

ПРОТОКОЛ № 32

Заседания Диссертационного совета Д001.017.01 по защите диссертаций на соискание степени кандидата наук, доктора наук на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России от 7 ноября 2019 года.

ПРИСУТСТВОВАЛИ:

1. Заридзе Д.Г., д.м.н., 14.01.12 «медицинские науки» — заместитель председателя
2. Кадагидзе З. Г., д.м.н., 14.01.12 «медицинские науки» — ученый секретарь
3. Богуш Т. А., д.б.н., 14.01.12 «биологические науки»
4. Бохян В.Ю., д.м.н., 14.01.12 «медицинские науки»
5. Вашакмадзе Л.А., д.м.н., 14.01.12 «медицинские науки»
6. Воротников И.К., д.м.н., 14.01.12 «медицинские науки»
7. Гарин А.М., д.м.н., 14.01.12 «медицинские науки»
8. Гурцевич В.Э., д.м.н., 14.01.12 «биологические науки»
9. Жордания К.И., д.м.н., 14.01.12 «медицинские науки»
10. Заботина Т.Н., д.б.н., 14.01.12 «биологические науки»
11. Карпухин А.В., д.б.н., 14.01.12 «биологические науки»
12. Котельников А.Г., д.м.н., 14.01.12 «медицинские науки»
13. Лактионов К.К., д.м.н., 14.01.12 «медицинские науки»
14. Лихтенштейн А.В., д.б.н., 14.01.12 «биологические науки»
15. Любченко Л.Н., д.м.н., 14.01.12 «медицинские науки»
16. Малихова О.А., д.м.н., 14.01.12 «медицинские науки»
17. Мудунов А.М., д.м.н., 14.01.12 «медицинские науки»
18. Петерсон С.Б., д.м.н., 14.01.12 «медицинские науки»
19. Поддубный Б.К., д.м.н., 14.01.12 «медицинские науки»
20. Поляков В.Г., д.м.н., 14.01.12 «медицинские науки»

ПОВЕСТКА ДНЯ:

1. Защита диссертации Назаровой Валерии Витальевны «Лечение и прогноз метастатической увеальной меланомы», представленной на соискание

ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология.

I. СЛУШАЛИ:

Защиту диссертации Назаровой Валерии Витальевны «Лечение и прогноз метастатической увеальной меланомы», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология;

Научный руководитель:

Демидов Лев Вадимович, доктор медицинских наук, профессор, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, НИИ клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова, онкологическое отделение хирургических методов лечения №12 (онкодерматологии), заведующий.

Официальные оппоненты:

Подвязников Сергей Олегович, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра онкологии и паллиативной медицины, профессор;

Проценко Светлана Анатольевна, доктор медицинских наук, федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, научный отдел инновационных методов терапевтической онкологии, ведущий научный сотрудник; отделение химиотерапии и инновационных технологий, заведующая,

дали положительные отзывы о диссертации.

Ведущая организация Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А.Герцена – филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, в своем положительном заключении,

составленном Феденко Александром Александровичем, доктором медицинских наук, заведующим отделом лекарственного лечения опухолей МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России и утвержденном Костиным Андреем Александровичем, доктором медицинских наук, доцентом, первым заместителем генерального директор ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, указала, что диссертация представляет собой научно-квалификационную работу, которая соответствует критериям «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 02 августа 2016 г. № 748, от 29 мая 2017 г. № 650, от 28 августа 2017 г. № 1024 и от 01 октября 2018 г. № 1168), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, и ее автор заслуживает искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология.

На диссертацию и автореферат поступили отзывы из:

федерального государственного автономного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр «Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва. Отзыв подписан ученым секретарем ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, доктором медицинских наук Иойлевой Еленой Эдуардовной. В отзыве указано, что диссертационная работа посвящена актуальной теме современной онкологии, выполнена на репрезентативном материале, на высоком научно-методическом уровне, является законченной, самостоятельной научно-квалификационной работой, соответствующей требованиям п. 9 «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 02 августа 2016 г. № 748, от 29 мая 2017 г. № 650, от 28 августа 2017 г. № 1024 и от 01 октября 2018 г. № 1168), предъявляемым к диссертациям на

соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология.

Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Онкологический диспансер №3» Министерства здравоохранения Краснодарского края. Отзыв подписан доктором медицинских наук, доцентом, главным врачом ГБУЗ «Онкологический диспансер №3» Леоновым Михаилом Генриховичем. В отзыве указано, что диссертация Назаровой В.В. является самостоятельной законченной научно-квалификационной работой, которая соответствует требованиям п. 9 «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 02 августа 2016 г. № 748, от 29 мая 2017 г. № 650, от 28 августа 2017 г. № 1024 и от 01 октября 2018 г. № 1168), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология.

Отзывы целиком положительные, замечаний нет.

ПОСТАНОВИЛИ:

1. На основании результатов тайного голосования (из утвержденного состава диссертационного совета 30 человек присутствовало 20 человек, роздано 20 бюллетеней, осталось неиспользованных бюллетеней — 10, оказалось в урне — 20. При вскрытии урны «за» проголосовало 20, «против» нет, недействительных — нет) считать, что диссертация соответствует требованиям ВАК при Минобрнауки России, предъявляемым к диссертациям на соискание степени кандидата наук и присудить Назаровой Валерии Витальевне ученую степень кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология.

2. Принять заключение Диссертационного совета Д001.017.01 на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России в соответствии с

Положением ВАК при Минобрнауки России (текст заключения Диссертационного совета о научно-практической значимости диссертации Назаровой В.В. прилагается).

Заместитель председателя
диссертационного совета,
д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН

Д.Г. Заридзе

Ученый секретарь
диссертационного совета,
д.м.н., профессор

З.Г. Кадагидзе

7 ноября 2019 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА Д 001.017.01 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 КАНДИДАТА МЕДИЦИНСКИХ НАУК

аттестационное дело № _____

дата защиты 7 ноября 2019 г., протокол № 32

О присуждении Назаровой Валерии Витальевне, гражданину Российской Федерации, степени кандидата медицинских наук.

Диссертация «Лечение и прогноз метастатической увеальной меланомы» в виде рукописи по специальности 14.01.12 – онкология принята к защите 18 июля 2019 года, протокол №23, диссертационным советом Д001.017.01 на базе федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Москва, 115478, Каширское шоссе, д.24, Приказ о создании диссертационного совета №105/нк от 11.04.2012 г).

Соискатель Назарова Валерия Витальевна, 1987 года рождения, в 2010 году окончила лечебный факультет государственного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Московский государственный медико-стоматологический университет федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию Российской Федерации».

В 2012 – 2018 гг. обучалась в аспирантуре по специальности 14.01.12 – онкология на базе отделения хирургического № 10 (биотерапии опухолей) научно-исследовательского института (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 (ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России).

В настоящее время работает в должности врача-онколога онкологического отделения хирургических методов лечения №12 (онкодерматологии) НИИ клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Диссертация выполнена в онкологическом отделении хирургических методов лечения №12 (онкодерматологии) НИИ клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Научный руководитель:

Демидов Лев Вадимович, доктор медицинских наук, профессор, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, НИИ клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова, онкологическое отделение хирургических методов лечения №12 (онкодерматологии), заведующий.

Официальные оппоненты:

Подвязников Сергей Олегович, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра онкологии и паллиативной медицины, профессор;

Проценко Светлана Анатольевна, доктор медицинских наук, федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, научный отдел инновационных методов терапевтической онкологии, ведущий научный сотрудник; отделение химиотерапии и инновационных технологий, заведующая.

Ведущая организация Московский научно–исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, в своем положительном заключении, составленном Феденко Александром Александровичем, доктором медицинских наук, заведующим отделом лекарственного лечения опухолей МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России и утвержденном Костиным Андреем Александровичем, доктором медицинских наук, доцентом, первым заместителем генерального директор ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, указала, что диссертация представляет собой научно-квалификационную работу, которая соответствует критериям «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 02 августа 2016 г. № 748, от 29 мая 2017 г. № 650, от 28 августа 2017 г. № 1024 и от 01 октября 2018 г. № 1168), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, и ее автор заслуживает искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология.

