

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 21.1.032.01, СОЗДАННОГО  
НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО БЮДЖЕТНОГО  
УЧРЕЖДЕНИЯ «НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР ОНКОЛОГИИ ИМЕНИ Н.Н. БЛОХИНА»  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ, ПО  
ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ ДОКТОРА  
МЕДИЦИНСКИХ НАУК

аттестационное дело № \_\_\_\_\_

решение диссертационного совета от «19» июня 2025 г., №23

О присуждении Орловой Кристине Вячеславовне, гражданину Российской Федерации, ученой степени доктора медицинских наук.

Диссертация «Метастатическая меланома кожи: совершенствование лекарственной терапии на основании биологических особенностей опухоли» по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия принята к защите «06» марта 2025 года (протокол заседания №6) диссертационным советом 21.1.032.01, созданным на базе федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России), 115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24, приказ о создании диссертационного совета Министерства науки и высшего образования Российской Федерации от 11.04.2012 г., от 11.04.2012 г. №105/нк (с изменениями от 07.11.2019 г. №1072/нк, от 03.06.2021 г. №561/нк, от 25.05.2022 г. №522/нк, от 19.05.2025 г. №421/нк).

Соискатель Орлова Кристина Вячеславовна, «09» апреля 1985 года рождения.

В 2008 году соискатель окончила Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Московский государственный медико-стоматологический университет Федерального

агентства по здравоохранению и социальному развитию» по специальности «Лечебное дело».

Диссертацию на соискание ученой степени кандидата медицинских наук «Изучение клинико-морфологических и молекулярно-биологических аспектов карциномы Меркеля» по специальности 14.00.14 – Онкология защитила в 2015 году в диссертационном совете, созданном на базе Российского онкологического научного центра имени Н.Н. Блохина. Диплом КНД № 011239.

Работает в должности старшего научного сотрудника отделения опухолей кожи отдела лекарственного лечения НИИ клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Диссертация выполнена в отделении опухолей кожи отдела лекарственного лечения НИИ клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

**Научный консультант** - доктор медицинских наук, профессор Демидов Лев Вадимович, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, НИИ клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова, отдел лекарственного лечения, отделение опухолей кожи, главный научный консультант (до 18 апреля 2025 года – заведующий).

**Официальные оппоненты:**

Семиглазова Татьяна Юрьевна, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, научный отдел, заведующий, научный отдел инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации, ведущий научный сотрудник;

Кудрявцев Дмитрий Владимирович, доктор медицинских наук, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени С.С. Юдина Департамента

здравоохранения города Москвы», Онкологической центр №1, онкологическое отделение №5, заведующий;

Соколова Анна Викторовна, доктор медицинских наук, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра дерматовенерологии и косметологии, профессор дали положительные отзывы на диссертацию.

**Ведущая организация** федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», г. Томск, в своем положительном отзыве, подписанном Чойнзоновым Евгением Лхамациреновичем, доктором медицинских наук, профессором, академиком РАН, научным руководителем, врио директора НИИ онкологии, и утвержденном Степановым Вадимом Анатольевичем, доктором биологических наук, профессором, академиком РАН, директором, указала, что диссертационная работа Орловой Кристины Вячеславовны на тему «Метастатическая меланома кожи: совершенствование лекарственной терапии на основании биологических особенностей опухоли» является законченной, самостоятельной научно-квалификационной работой, в которой решена значимая научная проблема - изложены новые научно-обоснованные решения для совершенствования терапии неоперабельной и/или метастатической меланомы, внедрение которых вносит значительный вклад в развитие клинической онкологии. По актуальности, новизне, научной и практической ценности полученных результатов диссертация соответствует требованиям пп. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013 г. (в редакции Постановлений Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 г. №335, от 20 марта 2021 г. №426, от 11 сентября 2021 г. №1539, от 26 октября 2023 г. №1786, от 25 января 2024 г. №62),

предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а ее автор, Орлова Кристина Вячеславовна, заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

Соискатель имеет 110 опубликованных работ, в том числе по теме диссертации опубликовано 18 работ, из них в рецензируемых научных изданиях опубликовано 10 работ.

