

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора кафедры дерматовенерологии и косметологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации Соколовой Анны Викторовны 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 темы исследования

По частоте встречаемости меланома замыкает второй десяток самых распространенных злокачественных опухолей в мире, и с каждым годом на протяжении последних 40 лет их становится больше. Смертность от меланомы остается достаточно высокой, хотя достижения последних лет в области лекарственной терапии позволили значимо увеличить продолжительность жизни пациентов с метастатической и/или неоперабельной меланомой. Выбор терапии основан как на стадии заболевания, так и на наличии/отсутствии мутаций (в генах *BRAF*, *NRAS*, *C-KIT*, экспрессии анти-PD-1), поэтому крайне актуальным является статистика распространенности мутаций в различных группах пациентов в Российской Федерации.

Несмотря на успехи и достижения в разработке новых лекарственных препаратов, в части случаев не удается достичь достаточного ответа на терапии, как на фоне таргетной, так и на фоне проведения иммунотерапии. Важным вопросом современной онкологии является обоснованный выбор первой и последующих линий терапии метастатической и/или неоперабельной меланомы. При этом так же важно изучать новые препараты и оценивать их безопасность и

эффективность на больших популяциях пациентов в рутинной клинической практике. Так, в 2020 году был зарегистрирован новый оригинальный российский иммунотерапевтический препарат пролголимаб, изучение которого проведено в рамках диссертационной работы.

С учетом растущих успехов терапии метастатической и/или неоперабельной меланомы, все больше пациентов получают дорогостоящую терапию в течение длительного времени, что делает фармакоэкономическую оценку выбора первой и последующих линий терапии важной для клинической практики.

Так же очень перспективным направлением является изучение новых потенциальных маркеров прогрессирования заболевания. Циркулирующая опухолевая ДНК может стать одним из потенциальных маркеров прогноза заболевания, что говорит о важности его изучения.

Научная новизна

Диссертационная работа Орловой К.В. реализует комплексный подход к решению крайне актуальной проблемы онкологии, касающейся повышения качества медицинской помощи пациентам с метастатической и/или неоперабельной меланомой.

Существенной научной новизной характеризуются полученные данные относительно распространенности различных молекулярно-генетических подтипов меланомы, анализ линий терапии метастатической и/или неоперабельной меланомы в рамках проведенного сетевого метаанализа рандомизированных исследований, в рутинной клинической практике, оценки эффективности и безопасности применения нового оригинального российского иммунотерапевтического препарата пролголимаб, фармакоэкономического анализа различных терапевтических режимов.

Проведение пилотных исследований по оценке возможности определения цДНК и молекулярно-генетических факторов при меланоме позволяют запланировать проведение дальнейших исследований для улучшения качества

оказания медицинской помощи. Диссертационная работа имеет большое значение для практического здравоохранения.

Автором на основании полученных данных разработан алгоритм выбора таргетной и/или иммунотерапии в зависимости от молекулярно-генетического подтипа опухоли и факторов прогноза.

Обоснованность и достоверность полученных результатов, научных положений, выводов и рекомендаций

Полученные в диссертационном исследовании данные основаны на результатах обследования и лечения 1083 пациентов с метастатической и/или неоперабельной меланомой, получавших лекарственное лечение в период с 2018 по 2022 годы. В рамках исследования применены современные инструменты статистического анализа, а также валидные, рекомендованные к использованию классификации. Проведение диссертационного исследования одобрено локальным комитетом по этике научных исследований. Достоверность полученных результатов подтверждается актом проверки первичной документации.

Тема диссертационной работы на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия утверждена на заседании ученого совета НИИ клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации «13» декабря 2021 года, протокол № 10.

Обоснованность научных положений, сформулированных в диссертации, обусловлена проведением исследований и анализа в строгом соответствии с принципами научной работы. Выбор методов исследования соответствует поставленным задачам, логично и обоснованно распределение пациентов по группам исследования. Полученные выводы соответствуют поставленным

задачам, написаны корректно и доказательно, представляют научный и практический интерес.

По материалам диссертации опубликовано 18 научных статей, из которых 10 в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России. В данных публикациях представлены фактические материалы и выводы диссертации, отражающие основные положения работы. Материалы диссертации представлены и обсуждены не только на российских, но и на международных научных конференциях.

Научно-практическая значимость работы

Научно-практическая значимость заключается в решении наиболее актуальных и важных проблем при планировании лекарственного лечения пациентов с метастатической и/или неоперабельной меланомой. Полученные в ходе исследования результаты и разработанные конкретные практические рекомендации позволяют индивидуально оценивать потенциальную эффективность того или иного метода лечения, использовать определённую последовательность режимов терапии и совершенствовать лекарственную терапию при метастатическом меланоме на основании биологических особенностей опухоли.

