

## **Отзыв официального оппонента**

**доктора медицинских наук, заведующего онкологическим отделением № 5 Онкологического центра № 1 Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени С.С. Юдина Департамента здравоохранения города Москвы» Кудрявцева Дмитрия Владимировича на диссертационную работу 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**

Меланома является одним из распространенных злокачественных заболеваний как у мужчин (пятое место), так и у женщин (шестое место в структуре онкологической заболеваемости). Ежегодно в России с меланомой впервые сталкивается около 12 тысяч человек, а смертность может достигать 80%, вследствие крайне агрессивного течения, особенно при позднем выявлении заболевания. К настоящему времени многие вопросы локального и регионарного контроля данного заболевания в значительной степени решены и, по ним, достигнут определенный консенсус, однако меланома отличается ранним и быстрым переходом в метастатическую фазу болезни и крайней резистентностью к традиционным средствам лекарственной терапии. В связи с этими особенностями, до настоящего времени и на перспективу остается много нерешенных проблем системного контроля данного заболевания. Современные средства лекарственного лечения метастатической меланомы показывают клинически определяемую эффективность, но далеко не у всех пациентов или имеют ограничения по длительности клинической эффективности, и, кроме того, крайне дороги, что ограничивает их доступность, особенно в регионах. Одним из факторов определяющим характер системной терапии меланомы является

наличие определенных драйверных мутаций в клетках опухоли, в связи с чем, оценка их распространенности в опухолях на территории Российской Федерации, крайне актуальна для правильной оценки потребности в данных препаратах и своевременного назначения эффективного лечения.

В последние годы обоснованно возрастает интерес к новым методам терапии меланомы, разработке и исследованию эффективности и безопасности использования новых препаратов, а также к оценке эффективности проводимой терапии в зависимости от прогностических факторов. В связи с этим, крайне важным является изучение взаимодействия новых лекарственных средств, особенно в их влиянии на эффективность друг друга, выявления оптимальной последовательности применения с акцентом на избегание ситуаций, когда применение одного препарата снижает результаты лечения другим средством, показывающим значимо лучшие показатели при самостоятельном применении.

С точки зрения современной онкологии важен не только подбор терапии, но и верное определение индивидуального прогноза у пациентов, а также оценка предикторов эффективности проводимой терапии с опорой на различные маркеры, в том числе и новые прогностические факторы, например таким, как уровень циркулирующей в крови опухолевой ДНК.

При этом с увеличением количества специализированных препаратов и их комбинаций, растет и без того высокая стоимость терапии, поэтому важной частью работы является фармакоэкономическая оценка и поиск оптимальной терапии 1-ой линии с точки зрения экономической целесообразности в Российской Федерации.

### **Научная новизна**

В диссертационной работе К.В. Орловой приводятся результаты клинических и фармакоэкономических исследований, обладающие научной новизной и представляющих несомненную практическую ценность для формирования наиболее эффективных и экономических выгодных стратегий лечения метастатической меланомы. В частности:

- на достаточном собственном клиническом материале автором описана

распространённость молекулярно-генетических подтипов меланомы.

- с высокой степенью достоверности, по данным сетевого метаанализа, оценена эффективность и уровень безопасности практического применения, как таргетной, так и иммунотерапии в клинических исследованиях и рутинной клинической практике. Представлены новые данные эффективности и безопасности первого отечественного анти-PD1 иммуноонкологического препарата пролголимаб, проведена оценка факторов, влияющих на непосредственную и конечную эффективность данной терапии. На основании полученных данных сформирован алгоритм выбора оптимальной последовательности назначения лекарственной терапии в зависимости от молекулярно-генетических особенностей опухоли и, в частности терапии 1-ой линии.

- полученные результаты дополнены данными пилотного исследования применения в клинических условиях тест-системы для определения циркулирующей опухолевой ДНК, а также проведена ее оценка в качестве маркера прогноза заболевания и показателя эффективности проводимой терапии. Продемонстрирована возможность выявления драйверной мутации в опухолевой ДНК в случае отсутствия гистологических препаратов, обычно используемых с этой целью.