Соискатель имеет 22 научные публикации, из них 11 по теме диссертации, из них 11 статей опубликовано в журналах, рекомендованных перечнем ВАК при Минобрнауки России.

Наиболее значимые работы по теме диссертации:

1. Назарова, В.В. Современные опции и перспективы системной метастатической увеальной меланомы. Обзорная статья / В.В. Назарова, Я.А. Жуликов, Л.В. Демидов, И.Е. Синельников // Медицинский алфавит. — 2014. — Т.10. — № 1. — С. 19–23.
2. Назарова, В.В. Современные тенденции в терапии увеальной меланомы: обзор проблемы / В.В. Назарова, К.В. Орлова, И.А. Утяшев, Н.Н.

Мазуренко, Л.В. Демидов // Злокачественные опухоли. — 2014. — Т. 11. — № 4. — С. 54–61.

3. Долгушин, Б.И. Трансартериальная химиоэмболизация при метастазах увеальной меланомы в печени / В.В. Назарова, Б.И. Долгушин, В.Ю. Косырев, Д.В. Мартынков, Л.В. Демидов, Н.А. Шишкина, И.А. Утяшев // Вестник рентгенологии и радиологии. — 2016. — Т. 97. — № 4. — С. 215–223.

4. Назарова, В.В. Перспективы иммунотерапии метастатической увеальной меланомы / В.В. Назарова, К.В. Орлова, И.А. Утяшев, И.В. Самойленко, Г.Ю. Харкевич, И.Н. Михайлова, Л.В. Демидов // Эффективная фармакотерапия. — 2016. — 39. — С. 68–72.

5. Яровая, В.А. «Прогностическая» биопсия меланомы хориоидеи: техника, морфологическая и молекулярно-генетическая диагностика / В.В. Назарова, В.А. Яровая, С.С. Клеянкина, А.А. Яровой, О.В. Голубева, Л.В. Демидов, Т.Т. Кондратьева и др. // Современные технологии в офтальмологии. — 2017. — Т.14. — № 1. — С. 375–377.

6. Яровая, В.А. Молекулярно-генетический анализ увеальной меланомы при органосохраняющем лечении / В.А. Яровая, А.А. Яровой, А.Р. Зарецкий, Л.В. Демидов, С.С. Клеянкина, В.В. Назарова, А.И. Сендерович // Практическая медицина». — 2018. — № 3 (114). — С. 213–216.

7. Яровая, В.А. Молекулярное тестирование увеальной меланомы. Находки / В.А. Яровая, А.А. Яровой, С.С. Клеянкина, Е.Н. Коробов, Л.В. Чудакова, Л.В. Демидов, В.В. Назарова, А.Р. Зарецкий // Современные технологии в офтальмологии. — 2018. — Т.15. — № 4. — С. 297-299

8. Зарецкий, А.Р. Опыт молекулярного тестирования увеальной меланомы 1–3 стадии при консервативном и хирургическом лечении / А.Р. Зарецкий, В.А. Яровая, Л.В. Чудакова, В.В. Назарова, Л.В. Демидов, А.А. Яровой // Вопросы онкологии. — 2018. — №5. — С. 625–632.

9. Мазуренко, Н.Н. Молекулярно-генетическая гетерогенность меланомы глаза / Н.Н. Мазуренко, И.В. Цыганова, В.В. Назарова, И.А. Утяшев,

К.В. Орлова, Д.А. Понкротова, Д.В. Мартынков и др. // Успехи молекулярной онкологии. – 2018. — Т. 5. — № 3. — С. 51–58.

На диссертацию и автореферат поступили отзывы из:

федерального государственного автономного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр «Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва. Отзыв подписан ученым секретарем ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, доктором медицинских наук Иойлевой Еленой Эдуардовной. В отзыве указано, что диссертационная работа посвящена актуальной теме современной онкологии, выполнена на репрезентативном материале, на высоком научно-методическом уровне, является законченной, самостоятельной научно-квалификационной работой, соответствующей требованиям п. 9 «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 02 августа 2016 г. № 748, от 29 мая 2017 г. № 650, от 28 августа 2017 г. № 1024 и от 01 октября 2018 г. № 1168), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология.

Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Онкологический диспансер №3» Министерства здравоохранения Краснодарского края. Отзыв подписан доктором медицинских наук, доцентом, главным врачом ГБУЗ «Онкологический диспансер №3» Леоновым Михаилом Генриховичем. В отзыве указано, что диссертация Назаровой В.В. является самостоятельной законченной научно-квалификационной работой, которая соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013 г. (в редакции постановлений Правительства Российской Федерации

Федерации от 21 апреля 2016 г. № 335, от 02 августа 2016 г. № 748, от 29 мая 2017 г. № 650, от 28 августа 2017 г. № 1024 и от 01 октября 2018 г. № 1168), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 –онкология.

Отзывы целиком положительные, замечаний нет.

Обоснование выбора оппонентов и ведущей организации. Оппоненты выбраны из числа компетентных в соответствующей отрасли науки ученых, имеющих публикации в соответствующей сфере исследования и давших на это свое согласие. Ведущая организация выбрана как центр, широко известный своими достижениями в области клинической онкологии, способный определить научную и практическую ценность диссертации.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

Разработан алгоритм лечения метастатической увеальной меланомы на основании существующих системных и локальных методов воздействия.

Предложены оригинальные суждения по заявленной тематике, на основании которых была разработана тактика персонализированного подхода к лечению больных с метастатической увеальной меланомой в зависимости от клинических и биологических характеристик.

Доказано, что у пациентов с метастатической увеальной меланомой наихудшего прогноза (менее 5 лет от установления первичного диагноза) наибольшим преимуществом в первой линии терапии обладает комбинированная химиотерапия с включением паклитаксела и карбоплатина, тресульфана и гемцитабина. При таком подходе выше частота стабилизации опухолевого процесса. При солитарном поражении печени (метастатический очаг менее 4 см) методом выбора служит хирургическое лечение, увеличивающее медиану времени до прогрессирования.

Введены новые подходы к обследованию и лечению больных метастатической увеальной меланомой. Обоснована необходимость проведения

комплексного обследования с обязательным включением МРТ брюшной полости с внутривенным (в/в) контрастированием или КТ брюшной полости с в/в контрастированием всем пациентам с метастатической увеальной меланомой для оценки распространенности метастатического процесса. Выявлены факторы неблагоприятного прогноза у пациентов с метастатической увеальной меланомой. Показана эффективность иммунотерапии у пациентов с метастазами в печени и возможность терапии анти-CTLA4 и анти-PD1 моноклональными антителами при сочетанном метастатическом поражении печени и других органов в качестве второй и последующих линий. В исследовании продемонстрировано, что преимущество имели режимы полихимиотерапии (ПХТ) паклитаксел и карбоплатин, гемцитабин и треосульфат. Установлены показания к проведению локальных методов лечения и порядок их применения в рамках комбинированного лечения пациентов с метастатической увеальной меланомой.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

в диссертации на основании анализа большого числа пациентов, которым проводилось лечение в одной клинике, **доказаны** положения, вносящие вклад в расширение представлений о клинических проявлениях метастатической увеальной меланомы и различных комбинированных хирургических и химиотерапевтических подходах к лечению больных данным заболеванием. Впервые проведено сравнение основных параметров эффективности традиционных режимов химиотерапии, иммунотерапии, локальных методов лечения, разработаны факторы прогноза для индивидуализации лечения в зависимости от объема метастатического поражения и сроков прогрессирования заболевания. Представлены убедительные доказательства преимуществ режимов ПХТ паклитаксел и карбоплатин, гемцитабин и треосульфат у пациентов с метастатической увеальной меланомой наихудшего прогноза, применения локального хирургического лечения у пациентов с солитарным поражением печени. Применительно к проблематике диссертации оценена встречаемость активирующих мутаций генов *GNAQ* и *GNA11*, показана их специфичность для увеальной меланомы, прогностическая ценность и перспективность проведения

молекулярно-генетического исследования для стратификации риска и персонализации лечения и наблюдения пациентов с увеальной меланомой.

На большом клиническом материале **предложен** алгоритм выбора последующей тактики лекарственного лечения в зависимости от объема метастатического поражения и сроков прогрессирования заболевания, ответа на первую линию терапии с последующим выбором терапии. **Доказано**, что при использовании режимов ПХТ паклитаксел и карбоплатин, гемцитабин и треосульфат наблюдается наибольшая частота стабилизации опухолевого процесса (41% и 45%, соответственно). При этом достоверных различий в показателях общей выживаемости между группами пациентов не получено.

