

ОТЗЫВ

доктора медицинских наук, заведующего онкологическим отделением противоопухолевой лекарственной терапии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Хохловой Светланы Викторовны на автореферат диссертационной работы Орловой Кристины Вячеславовны на тему «Метастатическая меланома кожи: совершенствование лекарственной терапии на основании биологических особенностей опухоли», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

Несмотря на значительные достижения в области диагностики и терапии неоперабельных и метастатических форм меланомы, уровень летальности остается высоким. В этой связи возрастает потребность в исследованиях, направленных на изучение молекулярно-генетических особенностей меланомы и оптимизацию лечебных стратегий в зависимости от конкретных клинико-биологических характеристик опухоли и пациента. Представленная работа К.В. Орловой полностью соответствует этим задачам, что подчеркивает ее высокую научную и практическую значимость.

Автором проведено масштабное исследование, включающее оценку распространенности ключевых молекулярно-генетических подтипов меланомы в российской популяции пациентов, показана частота определения ключевых факторов прогноза в лечении пациентов с метастатической меланомой в рутинной клинической практике в Российской Федерации. Впервые в мире проведен систематический обзор и сетевой метаанализ исследований первой линии лекарственной терапии метастатической меланомы с мутацией в гене *BRAF*, что позволило ранжировать существующие опции терапии в мире. Проведен анализ эффективности и безопасности оригинального российского анти-PD1

иммуноонкологического препарата пролголимаб, анализ эффективности таргетной терапии, сравнение данных опций лечения в рутинной клинической практике. Проведен анализ реальной клинической практики – изучены особенности назначения противоопухолевой терапии при меланоме в РФ, включая вопросы доступности инновационных препаратов. Фармакоэкономический анализ последовательностей терапии (пролголимаб – таргетная терапия и наоборот) в рутинной клинической практике, который позволил комплексно подойти к вопросам выбора терапии в зависимости от молекулярно-биологических факторов и финансовых возможностей. Проведена валидация тест-системы для определения циркулирующей опухолевой ДНК в крови у пациентов с меланомой.

Проведенное исследование отличается высокой методологической обоснованностью, репрезентативностью клинического материала (n=1083) и соответствием современным стандартам проведения исследований и доказательной медицины. Это подтверждает достоверность полученных результатов исследования, основных положений и выводов диссертации. Полученные результаты вносят существенный вклад в развитие персонализированного подхода к лечению метастатической меланомы и могут быть широко использованы в практике.

Достоинством автореферата является полное изложение объема материала и методов исследования и соответствие предъявляемым требованиям к оформлению. Основные результаты исследования отражены в 18 публикациях, из которых 10 опубликованы в научных журналах, внесенных в перечень рецензируемых изданий, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России.

Автореферат диссертации, в целом, отражает все проведенные исследования и дает полное представление о проведенной работе. Структура автореферата, цели, задачи и представленные результаты соответствуют шифру специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

Принципиальных замечаний по теме, структуре и содержанию автореферата нет.

Таким образом, диссертационная работа Орловой Кристины Вячеславовны на тему «Метастатическая меланома кожи: совершенствование лекарственной терапии на основании биологических особенностей опухоли», 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 года №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.

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

Заведующий онкологическим отделением противоопухолевой лекарственной терапии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России,
доктор медицинских наук

Хохлова Светлана Викторовна
29.04.2025г.

Подпись доктора медицинских наук Хохловой С.В. «заверяю»

Ученый секретарь ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России,
кандидат медицинских наук, доцент

Навлович Станислав Владиславович

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

Телефон: +7 495 531-44-44

Электронная почта: info@oparina4.ru



ОТЗЫВ

доктора медицинских наук, профессора РАН, заведующего онкологическим отделением противоопухолевой лекарственной терапии (с дневным стационаром) Федерального государственного бюджетного учреждения «Центральная клиническая больница с поликлиникой»

Управления делами Президента Российской Федерации

Носова Дмитрия Александровича

на автореферат диссертационной работы Орловой Кристины Вячеславовны на тему «Метастатическая меланома кожи: совершенствование лекарственной терапии на основании биологических особенностей опухоли», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

Заболеваемость меланомой неуклонно растет вне зависимости от пола. Несмотря на успехи в лекарственном лечении, разработку новых препаратов, у более чем половины пациентов с неоперабельной и/или метастатической меланомой развивается прогрессирующее заболевание.

