

ОТЗЫВ

**официального оппонента на диссертацию Новика Алексея Викторовича
«Персонализация системной лекарственной терапии у больных
солидными опухолями на основе оценки иммунологических
показателей», представляемую на соискание ученой степени доктора
медицинских наук по специальностям: 3.1.6. Онкология, лучевая
терапия, 3.2.7. Аллергология и иммунология**

АКТУАЛЬНОСТЬ ТЕМЫ ДИССЕРТАЦИОННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Взаимодействие между иммунной системой и злокачественной опухолью представляет собой тонкий баланс между процессами иммунной активации и иммунной супрессии. Иммунная система может распознавать и элиминировать единичные опухолевые клетки, контролировать рост опухоли, обеспечивать длительную ремиссию заболевания, однако, способность опухоли уклоняться, «ускользать», от иммунного распознавания (иммунологического надзора) во многих случаях определяет клинический исход болезни. В то же время опухоль использует различные механизмы для разрушения иммунологической защиты, многие из которых реализуются на клеточном и молекулярном уровне. Хорошо известно, что основную роль в ответе на опухоль играют Т-лимфоциты. Для их оптимальной активации помимо взаимодействия Т-клеточного рецептора с соответствующим антигеном, презентированным в комплексе с молекулами МНС-I или МНС-II, требуется сбалансированное взаимодействие сигналов с соответствующих костимуляторных (CD28, CD137, OX40, и др.) и коингибиторных (CTLA-4, PD-1 и др.) рецепторов, модулирующих процесс Т-клеточной активации. Нарушение регуляции этого взаимодействия приводит к неспособности клеток-эффекторов подавлять опухолевый рост. Субпопуляции регуляторных Т-клеток, миелоидные супрессорные клетки, цитокины (TGF- β и IL-10), хемокины и другие супрессорные факторы, участвуют в подавлении

противоопухолевого иммунного ответа, обеспечивая прогрессивный рост опухоли. В настоящее время продемонстрирована возможность увеличения продолжительности жизни больных различными солидными опухолями при применении клеточных технологий (противоопухолевые вакцины, клоны Т-лимфоцитов, NK-клеток), моноклональных антител (антитела к EGFR, HER2, VEGF, CD20, CTLA4, PD-1, PD-L1 и др.), цитокинов (интерферон-альфа, интерлейкин-2). Однако, несмотря на значительные успехи в лекарственном лечении солидных опухолей с помощью иммунотерапии, лечение онкологических больных, особенно в распространенных стадиях заболевания, представляет трудно решаемую проблему. Это во многом обусловлено развитием первичной и вторичной резистентности к лечению, гетерогенностью ответов на терапию и изменчивостью популяции опухолевых клеток. Кроме того, применение современных средств иммунотерапии выявило возможность позднего развития эффекта лечения и наличие особых типов ответа на лечение, диагностика которых на сегодняшний день затруднительна. Всё это требует поиска и разработки надежных биомаркеров, позволяющих персонализировать лечение.

Иммунная система является основной точкой приложения и главным действующим компонентом иммунотерапии. Однако, сегодня ее состояние не учитывается при назначении подобных методов лечения. Вопросы использования показателей состояния иммунной системы для решения клинических задач назначения и проведения противоопухолевой терапии остаются недостаточно разработанными. Вместе с тем выявляемые изменения иммунной системы часто оказываются схожими при разных локализациях злокачественных новообразований и могут служить источником дополнительной информации для персонализации лечения. Ввиду этого, актуальность данной диссертационной работы не вызывает сомнения.

Целью диссертационного исследования явилось улучшение результатов лечения больных солидными опухолями путём использования

оценки состояния иммунной системы при планировании и проведении системной противоопухолевой терапии.

НАУЧНАЯ НОВИЗНА ИССЛЕДОВАНИЯ И ДОСТОВЕРНОСТЬ ПОЛУЧЕННЫХ ДАННЫХ

В диссертации Новика А.В. впервые была проведена оценка вариабельности измерений иммунологических параметров у онкологических больных, определены факторы, влияющие на вариабельность и её значение для оценки результатов исследований. Установлена высокая распространённость иммунологических нарушений у онкологических больных и дана их характеристика. Определена частота отклонений в показателях иммунного статуса у больных злокачественными опухолями, в том числе у пациентов с первично-множественными опухолями. Охарактеризована частота и значимость изменений показателей иммунной системы на разных этапах лечения больных меланомой, раком почки, колоректальным раком и саркомами мягких тканей. Дана характеристика динамических маркеров выживаемости, отражающих текущее состояние иммунной системы (субпопуляции иммунных клеток и их соотношение, иммунологические синдромы) у больных меланомой, раком почки, саркомами мягких тканей. Показано, что динамические маркеры могут иметь противоположное влияние на выживаемость по сравнению с теми же показателями, оценка которых была проведена до лечения. Доказана возможность разного прогностического значения абсолютных и относительных значений одного показателя в многофакторных моделях выживаемости, что требует их отдельного учёта и анализа в последующих исследованиях. Дана комплексная оценка состояний иммунной системы и выделены основные группы иммунологических синдромов при развитии злокачественной опухоли.