Доказано, что безрецидивная выживаемость пациентов с уровнем ЛДГ выше 700 Ед/л (норма менее 450 Ед/л), получавших в первую линию дакарбазин-содержащие режимы химиотерапии, была ниже, чем у пациентов с уровнем ЛДГ менее 700 Ед/л ($p=0,03$), что свидетельствовало о прогностической ценности ЛДГ. При этом исследованные режимы химиотерапии не отличались по эффективности друг от друга.

Установлено, что наибольшей токсичностью обладали режимы химиотерапии, включающие схему с использованием мустофорана (у 71% пациентов развилась тромбоцитопения 3–4-й степени) и комбинированный режим ПХТ по схеме CVD (у 63% зарегистрирована гематологическая токсичность 3–4-й степени).

Определено, что трансартериальная химиоэмболизация в первой линии у пациентов с изолированным поражением печени при увеальной меланоме мало эффективна: медиана времени до прогрессирования составила 3 мес. (95% ДИ 2–6 мес.).

С целью достижения максимальных показателей продолжительности жизни **разработаны** рекомендации по выбору тактики в зависимости от объема метастатического поражения и сроков прогрессирования заболевания. На основании проведенного исследования выделены две прогностические группы пациентов: со сроками прогрессирования менее и более 5 лет. Разработаны схемы

системного и локального воздействия для каждой ситуации. **Доказано**, что данные о молекулярно-генетическом статусе первичной и метастатической увеальной, определяемые методом с помощью FISH-реакции и ПЦР, имеют прогностическое значение и могут стать основой для дальнейшего поиска эффективных методов персонализированного лечения этой сложной группы пациентов.

Выявлено, что у пациентов с мутацией в гене *GNA11* выявлено достоверное ($p=0,03$) уменьшение времени до прогрессирования в сравнении с пациентами с мутацией *GNAQ*.

Изложены убедительные данные того, что больные с изолированным поражением печени имели меньшую медиану общей выживаемости по сравнению с пациентами с внепечёночным поражением (34 мес. (95% ДИ 27–40 мес.) против 62 мес. (95% ДИ 49–77 мес.; $p=0,007$). Было также **показано**, что для общей выживаемости неблагоприятное прогностическое значение имели возраст старше 54 лет ($p=0,03$) и повышенный уровень АСТ (более 40 Ед/л, $p=0,03$), а для безрецидивной выживаемости — возраст старше 64 лет ($p=0,016$).

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

Разработан и внедрен в практическую деятельность ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России дифференцированный подход к обследованию и лечению больных метастатической увеальной меланомой.

Определены перспективы практического применения полученных результатов для оптимизации лечения больных метастатической увеальной меланомой.

Созданы научно обоснованные практические рекомендации по лекарственному и комбинированному лечению больных метастатической увеальной меланомой с учетом сроков прогрессирования и объема метастатического поражения, выработанных в диссертации.

Представлены предложения по направлениям дальнейших исследований, целью которых является повышение эффективности лечения больных данной патологии.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

Работа выполнена на высоком научно-методическом уровне и основывается на большом клиническом материале (274 пациента). Примененные методики соответствовали цели и задачам исследования.

Разработка теории и построение идеи настоящего исследования основывалось на данных ранее проведенных исследований, показавших плохой прогноз и отсутствие эффективных методов лечения метастатической увеальной меланомы, свидетельствуя о необходимости разработки подходов к лечению этой сложной группы пациентов с использованием существующих режимов системного лечения в комбинации с локальными методами воздействия. Анализ молекулярно-генетического профиля первичной и метастатической увеальной меланомы обусловлен необходимостью выявления возможных мишеней системного лечения и персонализации тактики ведения пациентов с увеальной меланомой, а также отсутствием данных по частоте генетических мутаций в первичной и метастатической увеальной в России. Отсутствие определенности в оптимальной тактике в отношении метастатической увеальной меланомы послужило предпосылкой в проведении скрупулезного анализа эффективности существующих режимов химиотерапии, иммунотерапии и методов локального воздействия. Отсутствие единой базы данных пациентов с увеальной меланомой, редкость заболевания стали поводом проведения ретроспективного и проспективного исследования с включением всех пациентов, получивших лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Полагаясь на собственный опыт лечения пациентов с метастатической увеальной меланомы и международный опыт, составлен алгоритм лечения пациентов с метастатической увеальной меланомой.