- проведено тщательное фармакоэкономическое исследование затрат при проведении различных режимов лекарственной терапии меланомы в Российской Федерации, представлены предложения по их снижению без потери клинической эффективности.

### **Обоснованность и достоверность полученных результатов, выводов и практических рекомендаций**

Диссертационная работа Орловой К.В. основана на достаточном по объему клиническом материале, включающем в себя результаты лечения 1083 пациентов. Включение пациентов в исследование, сбор информации по результатам лечения, систематизация и анализ полученной информации соответствуют современным

требованиям, предъявляемым к подобным исследованиям. Математическая обработка данных осуществлялась с использованием современных программных пакетов, математических и статистических методов, позволивших получить четкие результаты и подтвердить их достоверность. Исследования были одобрены ученым советом, а также независимым и локальным этическим комитетом, исследования были зарегистрированы на сайте [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov).

Высокий научно-профессиональный уровень проведения исследования и изложения полученных данных дает основание считать результаты, представленные исследователем, достоверными.

Выполненная Орловой К.В. работа дает ответы на важные практические вопросы современного лекарственного лечения метастатической и неоперабельной меланомы. Выводы и практические рекомендации обоснованы и логично вытекают из полученных результатов, которые, в том числе, подтверждены реальной клинической практикой.

Материалы диссертации представлены в 18 статьях, опубликованных в научных журналах, 10 из которых в изданиях рекомендованных ВАК при Минобрнауки России. В этих публикациях представлены фактические материалы, которые иллюстрируют основные идеи работы. Материалы диссертации были представлены и обсуждены на российских и международных конференциях.

### **Научно-практическая значимость и внедрение результатов**

#### **исследования**

Результаты, полученные в ходе исследования, позволили автору сформулировать практические рекомендации по обоснованному выбору лекарственной терапии первой и последующих линий в зависимости от молекулярно-генетических особенностей опухоли и индивидуальных прогностических факторов.

Результаты исследования, а также конкретные практические рекомендации, которые были разработаны, позволяют, как персонализировать, так и стандартизировать подходы к лекарственной терапии меланомы с использованием

новых и актуальных методов молекулярно-генетических исследований, позволяющих определить различные типы мутаций.

### Структура и содержание диссертации

Диссертационная работа изложена в традиционном виде на 290 страницах машинописного текста и состоит из введения, семи глав (обзор литературы, описание материалов и методов, описание полученных результатов в 4 главах и их обсуждение), заключения, выводов, практических рекомендаций, списка условных сокращений и списка литературы. Литературный указатель включает 320 источников. Диссертация содержит 76 рисунков, 73 таблицы.

**Во введении** автор излагает общее состояние затронутой темы, определяет существующие проблемы лекарственной терапии меланомы, и, в связи с этим, актуальность, научную новизну и практическую значимость работы, которыми обосновывает необходимость проведения своего исследования, а также представляет положения, выносимые на защиту.

**Первая глава - обзор литературы** представленный на 85 страницах работы, в большей части посвящен рассмотрению современных публикаций (последние 5 лет) и позволяет получить достаточно полное представление о текущем на данный момент состоянии рассматриваемых аспектов изучаемой проблемы в мире и в Российской Федерации. Приведены данные по распространенности молекулярно-генетических подтипов меланомы в других странах и применяемых, в связи с этим, методов лечения. В обзоре сравниваются положения международных и отечественных клинических рекомендаций по выбору терапии при метастатической и/или неоперабельной меланоме, с указанием преимуществ и недостатков того или иного типа современных лекарственных средств, в качестве терапии первой линии. Рассмотрены выявленные ранее неблагоприятные прогностические факторы при метастатической меланоме кожи и её не кожной локализации, влияющих, в том

числе, на выбор терапии, такие как возраст, пол, уровень ЛДГ, статус по шкале ECOG, локализация метастазов и количество органов с метастазами.