Все научные положения, выводы и практические рекомендации диссертации аргументированы, обоснованы и достоверны.

Достоверность представленных данных обеспечена большим числом наблюдений и использованием методов современного статистического анализа. В исследовании использованы 3040 оценок состояния иммунной системы у 558 больных

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ

Результаты диссертационного исследования имеют несомненную практическую и научную значимость. В ходе исследования был проведён анализ опыта применения различных стандартных и экспериментальных методов терапии, проведена оценка их роли с учетом основных факторов прогноза, что позволяет использовать полученные результаты в качестве референсных параметров для планирования будущих клинических исследований. В диссертации подтверждено ухудшение результатов лечения больных меланомой с применением адъювантной химиотерапии, что ранее не было показано в ходе клинических исследований. Показаны преимущества комбинированной химиотерапии сарком мягких тканей по сравнению с монокимиотерапией в условиях реальной клинической практики при учёте установленных ранее значимых факторов прогноза, что также не было достаточно освещено в ранее проведенных исследований и может быть сопоставлено лишь с результатами мета-анализов нескольких исследований.

В работе определен минимальный перечень параметров, характеризующих состояние иммунной системы. Подтверждена важность учёта как абсолютных, так и относительных значений показателей при анализе состояния иммунной системы в иммунном статусе. Автором показана важность динамических иммунологических маркеров в качестве факторов прогноза эффективности терапии и возможность использования этой информации для изменения тактики лечения в процессе противоопухолевой терапии. Разработанная система прогнозирования вариабельности иммунологических изменений представляет собой инструмент для оценки клинической значимости различий, выявленных при

оценке иммунного статуса как у одного больного во время последовательно оцениваемых результатов лабораторного анализа в клинической практике, так и в анализируемых группах пациентов в клинических исследованиях и систематических обзорах.

Разработанная в ходе работы модель прогнозирования прогрессирования процесса в течение 3 месяцев позволяет эффективно и многократно оценивать прогноз у пациентов, получающих различные виды терапии и выделять группы больных с благоприятным и неблагоприятным прогнозом. Это способствует своевременному переходу на новый вид лечения, не дожидаясь клинического ухудшения, что может существенно увеличить эффективность последующей линии терапии. Также результаты системы прогнозирования предоставляют объективную информацию для принятия решения о завершении или продолжении лечения (прежде всего, иммунотерапии).

Апробация работы. По теме диссертационного исследования опубликована 141 работа, в том числе 68 работ в журналах, рекомендованных ВАК для публикации материалов докторских диссертаций. Получен один патент на изобретение, два свидетельства о регистрации баз данных и одно свидетельство о регистрации программы для ЭВМ. Результаты работы были представлены в докладах на 60 научных форумах в России и за рубежом.

Содержание работы. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, результатов собственных исследований, обсуждения, заключения, библиографического списка и приложений. Общий объем диссертации составляет 370 страниц с 22 таблицами, 66 рисунками. Список литературы включает 405 источников, в том числе 57 отечественных, 348 зарубежных публикаций.

Во **введении** даётся обоснование актуальности темы, степень ее разработанности, утверждаются цель и задачи исследования, сформулирована научная новизна исследования, теоретическая и

практическая значимость работы, приводится методология исследования и положения, выносимые на защиту, личное участие автора, степень достоверности и апробация результатов, внедрение результатов в клиническую практику.

В главе 1 (Обзор литературы) подробно излагаются различные аспекты оценки состояния иммунной системы: методы её оценки, воспроизводимость результатов исследования иммунологических биомаркеров, возможные нарушения в работе иммунной системы при опухолевом росте. Одним из подразделов в этой главе является выполненный автором систематический обзор «Использование оценки состояния иммунной системы у онкологических больных в качестве предиктивных и прогностических факторов».