В опубликованных работах отражены результаты непосредственной эффективности лекарственной терапии в рамках проведенных исследований при метастатической меланоме в России, представлены характеристики молекулярно-генетических подтипов меланомы и их распространенность, частота их определения; результаты фармако-экономического анализа последовательностей лекарственной терапии у пациентов с мутацией в гене *BRAF*, а также возможности определения циркулирующей опухолевой ДНК у пациентов с метастатической меланомой.

В диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных соискателем ученой степени работах. Научные публикации написаны в соавторстве, при личном вкладе соискателя не менее 75%, объем научных изданий составляет 3,58 печатных листа. Статьи соискателя имеют научно-теоретический и научно-практический характер.

#### **Наиболее значимые работы по теме диссертации:**

1. Насхлеташвили Д. Р. Вемурафениб в лечении больных меланомой с метастазами в головной мозг. / Насхлеташвили Д.Р., Горбунова В.А., Бекашев А.Х., Демидов Л.В., Харкевич Г.Ю., Банов С.М., Самойленко И.В., Барышников К.А., Орлова К. В., Утяшев И.А., Петенко Н.Н., Маркина И.Г., Москвина Е.А., Медведев С.В. // Опухоли головы и шеи. — 2016. — Т.6. — №4. — С.30-34 (Журнал ВАК).

2. Насхлеташвили Д. Р. Комбинированная таргетная терапия дабрафениб+ траметиниб в лечении больных меланомой с мутациями V600 BRAF и с метаста-зами в головном мозге / Насхлеташвили Д.Р., Горбунова В.А.,

Бекашев А.Х., Демидов Л.В., Харкевич Г.Ю., Самойленко И.В., Барышников К.А., **Орлова К.В.**, Утяшев И.А., Петенко Н.Н., Маркина И.Г., Москвина Е.А. //Фарматека. — 2017. — №. 8. — С. 76-80 (Журнал ВАК).

3. Emelyanova, M. A. Microarray-based analysis of the BRAF V600 mutations in circulating tumor DNA in melanoma patients. / Emelyanova, M. A., Telysheva, E. N., **Orlova, K. V.**, Ryabaya, O. O., Snigiryova, G. P., Abramov, I. S., Mikhailovich, V. M. // Cancer genetics. — 2021. — Vol. 250-251. — P. 25–35 (журнал ВАК, SCOPUS).

4. **Orlova, K. V.** Real-World Experience with Targeted Therapy in BRAF Mutant Advanced Melanoma Patients: Results from a Multicenter Retrospective Observational Study Advanced Melanoma in Russia (Experience) (ADMIRE). / **Orlova, K. V.**, Ledin, E. V., Zhukova, N. V., Orlova, R. V., Karabina, E. V., Volkonskiy, M. V., Stroyakovskiy, D. L., Yurchenkov, A. N., Protsenko, S. A., Novik, A. V., Vorotilina, L. V., Moiseenko, F. V., Chang, V. L., Kazmin, A. I., Tkachenko, S. A., Gamaunov, S. V., Naskhletashvili, D. R., Samoilenko, I. V., Vikhrova, A. S., Utyashev, I. A., Kharkevich, G.Y., Petenko, N.N., Shubina, I.Z., Demidov, L. V. // Cancers. — 2021. — Vol.13. — N.11. — P.2529 (14p.)(журнал ВАК, WOS, SCOPUS).

5. **Орлова К. В.** Эффективность 1-й линии терапии пролголимабом у больных метастатической меланомой в реальной клинической практике: промежуточные результаты наблюдательного исследования FORA «FORteca Real practice Assessment» / Орлова К.В., Федянин М.Ю., Симаненков К.Э., Дергунов А.С., Гольдшмидт П.Р., Сайдуллаева А.Ф., Богачева Д.В., Яворская М.А., Азанов А.З., Феденко А.А., Болотина Л.В., Дешкина Т.И., Бабина К.Г., Кузеванова Е.А., Жукова Л.Г., Феоктистова П.С., Польшина Н.И., Пеганова Е.В., Шикина В.Е., Соболев М.М., Миронов О.В., Ващенко В.А., Ершова М.М., Межуева А.О., Орлова С.А., Танцырев Д.А., Таскина Д.К., Тетерич А.А., Карабина Е.В., Косталанова Ю.В., Богачева М.В., Жукова Н.В., Орлова Р.В., Зинькевич М.В., Казьмин А.И., Волконский М.В., Воронкова Л.М., Карпова А.С., Малейко М.Л., Горшенина М.Н., Крючкова Е.И., Моисеенко Ф.В., Мурзина Ю.И., Мусин Ш.И.,