**Во второй главе** представлены общая характеристика включенных в исследование больных (всего 1083 пациента), а также основных методов исследования результатов специального лекарственного лечения, принципы статистической обработки полученных данных.

Значительные по численности группы исследования, обеспечили необходимую статистическую мощь, а применение современных статистических методов и признанных для этой цели статистических программных пакетов для обработки результатов научных исследований, позволяют высказаться о достоверности полученных данных.

**Третья глава «Метастатическая меланома: клинические и молекулярно-биологические особенности»** изложена на 16 страницах и посвящена результатам исследования распространенности мутаций в генах *BRAF* V600, *CKIT*, *NRAS*, экспрессии PD-L1 в выборке из 698 взрослых пациентов Российской Федерации, обоего пола с морфологически подтвержденной неоперабельной и/или метастатической меланомой. Охарактеризована частота встречаемости в России подтипов терапевтически наиболее значимой драйверной мутации при меланоме кожи – *BRAF*: V600E, V600R, V600D, или V600K. Показано, что мутация в гене *BRAF* является наиболее частой для меланомы кожи и более характерна для молодых пациентов с первичными опухолями на коже тела и является ключевой мутацией определяющей тип выбираемой терапии. В тоже время показано, что для меланом слизистых, более присущи драйверные мутации *c-Kit* и *NRAS*, тогда как эти три мутации не встречаются в увеальных меланомах, в которых выявляются *GNAQ* или *GNA11*, так называемые мутации голубых невусов.

**Четвертая глава «Эффективность лекарственной терапии у пациентов с метастатической меланомой на основании результатов рандомизированных исследований»** изложена на 21 странице работы,

представляет собой обширное по объему, нетривиальное по технологии и оригинальное статистическое исследование методом сетевого анализа первичных данных 12 рандомизированных клинических исследований. Целью данного метаанализа являлось сравнение эффективности различных лекарственных средств и выявление наиболее эффективных стратегий терапии больных неоперабельной и метастатической меланомой с мутацией в гене BRAF, таких как таргетная терапия BRAF±MEK-ингибиторами, моно и комбинированная иммунотерапия PD-L1±CTLA-4-ингибиторами, а также химиотерапия дакарбазином. Результаты данного оригинального исследования продемонстрировали преимущество анти-PD1 или комбинированной антиPD1+анти-CTLA-4 иммунотерапии по показателю общей выживаемости у пациентов с метастатической и неоперабельной меланомой с мутацией в гене BRAF в перспективном интервале 2, 3 года и 5 лет в сравнении комбинированной таргетной терапией. Полученные данные ставят под сомнение прямолинейный подход назначения таргетной терапии больным с мутацией BRAF и ведут к важному практическому выводу, который способствует лучшему определению терапии 1 линии у таких пациентов с меланомой кожи.

**Глава 5 «Эффективность лекарственной терапии у пациентов с метастатической меланомой в рутинной клинической практике в Российской Федерации»**, изложена на 97 страницах и включает в себя 4 раздела, посвященных исследованию эффективности и переносимости различных вариантов современной лекарственной терапии у пациентов с метастатической меланомой (преимущественно с мутацией в гене BRAF) в рутинной клинической практике в Российской Федерации. В главе представлены результаты клинических исследований, в которых оценена эффективность и переносимость различных вариантов современной лекарственной терапии, таких как таргетная терапия ингибиторами BRAF и MEK, иммунотерапия антиPD1 (в том числе нового российского противоопухолевого иммунологического препарата – пролголимаб). Проведен глубокий сравнительный статистический анализ результатов применения различных режимов терапии по критериям