В главе 2 (Материал и методы исследования) описываются дизайн исследования, оцениваемые параметры, характеристика больных, методы статистической обработки данных. В исследование включены 558 больных с меланомой (348), почечно-клеточным раком (88), колоректальным раком (33), саркомами мягких тканей (53) и первично-множественными опухолями (34), у которых исследовался иммунный статус. Автором использовались несколько статистических систем: исследование ВАСИЛИСА проводилось для оценки вариабельности показателей иммунного статуса при повторных измерениях. в него включались последовательно собранные оценки состояния иммунной системы, и впоследствии проводилась их многократная повторная оценка. В исследование ПОЗИИС включались иммунные статусы больных меланомой, саркомами мягких тканей, КРР и ПКР. Для подтверждения релевантности выборки было проведено исследование РЕПРИЗА. В нём объектами наблюдения были пациенты, получавшие определённый вид лечения. Для получения воспроизводимых оценок эффективности анализ был ограничен только группами пациентов с однотипным лечением, в которые входило более 15 пациентов. Исследование АИСТ проводилось для оценки краткосрочной динамики изменений

иммунного статуса на фоне лечения иммунные статусы больных меланомой, саркомами мягких тканей, КРР и ПКР. Большая часть больных из исследования ВАСИЛИСА была включена в это исследование. Для подтверждения релевантности выборки было проведено исследование РЕПРИЗА. В нём объектами наблюдения были пациенты, получавшие определённый вид лечения. Исследование АИСТ проводилось для оценки краткосрочной динамики изменений иммунного статуса на фоне лечения. В него были включены только больные меланомой, СМТ и ПКР, у которых иммунный статус был оценен до лечения и на фоне первых 6 недель терапии, т.е. до плановой оценки эффективности лечения по системе RECIST. Исследование ВАСИЛИСА проводилось для оценки вариабельности показателей иммунного статуса при повторных измерениях. В него включались последовательно собранные оценки состояния иммунной системы, и впоследствии проводилась их многократная повторная оценка. В исследование ПОЗИИС включались иммунные статусы больных меланомой, саркомами мягких тканей, КРР и ПКР. Большая часть больных из исследования ВАСИЛИСА была включена в это исследование. Не было включено в исследование 30 больных с диагнозами, отличными от перечисленных выше.

Для подтверждения релевантности выборки было проведено исследование РЕПРИЗА. В нём объектами наблюдения были пациенты, получавшие определённый вид лечения. Нами проводилось сравнение параметров эффективности терапии у пациентов, включённых в исследование ПОЗИИС, таких как частота ОО, ВДП и ОВ. Для получения воспроизводимых оценок эффективности анализ был ограничен только группами пациентов с однотипным лечением, в которые входило более 15 пациентов. Исключения были сделаны только для групп пациентов, которые получали монотерапию ингибиторами BRAF и монотерапию интерфероном-альфа у больных диссеминированной меланомой (было включено меньшее количество наблюдений).

Исследование АИСТ проводилось для оценки краткосрочной динамики изменений иммунного статуса на фоне лечения. В него были включены только больные меланомой, СМТ и ПКР, у которых иммунный статус был оценен до лечения и на фоне первых 6 недель терапии, т.е. до плановой оценки эффективности лечения по системе RECIST.

Глава 3 собственных исследований посвящена оценки релевантности клинических данных и факторов прогноза у больных, включенных в исследование (РЕПРИЗА).

Проанализировав показатели эффективности терапии исследуемых больных, автор пришел к выводу о соответствии полученных результатов лечения результатам опубликованных в доступной литературе исследований. У популяции включенных в исследование больных в большинстве случаев наблюдались более низкие показатели эффективности терапии, отражающие включение больных на более поздних этапах лечения. Вместе с тем не выявлено значимых расхождений по эффективности стандартных методов терапии и взаимоотношению эффектов этих методов в многофакторных моделях. Показано, что лечение оказывало существенное влияние как на показатели ОБ, так и ВДП. Автор подчеркивает, что иммунологические аспекты действия режимов лечения часто оказывались важными для моделей ОБ и ВДП, поэтому эти особенности должны быть учтены при дальнейшем изучении параметров, характеризующих иммунный статус.

В 4 главе определялась воспроизводимость оценки иммунного статуса методом проточной цитометрии-Василиса. Как известно, поиск биомаркеров является ключевой задачей в современной иммуноонкологии. При поиске маркера для мониторинга течения заболевания наиболее частым используемым статистическим тестом является оценка уровня показателя в динамике. Автор подчеркивает, что даже при относительно небольшой выборке пациентов результат анализа зависимых наблюдений может быть

скомпрометирован из-за вариабельности измерений показателей, в то время как при анализе независимых наблюдений такого не происходит.

В онкологии иммунологические маркеры до сих пор являются экспериментальными, ввиду чего единственным способом их оценки является измерение пределов согласия. В представленном исследовании вариабельность, связанная с пробоподготовкой и характером образца, была исключена полностью, поскольку повторной пробоподготовки при анализе не делалось. Таким образом, полученные данные показывают размеры вариабельности ручного гейтирования как основного метода, применяемого на сегодняшний день в проточной цитометрии.

В 5 главе оценивалась распространенность иммунологических нарушений при злокачественных солидных опухолях.