Следует особо отметить проведенный сетевой метаанализ исследований различных видов терапии у пациентов с мутацией в гене *BRAF*, который способствует оптимизации терапии.

Оценка содержания диссертации

Диссертационная работа Орловой К.В. оформлена по классическому типу. Материалы диссертации представлены на 290 страницах машинописного текста и содержат 76 рисунков, 73 таблицы. Диссертация включает в себя введение, семь глав (обзор литературы, описание материалов и методов, описание полученных результатов в 4 главах и их обсуждение), заключение, выводы,

практические рекомендации, список условных сокращений и список литературы, который содержит 320 источников.

Работа написана хорошим литературным языком, собственные результаты исследования хорошо иллюстрированы. Введение содержит исчерпывающее обоснование актуальности исследования, проведена оценка степени разработанности темы, сформулированы цель и задачи работы. Изложена научная новизна, практическая значимость. Положения, выносимые на защиту, полностью раскрывают суть проделанной работы.

В главе «обзор литературы» автор создает полное представление о современном состоянии изучаемой проблемы и основных направлениях исследований в этой области. Были рассмотрены клинические и морфологические факторы прогноза у пациентов с метастатической меланомой, лекарственная терапия первой и последующих линий при метастатической меланоме и/или неоперабельной меланоме на основе клинических рекомендаций в различных странах, в том числе в России, и прогностические факторы, связанные с успешностью лечения. Также была изучена роль циркулирующей опухолевой ДНК для оценки ее прогностического значения.

В главе «Материалы и методы» автор подробно характеризует клинический материал, детально рассматривает процесс реализации и проведения исследования, приводит характеристику всех методических приемов, использованных в работе, что в последующем значительно облегчает восприятие полученных результатов.

Представленный в главах собственных исследований материал изложен четко и в логической последовательности согласно поставленным задачам. Третья глава собственных исследований посвящена анализу результатов оценки распространенности молекулярно-генетических подтипов меланомы (мутаций в генах *BRAF* (и ее подтипов), *C-KIT*, *NRAS*, экспрессии PD-L1) в Российской Федерации, четвертая – сетевому метаанализу сравнения различных видов терапии метастатической меланомы, пятая – представлению основных данных клинических исследований, оценке эффективности и переносимости различных

вариантов лекарственной терапии (таргетной терапии ИПК BRAF и MEK, иммунотерапии антиPD1 ингибитора пролголимаб), оценке прогностических факторов, ассоциированных с выживаемостью без прогрессирования и общей выживаемостью при использовании различных режимов лекарственной терапии. Так же глава 5 содержит описание тест-системы для качественного и количественного определения циркулирующей опухолевой ДНК у пациентов с метастатической меланомой до и во время проведения лекарственной терапии. Глава 6 посвящена описанию расходов на лекарственную терапию меланомы и описаны потенциальные возможности сокращения затрат на лечение. Такой подход обеспечивает высокую степень доступности и значимости представленной информации.

В главе «обсуждение» последовательно полученные данные соотносятся с данными мировых исследований по теме, а также подробно описаны возможности практического применения полученных результатов.

Заключение содержит краткий и емкий обзор выполненных исследований. Выводы и практические рекомендации сформулированы четко и полностью отражают цель и задачи исследования.

Автореферат составлен в соответствии с существующими требованиями и полностью отражает содержание диссертации.

Заключение

Диссертационная работа Орловой Кристины Вячеславовны «Метастатическая меланома кожи: совершенствование лекарственной терапии на основании биологических особенностей опухоли» является самостоятельной законченной научно-квалификационной работой, которая содержит решение актуальной научной проблемы совершенствования лекарственной терапии при метастатической меланоме. Работа выполнена с использованием современных методов на высоком научном уровне, а ее результаты представляют ценность как для науки, так и для практического здравоохранения.

По своей актуальности, новизне и научно-практической значимости диссертационная работа Орловой Кристины Вячеславовны «Метастатическая меланома кожи: совершенствование лекарственной терапии на основании биологических особенностей опухоли» полностью соответствует требованиям пп. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013 г. (в действующей редакции постановлений Правительства Российской Федерации от 16 октября 2024 г. №1382), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а ее автор, Орлова К.В., достойна присуждения 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

Профессор кафедры дерматовенерологии и косметологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, доктор медицинских наук (3.1.6. Онкология, лучевая терапия, 3.1.23. Дерматовенерология),

Соколова Анна Викторовна

08.04.2025г.

Подпись д.м.н. Соколовой Анны Викторовны «заверяю»



Ученый секретарь
ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России,
д.м.н., профессор



Чеботарёва Татьяна Александровна

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации
125993, г. Москва, ул. Баррикадная, дом 2/1, строение 1
+7 (495) 681-60-02, dvrmapo@mail.ru