

УТВЕРЖДАЮ

Директор

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова»

Минздрава России



А.М. Беляев

«28» октября 2021 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Диссертация «Изучение иммунологических эффектов стереотаксической лучевой терапии у пациентов с метастатическими формами солидных опухолей» выполнена в научном отделе онкоиммунологии федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

В период подготовки диссертации соискатель Зозуля Антон Юрьевич проходил обучение в аспирантуре федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации по направлению подготовки «клиническая медицина» - 31.06.01, направленность программы - онкология.

В 2016 г. окончил государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по специальности «Лечебное дело».

Справка об обучении (сдаче кандидатских экзаменов) выдана в 2021 году федеральным государственным бюджетным учреждением «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научные руководители:

- Балдуева Ирина Александровна, д.м.н., заведующий научным отделом онкоиммунологии федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации;
- Новиков Сергей Николаевич, д.м.н., заведующий отделением радиотерапии, заведующий научным отделением радиационной онкологии и ядерной

медицины федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

По итогам обсуждения диссертации «Изучение иммунологических эффектов стереотаксической лучевой терапии у пациентов с метастатическими формами солидных опухолей», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.6 – онкология, лучевая терапия, принято следующее заключение: диссертация является самостоятельно выполненной научно-квалификационной работой, имеющей элементы научной новизны, научно-практическое значение, посвященной изучению иммунологических эффектов стереотаксической лучевой терапии у пациентов с метастатическими формами солидных опухолей.

Актуальность представленного исследования:

Лучевая терапия является одним из важнейших компонентов лечения большинства онкологических больных, который традиционно рассматривается как метод локорегионарного воздействия.

В классическом понимании облучение является цитотоксической терапией, реализующейся путем разрушения опухолевой ДНК и, в конечном итоге, приводящей к гибели опухолевых клеток посредством некроза, апоптоза и аутофагии. Однако на протяжении последнего десятилетия появляется всё больше указаний на то, что радиотерапии, в особенности стереотаксической лучевой терапии, свойственны и системные иммуномодулирующие эффекты.

При этом особенно пристальное внимание привлекает к себе возможное влияние лучевой терапии на механизмы противоопухолевого иммунного ответа.

Высказываются несколько предположений о механизмах, с помощью которых реализуются системные эффекты радиотерапии. Вместе с тем, до настоящего времени в клинической практике иммунологические изменения, которые возникают во время и после проведения радиотерапии, в частности, стереотаксической лучевой терапии, изучены недостаточно и требуют изучения.

Научная новизна исследования:

Изучена динамика иммунологических изменений, возникающих после проведения стереотаксической лучевой терапии метастатических очагов в печени или легких.

Проведена оценка дозозависимого эффекта стереотаксической лучевой терапии: характер изменения показателей иммунного статуса и величины суммарной эквивалентной дозы, подводимой к опухолевому очагу.

Установлено, что СТЛТ метастазов в печень приводит к более выраженным изменениям иммунного статуса по сравнению с радиотерапией очагов в легких.

Изучена взаимосвязь между количеством облученных очагов и динамикой изменений в иммунном статусе на фоне стереотаксической лучевой терапии.

Проанализировано влияние статуса PD-L1 на динамику иммунологических изменений после проведения СТЛТ у пациентов с метастатическими формами солидных опухолей.

Обоснованность и достоверность результатов исследования:

Достоверность результатов исследования подтверждается достаточным объемом выборки. В диссертационном исследовании использовали современные лабораторные методы диагностики, а также корректную статистическую обработку данных.