эффективность–переносимость, в том числе в различной их последовательности у пациентов с метастатической и неоперабельной меланомой. В частности, выполнено сравнительное исследование эффективности таргетной терапии и анти-PD1 иммунотерапии в первой линии у пациентов с метастатической меланомой кожи с мутацией в гене BRAF. На основании полученных результатов предложен алгоритм выбора наиболее оптимальной последовательности лекарственной терапии больных метастатической меланомой с мутацией гена BRAF. Завершает эту главу раздел, посвященный пилотному исследованию, которое в контексте диссертационной работы выглядит логичным дополнением к ранее полученным результатам исследования. В нём, проведена валидация и оценка применимости в клинической практике тест-системы по оценке цоДНК при меланоме. Продемонстрирована перспективность применения метода оценки уровня циркулирующей опухолевой ДНК в клинической работе, как с точки зрения фактора оценки индивидуального прогноза, так и с точки зрения объективной оценки эффективности проводимого лечения.

**6-я глава «Анализ медицинской помощи пациентам с метастатической меланомой»** изложена на следующих 17 страницах работы. В ней автором, с использованием различных методик проведен клинико-экономический анализ применения современной иммунотерапии, в частности на примере пролголимаба, в сравнении с наиболее известными и распространенными в Российской Федерации режимами таргетной терапии ингибиторами BRAF/MEK. В том числе продемонстрированы и экономические преимущества применения иммунотерапии в 1-ой линии у пациентов с метастатической меланомой с мутацией в гене BRAF V600.

В главе **Обсуждение**, на 11 страницах работы, автор проводит сопоставление и анализ полученных результатов исследования в сравнении с общей ситуацией лечения метастатической и неоперабельной меланомы, представленной в общемировых и российских литературных источниках и какой вклад в её дополнение вносит его собственное исследование.

В «Заключении» автор лаконично представляет ключевые моменты каждого из разделов диссертации и подводит итоги своему научному исследованию. Заключение построено логично в соответствии с результатами исследований других глав.

Достоинством работы является полное, последовательное и лаконичное изложение материала, методов исследования и результатов и соответствие предъявляемым требованиям к оформлению.

Выводы и практические рекомендации четко сформулированы, обоснованы и логично вытекают из результатов собственных исследований автора и полностью отражают суть поставленных задач.

Основные данные проведенного исследования опубликованы в научной печати, доложены на научных конференциях в России и зарубежом.

### **Заключение.**

Диссертационное исследование Орловой Кристины Вячеславовны «Метастатическая меланома кожи: совершенствование лекарственной терапии на основании биологических особенностей опухоли», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия является законченной, самостоятельной научно-квалификационной работой, выполненной на высоком научном и методическом уровне с использованием современных методов исследования, в которой на основании выполненных автором исследований и разработок осуществлено решение научной проблемы по оптимизации терапии метастатической и/или неоперабельной меланомы имеющее важное значение для развития онкологии.

По своей актуальности, уровню и объему проведенных исследований, научной новизне полученных результатов и их практической значимости, способу решения поставленных задач диссертационная работа Орловой К.В. 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 ей ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

Даю согласие на сбор, обработку, хранение и передачу персональных данных в диссертационный совет 21.1.032.01, созданный на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

### Официальный оппонент

доктор медицинских наук (14.01.12 Онкология),  
Заведующий онкологическим отделением № 5,  
Онкологического центра № 1 Государственного  
бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы  
«Городская клиническая больница имени С.С. Юдина  
Департамента здравоохранения города Москвы»,



Кудрявцев Дмитрий Владимирович

«9» сентября 2025 г.

Подпись д.м.н., Кудрявцева Д.В.. заверяю

Начальник отдела каров ГБУЗ

«ГКБ им. С.С. Юдина ДЗМ»



Спицына Анна Михайловна

Онкологический центр № 1 Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени С.С. Юдина Департамента здравоохранения города Москвы», 117152, г. Москва, Загородное ш., 18А, строение 7; Тел. +7 (495) 536-94-09

[gkob1@zdrav.mos.ru](mailto:gkob1@zdrav.mos.ru)