Установлено, что предлагаемая соискателем стратегия лекарственного и комбинированного лечения больных метастатической увеальной меланомой

имеет преимущества по сравнению со стандартными подходами, поскольку позволяет: 1. Улучшить онкологические результаты лечения пациентов с метастатической увеальной меланомой, предложив персонализированный алгоритм лечения на основе стратификации риска и комбинации системной терапии и локальных методов воздействия; 2. Улучшить непосредственные результаты лечения пациентов с метастатической увеальной меланомой, исключив наиболее токсичные режимы системного лечения; 3. Оптимизировать сроки и порядок проведения лечения пациентов с метастатической увеальной меланомой благодаря раннему выявлению прогрессирования увеальной меланомы и точной оценке распространенности опухолевого процесса с помощью комплексного обследования.

Использованы современные методики получения и статистической обработки информации. Исследование проведено на большом однородном клиническом материале: включены данные 274 пациентов с увеальной меланомой, наблюдавшихся в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России с 1990 по 2017 гг. Для определения наличия/отсутствия генетических нарушений материал был исследован с помощью FISH-реакции, проведено исследование панели молекулярно-генетических маркеров методом ПЦР. Применялись современные методики обработки информации: в рамках статистического анализа продолжительность жизни и время до прогрессирования оценивали с помощью метода Каплана Майера и сравнивали по лог-ранговому тесту. Для проверки достоверности различий значений признаков в группах использовали тесты «хи-квадрат» и точный критерий Фишера. Различия считали статистически достоверными при $p < 0,05$. Корреляция проводилась с помощью коэффициента корреляции Пирсона и коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Для оценки независимости признаков и расчета сравнительного риска (HR) использовали модель пропорционального регрессионного анализа Кокса.

Личный вклад соискателя состоит в планировании всех этапов диссертационной работы; проведении анализа отечественной и зарубежной литературы по данной научной тематике; личном участии в лечении и

консультировании больных; получении, анализе и интерпретации данных об особенностях течения заболевания и результатах наблюдения за всеми пациентами, включенными в исследование; апробации, внедрении и публикации результатов исследования.

Диссертация охватывает основные вопросы поставленной научной задачи и соответствует критерию внутреннего единства, что подтверждается наличием последовательного плана исследования, основной идейной линии, концептуальности и взаимосвязи выводов. Сформулированные соискателем практические рекомендации свидетельствуют о достижении основной цели проведенного исследования, которой являлось разработка алгоритма лечения метастатической увеальной меланомы на основании существующих системных и локальных методов воздействия.

Выводы диссертационного совета

Диссертационная работа Назаровой Валерии Витальевны на тему «Лечение и прогноз метастатической увеальной меланомы», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является самостоятельным и законченным научно-квалификационным исследованием. Представленные научные положения можно квалифицировать как решение актуальной задачи в области клинической онкологии. Методологический подход, уровень и объем проведенных исследований достаточны. Научные работы, опубликованные по теме диссертации, и автореферат полностью отражают основные положения диссертационной работы.

Представленная работа Назаровой Валерии Витальевны соответствует всем требованиям «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 02 августа 2016 г. № 748, от 29 мая 2017 г. № 650, от 28 августа 2017 г. № 1024 и от 01 октября 2018 г. № 1168), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает

присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 20 человек, из них 15 докторов наук по специальности 14.01.12 – онкология «медицинские науки», из утвержденного состава диссертационного совета 30 человек, проголосовали за присуждение ученой степени – 20, против присуждения ученой степени нет, недействительных бюллетеней — нет.

Заместитель председателя

диссертационного совета,

д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН

Д.Г. Заридзе

Ученый секретарь

диссертационного совета,

д.м.н., профессор

З.Г. Кадагидзе

7 ноября 2019 г.