

УТВЕРЖДАЮ

Директор Федерального  
государственного бюджетного  
научного учреждения «Томский  
национальный исследовательский  
медицинский центр

Российской академии наук»,  
академик РАН, профессор,  
доктор биологических наук

В.А. Степанов

22. 2025 г.



### ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

**федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» о научно-практической значимости диссертационной работы Орловой Кристины Вячеславовны на тему «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.**

#### Актуальность темы исследования

Меланома кожи – это опухоль нейроэктодермального происхождения, возникающая в результате злокачественной трансформации меланоцитов, расположенных преимущественно в коже. Каждый четвертый пациент получает диагноз уже на III и IV стадиях заболевания. Предполагаемый прогноз заболеваемости и смертности от рака в США до 2040 г. свидетельствует о том, что меланома кожи займет лидирующие позиции в структуре заболеваемости среди мужчин с числом новых случаев, которое увеличится с 60 тыс. в 2020 г. до 127 тыс. в 2040 г., и среди женщин – с 40

тыс. до 92 тыс. новых случаев, что говорит о росте заболеваемости и еще раз подчеркивает актуальность исследований в данной области.

Современные успехи в лечении онкологических заболеваний во многом связаны с обнаружением молекулярных механизмов возникновения и развития злокачественных новообразований, отличающих их от клеток нормальных тканей, и появлением лекарственных препаратов, способных воздействовать на них. Поэтому так важно изучать распространённость мутаций при меланоме на территории Российской Федерации.

Результаты клинических исследований новых видов лечения сегодня подтверждены опытом их использования в программах широкого доступа и общей практике. Следует отметить, что новые препараты не только продемонстрировали более высокую эффективность по сравнению с химиотерапией, но и привели к существенному увеличению популяции длительно живущих пациентов с неоперабельной и/или метастатической меланомой. Однако стратегии выбора первой и последующих линий терапии остаются вопросом для обсуждения, и являются крайне актуальной темой исследований, особенно с опорой на различные прогностические факторы.

Преимуществом данной научно-исследовательской работы является использование комплексного подхода, направленного как на сравнение уже имеющихся исследований по терапии неоперабельной и/или метастатической меланомы, так и на проведение новых исследований безопасности и эффективности таргетной и иммунотерапии, которая включает в себя новый оригинальный российский иммунопрепарат пролголимаб.

Таким образом, работа Орловой К.В. направленная на поиск новых факторов, определяющих лечебные стратегии неоперабельной и/или метастатической меланомы актуальна, своевременна и имеет существенное как теоретическое, так и практическое значение.

### **Связь темы диссертации с планом основных научных работ**

Диссертационная работа Орловой Кристины Вячеславовны посвящена повышению эффективности лечения больных метастатической меланомой за счет индивидуализации лечебных подходов. Проведенное исследование выполнено в соответствии с планом научно-исследовательских работ ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. 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.

### **Новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Автором получены научные данные, которые расширяют имеющиеся представления о выборе стратегии первой и последующих линий терапии неоперабельной и/или метастатической меланомы в зависимости от молекулярно-генетических особенностей опухоли и факторов прогноза.

Орлова К.В. на значительном объеме материала провела оценку частоты встречаемости различных молекулярно-генетических подтипов меланомы в Российской Федерации, показала частоту определения ключевых факторов прогноза в лечении пациентов с метастатической меланомой.

Проведен систематический обзор и сетевой метаанализ исследований первой линии лекарственной терапии метастатической меланомы с мутацией в гене BRAF.

Проведен анализ эффективности и безопасности нового российского оригинального анти-PD1 иммуноонкологического препарата пролголимаб по данным многоцентрового проспективного исследования рутинной практики

его применения на территории Российской Федерации; проведен анализ эффективности таргетной терапии и в целом оценка лечебных подходов на основании результатов многоцентрового исследования рутинной практики для пациентов с наличием мутации в гене BRAF на территории Российской Федерации.

Проведено не прямое сравнение и фармакоэкономический анализ последовательностей терапии (пролголимаб – таргетная терапия и наоборот).

Валидирована тест-система для определения циркулирующей опухолевой ДНК в крови у пациентов с меланомой.

Проведено исследование лечебных подходов и доступности лекарственной терапии при меланоме в реальной клинической практике в Российской Федерации.

В целом, полученные результаты, сформулированные выводы и защищаемые положения имеют несомненную научную новизну, как в теоретическом, так и практическом плане. Диссертационная работа имеет большое значение для практического здравоохранения.

### **Значимость полученных результатов для науки и практики**

В результате проведенного исследования получены фундаментальные и клинические данные, расширяющие знания о прогностических факторах при меланоме, о выборе терапевтической стратегии. Полученные в диссертации результаты могут повысить эффективность терапии неоперабельной и/или метастатической меланомы.

