечению меланомы кожи, совокупность которых можно квалифицировать как научное достижение в решении проблемы. По актуальности, научной новизне, практической значимости и реализации результатов работа соответствует критериям, установленным п.15 Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении выс-

шого 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 Яргунин 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,
главный врач

Государственного автономного
учреждения здравоохранения
Нижегородской области

«Научно-исследовательский институт
клинической онкологической диспансер»,

почтовый адрес: 603163, г. Нижний Новгород, ул Деловая, 11/1

телефон служебный: 8(831)282-00-01

адрес электронной почты: gamajnovs@mail.ru

Гамаюнов Сергей Викторович

26.03.2025г.



Подпись Гамаюнова Сергея Викторовича заверяю

Начальник отдела кадров

Гуслева Т.Е.