Оглоблин А.Н., Перминова М.С., Думбрава Р.А., Емельянов С.А., Проценко С.А., Султанбаев А.В., Тарасова А.В., Шахнович Е.Б., Демченкова М.В., Лозовская Ю.А., Мусаева Х.С., Павлова Е.М., Скотников Р.А., Чернова В.В., Чичканова А.С., Ахматова А.М., Зафирова М.А., Мищенко А.А., Овсиенко Е.Н., Петрухненко В.А., Сюсюкайлова О.А., Тюгина Я.А., Шумилкина Е.А., Строяковский Д.Л., Юрченков А.Н., Балдин П.Л., Белова А.С., Дидук О.В., Коновалова Е.А., Лебедева Л.Н., Ли Я.А., Маштапа В.В., Мироненкова Я.А., Наровенкова К.В., Павликова О.А., Парсаданова Э.Л., Пимонова И.С., Ружникова А.А., Сивунова И.Д., Соловьева Е.П., Соснин М.И., Темирсултанова Т.Х., Тюлегенова М.Ж., Ходкевич А.В., Шакурова Н.Р., Эфендиева С.Н., Авагимян К.Л., Анохина Е.П., Антошкина М.И., Борзняница С.М., Джентемиров С.К., Дмитроченко М.В., Железняк А.В., Комоза Ю.В., Копанев А.С., Корниенко Т.И., Красильникова М.А., Лухманова Д.А., Мазур Н.С., Маркина П.М., Митапов Ж.С., Осодоева С.Н., Прокопенко И.А., Радюкова И.М., Рамазанова М.С., Сафарова А.Р., Сафронова М.А., Хабриева Х.М., Цыганкова Н.С., Чермакова К.В., Чиркова Т.А., Самойленко И.В., Назарова В.В., Ахметьянова А.Е., Демидов Л.В. // Современная онкология. — 2022. — Т. 24. — №4. — С. 413-425 (Журнал ВАК).

6. **Орлова К. В.** Повторное применение ингибиторов *BRAF* и *MEK* у пациентов с метастатической меланомой кожи с мутацией в гене *BRAF*. / Орлова К.В., Петенко Н.Н., Назарова Е.А., Назарова В.В., Кайдарова Г.О., Демидов Л.В. // Эффективная фармакотерапия. 2023. — Т.19. — №16. — С.30–40 (Журнал ВАК).

7. **Орлова К. В.** Определение мутационного статуса гена *BRAF* у пациентов с меланомой в рутинной клинической практике. Результаты опроса. / Орлова К.В., Демидов Л.В. // Современная Онкология. 2024. — Т.26. — №1. — С. 36–38 (Журнал ВАК).

8. **Орлова К. В.** Финальные данные по эффективности исследования FORA «FOrteca Real practice Assessment»: многоцентровое проспективное наблюдательное исследование эффективности терапии пролголимабом у больных с метастатической меланомой в реальной клинической практике в России /