Основные положения диссертации представлены на Конкурсе молодых ученых в рамках XXIII Российского онкологического конгресса (г. Москва, 2019 г.); V конференции молодых учёных, посвященной памяти академика А.Ф. Цыба «Перспективные направления в онкологии, радиобиологии и радиологии» (г. Обнинск, 2019 г.); Конкурсе научно-исследовательских проектов в области онкологии некоммерческой организации «Фонд поддержки научных исследований в онкологии» (г. Москва, 2020 г.); VI Петербургском онкологическом Форуме «Белые ночи – 2020» (г. Санкт-Петербург, 2020 г.); Конгрессе молодых ученых «Актуальные вопросы фундаментальной и клинической медицины» (г. Томск, 2020 г.); Иммуноонкологическом конгрессе Европейского общества медицинских онкологов (ESMO) (Швейцария, г. Женева, 2020 г.); Конкурсе молодых ученых в рамках VI Петербургского онкологического Форума «Белые ночи – 2020» (г. Санкт-Петербург, 2020 г.); конкурсе молодых ученых в рамках Невского радиологического форума (г. Санкт-Петербург, 2021 г.); VII Петербургском международном онкологическом Форуме «Белые ночи – 2021» (г. Санкт-Петербург, 2021 г.); V Всероссийском конгрессе РАТРО «От простого к сложному к вершинам науки» (г. Москва, 2021 г.).

Практическая значимость исследования:

СТЛТ вызывает выраженные позитивные иммунологические изменения у больных с олигометастатическим процессом, что позволяет применять ее в комбинации с иммунотерапевтическими препаратами (в особенности, у пациентов с распространенным немелкоклеточным раком легкого, диссеминированной меланомой кожи). Эффект СТЛТ выражается в высоких показателях локального контроля, а комбинация высокодозной радиотерапии и иммунотерапии способствует усилению противоопухолевого эффекта, который может выражаться в увеличении показателей безрецидивной и общей выживаемости онкологических пациентов.

Принимая во внимание то, что наиболее выраженные иммунологические изменения наблюдаются через 3-4 нед. после лучевого воздействия,

представляется оправданной комбинация СТЛТ с иммуноонкологическими препаратами именно в эти сроки.

У больных с негативной экспрессией PD-L1 стереотаксическая лучевая терапия вызывает достоверную активацию иммунного ответа и может использоваться как в качестве самостоятельного фактора, индуцирующего иммунный ответ, так и в комбинации с ингибиторами контрольных точек иммунного ответа.

Целесообразно продолжение исследований иммунологических показателей периферической крови у больных с метастатическими формами солидных опухолей на фоне проводимой стереотаксической лучевой терапии.

Внедрение результатов исследования:

Результаты исследования внедрены в научно-практическую деятельность научного отдела онкоиммунологии, научного отделения радиационной онкологии и ядерной медицины федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Личное участие автора в получении результатов:

Автор непосредственно принимал участие на всех этапах проведения исследования: скрининг пациентов для проведения стереотаксической лучевой терапии, создание лучевого плана и непосредственно проведение радиотерапевтического лечения больных; забор биоматериала и выполнение иммунологических исследований. Автор самостоятельно выполнил сбор данных, статистический анализ результатов, сформулировал выводы и практические рекомендации по материалам исследования. На разных этапах работы полученные результаты были опубликованы и представлены на научно-практических конференциях.

Соответствие содержания исследования заявленной специальности:

Научные положения диссертации соответствуют паспорту специальности 3.1.6 – онкология, лучевая терапия («медицинские науки»).

Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем:

Основное содержание работы изложено в 10 печатных работах, из них 4 в рецензируемых научных изданиях (ВАК).

В диссертации соискателя отсутствуют заимствования материалов или отдельных результатов без ссылок на автора или источник заимствования.

Список научных работ соискателя ученой степени, в которых опубликованы результаты диссертационной работы:

1. Зозуля, А.Ю. Характер изменения иммунного статуса у пациентов с метастатическими формами солидных опухолей, подвергшимся стереотаксической лучевой терапии: зависимость от дозы и количества облученных очагов / А.Ю. Зозуля, И.А. Балдуева, С.Н. Новиков, Д.В. Гирдюк., Н.В. Емельянова, Е.И. Тюреева, Е.А. Федосова, Ф.Е. Антипов, А.И. Арсеньев, И.А. Коробова., М.М. Гиршович, С.В. Канаев, А.М. Беляев // Вопросы онкологии. – 2021. – Т.67, №3. – С.391–396.