Наиболее интересной является **глава 6**, в которой определялась роль иммунологических показателей и иммунологических синдромов в качестве прогностических и предиктивных факторов. Автором показана значимость для прогноза ОВ и ВДП уровня лейкоцитов до лечения, значимость повышенного уровня НК-клеток оказалась противоположной для разных видов терапии. При оценке иммунного статуса до лечения сниженный уровень Т-лимфоцитов являлся независимым от лечения неблагоприятным фактором прогноза эффективности адъювантной терапии. Автором также подробно изучен ряд других иммунологических показателей, таких как Т хелперы, ЦТЛ, регуляторные Т-клетки, НКТ-клетки и т.д., и оценена их значимость для клинического течения заболевания при разных видах терапии.

В главе 7 дана оценка динамики иммунологических показателей в начале терапии в качестве прогностических и предиктивных факторов в исследовании АИСТ. Изучена частота изменений иммунологических показателей под воздействием отдельных видов лечения; оценено прогностическое и предиктивное значение изменения показателей врождённой иммунной системы; Т-клеточного звена иммунной системы;

соотношения показателей иммунной системы; В-клеточного звена иммунной системы.

В главе 8 произведён комплексный анализ использования параметров иммунного статуса в качестве факторов прогнозирования течения болезни и эффективности терапии в контексте механизмов развития противоопухолевого иммунного ответа.

В главе 9 произведено прогнозирование прогрессирования на горизонте трех месяцев на основании оценки состояния иммунной системы. Для решения этой задачи была создана модель прогнозирования прогрессирования опухоли на основе клинических и иммунологических параметров. В качестве клинических параметров учитывались: заболевание, стадия, прогностическая группа заболевания, пол, возраст, время от начала терапии и от постановки диагноза (злокачественной опухоли), а также характеристики проводимого лечения. В качестве иммунологических параметров использовались тесты первого уровня: Т- и В-лимфоциты, НК-клетки, ЦТЛ, Th, лимфоциты и ИРИ.

Обсуждение полученных данных представлено **в главе 10**. Автор анализирует полученные результаты, сопоставляет их с имеющимися в доступной литературе данными по этой проблеме.

Выводы. Сформулированные диссертантом выводы корректны, в полной мере отражают решение поставленных задач.

Практические рекомендации соответствуют выводам и основным положениям проведенного исследования.

На основании полученных в диссертационной работе результатов автор рекомендует проводить оценку состояния ИС в процессе проведения любой терапии для определения прогноза заболевания и эффективности проводимого лечения.

Работа оформлена в соответствии с требованиями ГОСТ.

Иллюстрации отражают содержание излагаемого материала. Автореферат содержит краткое изложение основных положений диссертации и полностью соответствует требованиям ВАК РФ.

Принципиальных замечаний к работе нет.

В процессе ознакомления с содержанием работы возникли вопросы, конкретно какие из изученных автором иммунологических параметров следует рекомендовать для практического здравоохранения.

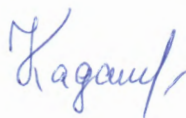
ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Актуальность, научная новизна, объём и глубина проведённых исследований, современное методическое обеспечение работы, достоверность полученных данных, практическая значимость результатов, полнота изложения материалов диссертации в опубликованных работах позволяют заключить, что диссертационная работа Новика Алексея Викторовича «Персонализация системной лекарственной терапии у больных солидными опухолями на основе оценки иммунологических показателей», базирующаяся на большом и репрезентативном клиническом материале, является научной квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований осуществлено решение актуальной научной проблемы – персонализации терапии на основе клинических и иммунологических параметров, имеющей существенное теоретическое и практическое значение для онкологии и иммунологии.

По актуальности, объёму проведенных исследований, методическому уровню, научной новизне и практической значимости диссертационная работа Новик А.В. соответствует всем требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 г. (в редакции постановлений Правительства Российской Федерации № 335 от 21.04.2016 г., № 748 от 02.08.2016, № 650 от 29.05.2017, № 1024 от 28.08.2019, № 1168 от 01.10.2018 г. от 20.03.2021 г. № 426), предъявляемым к диссертациям на

соискание ученой степени доктора наук, а ее автор заслуживает присуждения
искомой ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.6.
Онкология, лучевая терапия, 3.2.7. Аллергология и иммунология.

Ведущий научный сотрудник лаборатории
клинической иммунологии ФГБУ «НМИЦ онкологии
имени Н.Н. Блохина» Минздрава России
доктор медицинских наук, профессор



З.Г. Кадагидзе

«20 » октября 2022 г.

Подпись д.м.н. З.Г. Кадагидзе «заверяю»

Ученый секретарь

ФГБУ «НМИЦ онкологии

имени Н.Н. Блохина» Минздрава России

к.м.н.

И.Ю. Кубасова

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный
медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина»
Министерства Здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ
онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России). Адрес: 115522, г.
Москва, Каширское шоссе 24
Тел. 8 903 149 29 74. e-mail: kad-zaira@yandex.ru