Актуальность данного исследования обусловлена необходимостью оптимизации лечения больных метастатической меланомой посредством индивидуализации лечебных подходов. Особенно остро данный вопрос стоит при выборе терапии в рутинной клинической практике, учитывающий клинические, молекулярно-биологические факторы и фармакоэкономические аспекты возможных вариантов лекарственной терапии.

Научная новизна работы заключается в следующем:

- Впервые проведена оценка распространенности молекулярно-генетических подтипов меланомы в популяции пациентов Российской Федерации, а также определена частота ключевых прогностических факторов у пациентов с метастатической формой заболевания.
- Осуществлен первый в мире систематический обзор и сетевой метаанализ результатов рандомизированных клинических исследований, посвященных

терапии первой линии метастатической меланомы с наличием мутации в гене *BRAF*. Для сетевого метаанализа использована байесовская модель с оценкой выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости на горизонте 5 лет.

- Проведен комплексный анализ эффективности и профиля безопасности первого российского оригинального анти-PD1-препарата пролголимаб, оценка эффективности таргетной терапии, а также сравнительный анализ различных лечебных стратегий в рутинной клинической практике в Российской Федерации.
- Выполнен фармакоэкономический анализ и моделирование последовательностей терапии (пролголимаб → таргетная терапия и наоборот) применительно к системе здравоохранения Российской Федерации. Построена марковская модель с состояниями «Ответ на терапию», «Прогрессирование», «Летальный исход» на горизонте 5 лет.
- Валидирована тест-система для детекции циркулирующей опухолевой ДНК в периферической крови пациентов с меланомой.
- Изучены особенности применения лекарственной терапии меланомы в реальной клинической практике в Российской Федерации, включая анализ доступности современных методов лечения.

Достоверность результатов исследования, основных положений и выводов диссертации подтверждаются репрезентативным объемом исследования – 1083 пациента с метастатической и/или неоперабельной меланомой, получавших лечение в рутинной клинической практике в Российской Федерации в период с 2018 по 2022 годы. Данная диссертационная работа является первой и единственной работой в Российской Федерации, которая посвящена лекарственной терапии метастатической меланомы и охватывает все ее аспекты: от распространенности и возможностей определения ключевых факторов до фармакоэкономического анализа и оценки доступности лекарственной терапии. Отдельно стоит отметить полностью самостоятельно проведенные исследования и в целом все этапы представленной в автореферате научной работы: от

формулирования цели и задач до формирования базы данных с последующей статистической обработкой. Использование адекватных методов статистической обработки данных. Основные результаты исследования и вытекающие из них положения отражены в 18 публикациях, 10 из которых опубликованы в научных журналах, внесенных в перечень рецензируемых изданий, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России.

Представленный автореферат построен по традиционному стилю, отражает в первую очередь актуальность проблемы с последующей постановкой цели исследования и задач. Автореферат диссертации, в целом, отражает все этапы исследования и дает полное представление о проделанной работе. Содержит все необходимые разделы, включая результаты собственных исследований, выводы, практические рекомендации, перспективы дальнейшей разработки темы и список опубликованных работ. Представленные выводы полностью отражают цель и задачи исследования, а также полученные в ходе исследования результаты. Концепция автореферата, цели, задачи и представленные результаты соответствуют шифру специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

Принципиальных замечаний по автореферату нет.

Заключение

Диссертационная работа Орловой Кристины Вячеславовны «Метастатическая меланома кожи: совершенствование лекарственной терапии на основании биологических особенностей опухоли», 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 года №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.

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

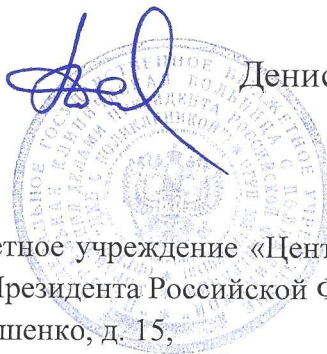
Заведующий онкологическим отделением противоопухолевой лекарственной терапии (с дневным стационаром) ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента Российской Федерации,
доктор медицинских наук (14.01.12 Онкология),
профессор РАН



Носов Дмитрий Александрович
05.05.2025г.