Полученные в результате работы Орловой К.В. данные демонстрируют распространённость молекулярно-генетических характеристик метастатической меланомы в реальной клинической практике в России, эффективность и переносимость лекарственной терапии, а также влияние на бюджет проведения лекарственной терапии. Решая поставленные задачи создана база данных, позволяющая проводить оценку эффективности и переносимости, а также отдаленных результатов лечения. Показано, что

эффективность таргетной терапии при подтипе мутации *BRAF* V600E выше, чем при других более редких подтипах (V600K, D, R и др.), но при этом выявлена частота назначения анализа мутации в гене *BRAF*V600 без спецификации подтипа, что в дальнейшем при разработке клинических рекомендаций и при работе с регионами будет улучшено. Проведенный сетевой метаанализ рандомизированных клинических исследований, оценивающих эффективность лекарственной терапии первой линии у пациентов с метастатической и/или неоперабельной меланомой с мутацией в гене *BRAF*, включающий все опции лечения. Этот анализ подтверждает эффективность иммунотерапии в качестве терапии выбора первой линии, в том числе преимущество назначения иммунотерапии анти-PD1 над комбинированной таргетной терапией в отношении общей выживаемости пациентов при сроке 2, 3 года и 5 лет.

Изученные в ходе работы подходы к лекарственной терапии метастатической и/или неоперабельной меланомы кожи, включая оценку нового иммуноонкологического препарата анти-PD1 пролголимаба, разработанного в Российской Федерации, позволили оценить эффективность и переносимость лекарственной терапии в рутинной клинической практике в России.

На основании проведенной работы сформулированы рекомендации в качестве терапии первой линии у пациентов с мутацией в гене *BRAF*, когда назначение комбинированной иммунотерапии не рассматривается, отдавать предпочтение монотерапии анти-PD1 у пациентов без «висцерального криза» и без метастатического поражения головного мозга. С целью снижения смертности от меланомы в Российской Федерации и увеличения общей выживаемости пациентов с метастатической меланомой целесообразно использовать наиболее эффективные варианты лекарственной терапии в первых линиях лечения. Не рекомендуется назначать химиотерапию дакарбазином и/или другими цитостатиками в качестве терапии первой линии при лечении метастатической меланомы. Химиотерапию

целесообразно рассматривать в качестве лишь паллиативной опции при прогрессировании на фоне проведения иммунотерапии ингибиторами контрольных точек иммунитета или таргетной терапии ИПК BRAF и MEK.

### **Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы**

Фактические материалы и теоретические положения диссертации могут использоваться в работе научно-исследовательских коллективов, занимающихся проблемами лечения меланомы, в учебном процессе при обучении ординаторов и аспирантов медицинских ВУЗов, последипломном образовании врачей-онкологов.

Результаты, полученные в данном исследовании, используются в работе 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, г. Москва; отделения противоопухолевой лекарственной терапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург.

С учетом научной и практической значимости выполненного исследования рекомендуется более широкое внедрение результатов исследования в учебно-методический процесс медицинских ВУЗов кафедр и лечебно-профилактическую работу медицинских учреждений на территории Российской Федерации.

### **Личный вклад автора**

Автор принимал непосредственное участие во всех этапах представленной 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. Также автором осуществлялась 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. В соавторстве написаны и опубликованы печатные работы в журналах, рекомендованных Перечнем ВАК, в которых отражены научные результаты по теме диссертации.

### **Общая характеристика диссертационной работы:**

Диссертация оформлена традиционно 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. Автореферат отражает основные результаты диссертационной работы.

Диссертация Орловой К.В. выполнена на высоком научно-методическом уровне, написана профессиональным языком. Цель и задачи диссертационной работы сформулированы конкретно. Полученный с применением современных высокоинформативных методов фактический материал полностью отвечает поставленной цели и задачам проведенного исследования. Высококачественное проведение исследований является свидетельством высокой достоверности результатов. Для обработки результатов использованы адекватные современные методы статистической обработки результатов, обеспечивающие высокую степень обоснованности выводов. Работа выполнена на современном сертифицированном оборудовании с использованием объективных клинических и

инструментальных методов. Выдвигаемые научные положения и выводы аргументированы фактическими данными.

Принципиальных замечаний по оформлению работы нет.

Автореферат полностью отражает основные разделы диссертационного исследования.

Автор имеет достаточное количество печатных работ - 18, из них 10 статей, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для опубликования основных результатов исследований. Материалы диссертации, были представлены и обсуждены на российских и международных конференциях.

### **Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации**

Работа оформлена в соответствии с требованиями 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), написана стилистически грамотно. Разделы взаимосвязаны между собой. Степень достоверности и обоснованности научных положений, выводов, рекомендаций, сформулированных в диссертационной работе, не вызывает сомнений. Принципиальных замечаний по работе нет.

### **Заключение**

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 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 Кристина Вячеславовна, заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

Отзыв обсужден и одобрен на научно-практической конференции Научно-исследовательского института онкологии - филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» «22» апреля 2025 года, протокол № 4.

Научный руководитель,  
врио директора НИИ онкологии Томского НИМЦ,  
доктор медицинских наук,  
профессор, академик РАН,  
заслуженный деятель науки РФ

Чойзонов Евгений Лхаматцыренович  
«23» апреля 2025 г.

Подпись д.м.н. Чойзорова Е.Л. «заверяю»:

Ученый секретарь Томского НИМЦ,  
кандидат биологических наук



Хитринская Ирина Юрьевна

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»;  
634050, г. Томск, Набережная реки Ушайки ул. д. 10; тел.8(3822) 51- 22- 28;  
e-mail: center@tnimc.ru; сайт: <https://www.tnimc.ru/>