Орлова К.В., Федянин М.Ю., Симаненков К.Э., Дергунов А.С., Гольдшмидт П.Р., Сайдуллаева А.Ф., Богачева Д.В., Яворская М.А., Азанов А.З., Феденко А.А., Болотина Л.В., Дешкина Т.И., Бабина К.Г., Кузеванова Е.А., Жукова Л.Г., Феоктистова П.С., Польшина Н.И., Пеганова Е.В., Шикина В.Е., Соболев М.М., Миронов О.В., Ващенко В.А., Ершова М.М., Межуева А.О., Орлова С.А., Танцырев Д.А., Таскина Д.К., Тетерич А.А., Карабина Е.В., Косталанова Ю.В., Богачева М.В., Жукова Н.В., Орлова Р.В., Зинькевич М.В., Казьмин А.И., Волконский М.В., Воронкова Л.М., Карпова А.С., Малейко М.Л., Горшенина М.Н., Крючкова Е.И., Моисеенко Ф.В., Мурзина Ю.И., Мусин Ш.И., Оглоблин А.Н., Перминова М.С., Думбрава Р.А., Емельянов С.А., Проценко С.А., Султанбаев А.В., Тарасова А.В., Шахнович Е.Б., Демченкова М.В., Лозовская Ю.А., Мусаева Х.С., Павлова Е.М., Скотников Р.А., Чернова В.В., Чичканова А.С., Ахматова А.М., Зафирова М.А., Мищенко А.А., Овсиенко Е.Н., Петрухненко В.А., Сюсюкайлова О.А., Тюгина Я.А., Шумилкина Е.А., Строяковский Д.Л., Юрченков А.Н., Балдин П.Л., Белова А.С., Дидук О.В., Коновалова Е.А., Лебедева Л.Н., Ли Я.А., Маштапа В.В., Мироненкова Я.А., Наровенкова К.В., Павликова О.А., Парсаданова Э.Л., Пимонова И.С., Ружникова А.А., Сивунова И.Д., Соловьева Е.П., Соснин М.И., Темирсултанова Х.Т., Тюлегенова М.Ж., Ходкевич А.В., Шакурова Н.Р., Эфендиева С.Н., Авагимян К.Л., Анохина Е.П., Антошкина М.И., Борзняница С.М., Джентемиров С.К., Дмитроченко М.В., Железняк А.В., Комоза Ю.В., Копанев А.С., Корниенко Т.И., Красильникова М.А., Лухманова Д.А., Мазур Н.С., Маркина П.М., Митапов Ж.С., Осодоева С.Н., Прокопенко И.А., Радюкова И.М., Рамазанова М.С., Сафарова А.Р., Сафронова М.А., Хабриева Х.М., Цыганкова Н.С., Чермакова К.В., Чиркова Т.А., Самойленко И.В., Назарова В.В., Ахметьянова А.Е., Демидов Л.В. // Современная онкология. — 2024. — Т. 26. — №1. — С. 20-34 (Журнал ВАК)..

9. **Орлова К. В.** Мутация в гене *BRAF* у пациентов с меланомой: анализ результатов наблюдательного исследования и сопоставление с данными

литературы. / Орлова К.В., Демидов Л.В. // Эффективная фармакотерапия. 2024. — Т.20. — №5. — С.94–99 (Журнал ВАК).

10. Орлова К. В. Распространенность различных подтипов мутации в гене *BRAF* у пациентов с метастатической меланомой в России на основании собственных исследований. / Орлова К.В., Демидов Л.В. // Эффективная фармакотерапия. 2024. — Т.20. — №22. — С. 38–40 (Журнал ВАК).

**На диссертацию и автореферат поступили отзывы из:**

федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Нижний Новгород. Отзыв подписан Масленниковой Анной Владимировной, доктором медицинских наук, заведующий кафедрой онкологии, лучевой терапии и лучевой диагностики. В отзыве указано, что диссертация Орловой К.В. может способствовать совершенствованию лечебных подходов при метастатической и/или неоперабельной меланоме, и является самостоятельной, законченной научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная проблема, имеющая важное значение для практического здравоохранения. Диссертация полностью соответствует требованиям пп. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013 г. (в редакции постановлений Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 г. №335, от 20 марта 2021 г. №426, от 11 сентября 2021 г. №1539, от 26 октября 2023 г. №1786, от 25 января 2024 г. №62), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а ее автор, Орлова К.В., заслуживает присуждения искомой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия;

федерального государственного бюджетного учреждения «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента Российской Федерации, г. Москва. Отзыв подписан Носовым Дмитрием

Александровичем, доктором медицинских наук, профессором РАН, заведующим онкологическим отделением противоопухолевой лекарственной терапии (с дневным стационаром). В отзыве указано, что диссертационная работа Орловой Кристины Вячеславовны является самостоятельной, законченной научно-квалификационной работой, на основании выполненных автором исследований и разработок осуществлено решение актуальной научной проблемы, имеющей важное значение для практического здравоохранения и онкологии. По актуальности, новизне, научной и практической ценности полученных результатов диссертационная работа соответствует всем требованиям пп. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013 г. (в редакции постановлений Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 г. №335, от 20 марта 2021 г. №426, от 11 сентября 2021 г. №1539, от 26 октября 2023 г. №1786, от 25 января 2024 г. №62), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия;

федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва. Отзыв подписан Хохловой Светланой Викторовной, доктором медицинских наук, заведующим онкологическим отделением противоопухолевой лекарственной терапии. В отзыве указано, что диссертация Орловой Кристины Вячеславовны является самостоятельной, законченной научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная научная проблема индивидуализации лекарственной терапии при метастатической меланоме, имеющая важное значение для онкологии. По актуальности, новизне, научной и практической ценности полученных результатов диссертационная работа соответствует всем требованиям пп. 9-14 «Положения о присуждении

ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013 г. (в редакции постановлений Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 г. №335, от 20 марта 2021 г. №426, от 11 сентября 2021 г. №1539, от 26 октября 2023 г. №1786, от 25 января 2024 г. №62), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

**Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается тем,** что Семиглазова Татьяна Юрьевна, доктор медицинских наук, профессор, Кудрявцев Дмитрий Владимирович, доктор медицинских наук, и Соколова Анна Викторовна, доктор медицинских наук, выбраны из числа компетентных в соответствующей отрасли науки ученых, являющихся экспертами по специальности диссертации, имеющих публикации в соответствующей сфере исследования и давших на это свое согласие.

Ведущая организация, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», выбрана как центр, широко известный своими достижениями в области клинической онкологии, способный определить научную и практическую ценность диссертации, и имеющий ученых, являющихся безусловными специалистами по теме защищаемой диссертации, что подтверждается наличием научных трудов по рассматриваемым в диссертации проблемам.

**Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:**

**разработаны** новые алгоритмы лечения метастатической и/или неоперабельной меланомы, позволяющие улучшить непосредственные и отдаленные результаты лечения, выживаемость данной категории пациентов;

**предложены** оригинальные подходы к диагностике и лечению метастатической и/или неоперабельной меланомы: предложен новый

оригинальный иммуноонкологический препарат пролголимаб (эффективность которого была подтверждена в ходе диссертационного исследования); предложено использование иммунотерапии анти-PD1 в качестве первой линии терапии у пациентов с мутацией в гене *BRAF* при отсутствии метастатического поражения головного мозга; проведение молекулярно-генетического исследования с оценкой мутации в гене *BRAF* с определением подтипов мутации V600 и nonV600; предложена к дальнейшему исследованию тест-система, позволяющая определять цоДНК у пациентов с метастатической меланомой с мутацией в гене *BRAF*;

**доказана** перспективность использования иммунотерапии анти-PD1 (в том числе и российского оригинального анти-PD1 ингибитора пролголимаб) у пациентов с метастатической и/или неоперабельной меланомой с мутацией в гене *BRAF* в качестве терапии первой линии в случаях, когда комбинированная иммунотерапия анти-PD1+анти-CTLA4 не рассматривается; важность определения молекулярно-генетических характеристик при лечении пациентов с метастатической меланомой, позволяющих назначать лекарственную терапию; важность проведения молекулярного исследования с определением подтипов мутации в гене *BRAF*, что позволяет прогнозировать потенциальную эффективность терапии в рутинной практике;

**введены:** новый алгоритм выбора лекарственной терапии при метастатической и/или неоперабельной меланоме на основании проведенного исследования, позволяющий увеличивать продолжительность жизни пациентов; использование в рутинной практике оригинального иммуноонкологического препарата пролголимаб.

**Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:**

**доказаны** положения, вносящие вклад в расширение представлений о течении, молекулярно-биологических особенностях и эффективности лекарственной терапии при метастатической и/или неоперабельной меланоме:

безопасность и эффективность проведения иммунотерапии российским

оригинальным ингибитором контрольных точек (анти-PD1) пролголимабом, эффективность и возможность долгосрочной выживаемости при использовании современных изученных в работе вариантов лекарственной терапии в зависимости от молекулярно-биологических особенностей опухоли, необходимость проведения молекулярно-генетического исследования с определением подтипа мутации в гене *BRAF* и проведение тестирования всем пациентам, которым планируется или уже назначена лекарственная терапия по поводу меланому;

применительно к проблематике диссертации результативно **использован** персонализированный подход к выбору лекарственной терапии у пациентов с метастатической и/или неоперабельной меланомой на основании молекулярно-биологических особенностей, а также подтверждена эффективность и безопасность нового оригинального препарата пролголимаб, подтверждена эффективность повторного назначения таргетной терапии при наличии мутации в гене *BRAF*, что позволило увеличить выживаемость без прогрессирования и общую выживаемость пациентов;

**изложены** доказательства эффективности и безопасности использования таргетной терапии и иммунотерапии в рутинной клинической практике в Российской Федерации, в том числе и у пациентов с наличием тяжелых сопутствующих заболеваний и при статусе по шкале ECOG 2 и более, использования оригинального российского препарата анти-PD1 пролголимаб, использования повторно таргетной терапии у пациентов с наличием мутации в гене *BRAF*. Показана последовательность выбора терапии первой и последующих линий. Убедительно показано, что если врачом соблюдается предложенный алгоритм лечения, то это позволяет индивидуализировать лечение пациентов, увеличивая продолжительность их жизни;

**раскрыты** основные преимущества и относительная безопасность противоопухолевого лечения пациентов с метастатической и/или неоперабельной меланомой в рутинной клинической практике в Российской Федерации. Основные

преимущества противоопухолевого лечения пациентов с метастатической и/или неоперабельной меланомой с мутацией в гене *BRAF* на основании сетевого метаанализа рандомизированных клинических исследований;

**изучены** эффективность и безопасность современной лекарственной терапии (таргетной терапии с использованием ингибиторов BRAF и MEK, иммунотерапии ингибиторами контрольных точек) у пациентов с метастатической и/или неоперабельной меланомой в рутинной клинической практике в Российской Федерации и в рамках рандомизированных клинических исследований; непосредственные и отдалённые результаты при проведении противоопухолевого лечения пациентов с метастатической и/или неоперабельной меланомой; возможности использования тест-системы для оценки уровня циркулирующей опухолевой ДНК у пациентов с метастатической меланомой с мутацией в гене *BRAF*;

**проведена модернизация** существующих подходов к выбору лекарственного лечения метастатической и/или неоперабельной меланомы с учётом индивидуальных особенностей пациента и молекулярно-биологических характеристик на основании анализа данных включенных в работу пациентов в рамках нескольких самостоятельно проведенных автором исследований в Российской Федерации.

**Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:**

**разработаны и внедрены** модернизированный алгоритм лечения метастатической и/или неоперабельной меланомы на основании молекулярно-биологических особенностей, включая схему с использованием оригинального отечественного препарата пролголимаб, эффективность которой доказана в рамках проспективного многоцентрового клинического исследования;

**определены** показания и возможности использования различных современных режимов лекарственной терапии у пациентов с метастатической и/или неоперабельной меланомой и перспективы практического использования

полученных результатов для индивидуального подхода в лечении этой категории пациентов в рутинной клинической практике. Определены фармакоэкономические аспекты при использовании современных вариантов лекарственной терапии с оценкой последовательностей назначения у пациентов с мутацией в гене *BRAF* – иммунотерапия – таргетная терапия и наоборот на основании собственных результатов;

**созданы** алгоритм лечения пациентов с метастатической и/или неоперабельной меланомой с учётом индивидуальных особенностей пациентов, прогностических критериев и молекулярно-биологических характеристик; оценена и подтверждена эффективность нового режима лекарственной терапии с использованием пролголимаба;

**представлены** рекомендации для более высокого уровня организации и проведения лечения пациентам с метастатической и/или неоперабельной меланомой. Определен ряд научных вопросов, требующие решения в последующих исследованиях. Выявлены особенности оказания медицинской помощи пациентам с метастатической меланомой в регионах, что требует изменения.