Подпись д.м.н., профессора РАН Носова Д.А. «заверяю»

Заместитель главного врача по медицинской части ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента Российской Федерации,
кандидат медицинских наук



Денисов Дмитрий Борисович

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента Российской Федерации.

121359, г. Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 15,

тел. +7 (495) 530-03-95, факс +7 (499) 140-42-50

Email: glavcchp@cchp.ru

ОТЗЫВ

доктора медицинских наук, заведующий кафедрой онкологии, лучевой терапии и лучевой диагностики федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации Масленниковой Анны Владимировны на автореферат диссертационной работы Орловой Кристины Вячеславовны «Метастатическая меланома кожи: совершенствование лекарственной терапии на основании биологических особенностей опухоли», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

Актуальность темы не вызывает сомнений. Заболеваемость меланомой растет во всех странах, в том числе в России. Меланома относится к опухолям с высоким потенциалом метастазирования в зависимости от стадии болезни, которая была установлена первично на основании результатов гистологического исследования и обследования пациента. Важную роль в прогрессировании заболевания также играют молекулярно-генетические характеристики опухоли. В диссертационной работе Орловой К.В. была поставлена цель повышения эффективности лечения больных метастатической меланомой за счет индивидуализации лечебных подходов.

Работа представляет собой оригинальное самостоятельно выполненное исследование. Объем проведенных исследований соответствует уровню диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия. Объем представленного материала и исследований, объем включенных пациентов (n=1083), подробный анализ результатов исследования с применением современных методов статистической обработки позволяют оценивать выводы диссертации и положения, выносимые на защиту как обоснованные.

В ходе проведенных исследований была проведена оценка распространенности различных молекулярно-генетических подтипов меланомы в Российской Федерации, что позволяет использовать эти данные для планирования лекарственной терапии; впервые в мире получены данные систематического обзора и сетевого метаанализа исследований эффективности первой линии лекарственной терапии метастатической меланомы с мутацией в гене *BRAF* без метастатического поражения головного мозга. В работе представлены результаты эффективности и безопасности российского анти-PD1 иммуноонкологического препарата пролголимаб, анализ эффективности таргетной терапии и в целом оценка лечебных подходов в реальной клинической практике. Проведено не прямое сравнение и фармакоэкономический анализ последовательностей терапии (пролголимаб – таргетная терапия и таргетная терапия – пролголимаб). Проведена оценка лечебных подходов и доступности лекарственной терапии при меланоме в реальной клинической практике в Российской Федерации. Важной частью работы стала валидация тест-системы для определения циркулирующей опухолевой ДНК в крови у пациентов с меланомой.

Выводы диссертационной работы сформулированы четко, логично вытекают из полученных данных и полностью соответствуют поставленным задачам. Все основные результаты работы опубликованы в 18 ведущих российских и зарубежных журналах по профилю, доложены на Российских и международных конференциях и конгрессах.

Автореферат отражает основные положения исследования, имеет достаточное число таблиц и рисунков, наглядно обобщающих результаты работы. Оформлен в соответствии с требованиями. Замечаний по оформлению, изложению и содержанию автореферата нет.

В целом, диссертационная работа Орловой Кристины Вячеславовны «Метастатическая меланома кожи: совершенствование лекарственной терапии на основании биологических особенностей опухоли» 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 года №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.

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

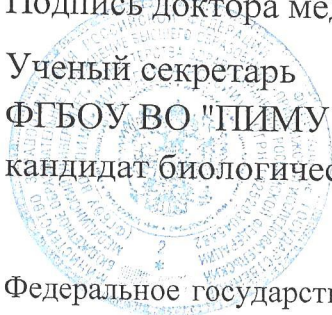
заведующий кафедрой онкологии, лучевой терапии и лучевой диагностики
ФГБОУ ВО "ПИМУ" Минздрава России,
доктор медицинских наук



Масленникова Анна Владимировна
07.05.2025г.

Подпись доктора медицинских наук Масленниковой А.В. «заверяю»

Ученый секретарь
ФГБОУ ВО "ПИМУ" Минздрава России,
кандидат биологических наук



Сорокина Юлия Андреевна

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения
Российской Федерации

603005, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского. д.10/1

Телефон: +7-831-4-222-000 Факс: +7-831-439-01-84

pimunn.ru