#### **Оценка достоверности результатов исследования выявила:**

**теория** построена на подробном анализе литературы и является логичным следующим шагом, базирующемся на основе ранее проведённых работ;

**идея базируется** на анализе результатов противоопухолевого лечения у пациентов с метастатической и/или неоперабельной меланомой;

**использованы** высокотехнологичные методы лечения, результаты которых анализировались в сравнении с данными литературы и собственным опытом в рамках проведенных многоцентровых исследований в Российской Федерации; методы статистической обработки данных, включающие в себя проведение сетевого метаанализа; оценка влияния изученных режимов лекарственной терапии на бюджет применительно к системе здравоохранения Российской Федерации;

**установлено** улучшение непосредственных и отдаленных результатов лечения при использовании иммунотерапии пролголимабом и таргетной терапии, показана частота встречаемости различных молекулярно-генетических подтипов меланомы в Российской Федерации и частота определения ключевых факторов прогноза в лечении пациентов с метастатической меланомой, наилучшие результаты при выборе первой линии у пациентов с мутацией в гене *BRAF* были получены при проведении иммунотерапии (комбинированной иммунотерапии или монотерапии анти-PD1) по сравнению с другими режимами на основании впервые в мире проведенного систематического обзора и сетевого метаанализа исследований первой линии лекарственной терапии метастатической меланомы с мутацией в гене *BRAF*; валидирована тест-система для определения циркулирующей опухолевой ДНК в крови у пациентов с меланомой, что позволяет прогнозировать течение заболевания;

**использованы** современные методики сбора и обработки исходной информации, современные методы статистического анализа.

**Личный вклад соискателя состоит в:** участии на всех этапах процесса, автором подробно изучена мировая и отечественная литература по теме научной работы, что позволило сформулировать цели и задачи исследования, провести сетевой метаанализ рандомизированных клинических исследований. Автором выполнены все этапы работы: разработка необходимой документации и проведение исследований рутинной клинической практики по оценке эффективности и переносимости лекарственной терапии (таргетной и иммунотерапии) в Российской Федерации, набор пациентов (лечение и консультации), анализ и проверка базы данных, набор пациентов и образцов в пилотное исследование по оценке роли цоДНК, разработка и валидация опросников, анализ данных с сайта государственных закупок лекарственных препаратов, работа с медицинскими учреждениями на всей территории Российской Федерации; работа с медицинской документацией, создание общей базы данных, статистический анализ результатов исследований, их интерпретации

и формулировка выводов, написание и публикация статей по теме диссертационной работы, а также написание диссертационной работы.

Диссертационная работа является самостоятельным законченным научно-квалификационным исследованием, в котором сформулированы научные и практические положения, совокупность которых может быть квалифицирована как научное достижение в клинической онкологии, внедрение результатов которого вносит значительный вклад в улучшение онкологических результатов лечения пациентов и имеет важное значение для онкологии.

Диссертация Орловой Кристины Вячеславовны посвящена актуальной теме, имеет важное научно-практическое значение и соответствует всем требованиям пп. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013 г. (в редакции постановлений Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 г. №335, от 20 марта 2021 г. №426, от 11 сентября 2021 г. №1539, от 26 октября 2023 г. №1786, от 25 января 2024 г. №62), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук.

Соискатель Орлова Кристина Вячеславовна ответила на задаваемые ей в ходе заседания вопросы д.б.н., профессора Красильникова М.А., д.м.н., профессора Жордания К.И., к.м.н. Самойленко И.В., к.м.н. Петенко Н.Н. и привела собственную аргументацию.

На заседании «19» июня 2025 года диссертационный совет принял решение: за разработку теоретических положений, совокупность которых можно квалифицировать как решение научной проблемы в клинической онкологии - разработку и внедрение в клиническую практику алгоритма индивидуализации лечения метастатической и/или неоперабельной меланомы на основании молекулярно-биологических особенностей, внедрение которого вносит значительный вклад в улучшение онкологических результатов лечения пациентов и имеет важное значение для онкологии, присудить Орловой К.В. ученую степень доктора медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 17 человек, из них 12 докторов наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия «медицинские науки», участвовавших в заседании, из 25 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за - 17, против - нет, недействительных бюллетеней - нет.

Председательствующий  
диссертационного совета,  
д.б.н., профессор



Красильников М.А.

Ученый секретарь  
диссертационного совета,  
д.м.н., профессор  
«19» июня 2025 г.



Кадагидзе З.Г.