2. Зозуля, А.Ю. Изменение иммунного статуса у пациентов с метастатическими формами солидных опухолей на фоне стереотаксической лучевой терапии / А.Ю. Зозуля, С.Н. Новиков, И.А. Балдуева, Д.В. Гирдюк., Н.В. Емельянова, Е.И. Тюреева, Е.А. Федосова, Ф.Е. Антипов, А.Е. Наволока, С.В. Канаев, А.М. Беляев // Вопросы онкологии. – 2020. – Т.66, №3. – С.277–282.

3. Зозуля, А.Ю. Иммунологические эффекты стереотаксической лучевой терапии при злокачественных новообразованиях различных локализаций: обзор литературы / А.Ю. Зозуля, И.А. Балдуева, С.Н. Новиков // Сибирский онкологический журнал. 2020. – Т.19. – №5. – С.108–113.

4. Арсеньев, А.И. Перспективы использования стереотаксической лучевой терапии при первичных и олигометастатических опухолевых поражениях лёгких / А.И. Арсеньев, С.Н. Новиков, С.В. Канаев, А.А. Барчук, Ф.Е. Антипов, А.Ю. Зозуля и др. // Вопросы онкологии. – 2021. – Т.67, №3. – С.391–396.

5. Балдуева, И.А. Стереотаксическая лучевая терапия в фокусе системных иммунологических эффектов / И.А. Балдуева, А.Ю. Зозуля, С.Н. Новиков // Злокачественные опухоли. 2019. – №9 (3s1). – С. 23-25.

6. Zozulya, A.Yu. Dynamics of indicators of the immune status in patients with metastatic solid tumors on the background of stereotactic ablative radiation therapy collection of abstracts / A.Yu. Zozulya, S.N. Novikov, I.A. Baldueva, D.V. Girduyk, N.V. Emelyanova, E.I. Tyuryaeva, E.A. Fedosova, F.E. Antipov, A.I. Arseniev, S.V. Kanaev, A.M. Belyaev // Annals of Oncology: collection of abstracts. 2020 – Vol. 31 (suppl_7). – P. 1417–1424.

7. Зозуля, А.Ю. Динамика показателей иммунного статуса у пациентов с метастатическим колоректальным раком на фоне стереотаксической лучевой терапии / А.Ю. Зозуля, И.А. Балдуева, С.Н. Новиков, Н.В. Емельянова, Т.Л. Нехаева, А.В. Новик, А.Б. Данилова, Н.П. Пипиа, Д.В. Гирдюк., Е.А. Федосова, Е.И. Тюреева, Ф.Е. Антипов // Белые ночи: материалы V Петербургского международного онкологического форума. Тезисы.– Санкт-Петербург: Изд-во АННМО «Вопросы онкологии», 2019. – С.125.

8. Зозуля, А.Ю. Динамика показателей иммунного статуса у пациентов с метастатическими формами солидных опухолей на фоне стереотаксической лучевой терапии / А.Ю. Зозуля, И.А. Балдуева, С.Н. Новиков // Сборник тезисов V конференции молодых учёных, посвященной памяти академика А.Ф.

Цыба «Перспективные направления в онкологии, радиобиологии и радиологии». – Обнинск: Изд-во МРНЦ им. А.Ф. Цыба, 2019. – С.15–16.

9. Зозуля, А.Ю. Изучение динамики показателей иммунного статуса у пациентов с генерализованным колоректальным раком на фоне стереотаксической лучевой терапии метастазов в печени / А.Ю. Зозуля, С.Н. Новиков, И.А. Балдуева, Н.В. Емельянова, Д.В. Гирдюк., Е.И. Тюряева, Е.А. Федосова, Ф.Е. Антипов // Актуальные вопросы фундаментальной и клинической медицины: материалы конгресса молодых ученых. Тезисы. – Томск 2020. – С.218-221.

10. Зозуля, А.Ю. Изучение динамики иммунного статуса у пациентов с различной экспрессией PD-L1 после стереотаксической лучевой терапии олигометастазов / А.Ю. Зозуля, И.А. Балдуева, А.С. Артемьева, С.Н. Новиков, А.Л. Муравцева, Д.В. Гирдюк., Н.В. Емельянова, Е.И. Тюряева, Е.А. Федосова, Ф.Е. Антипов, А.И. Арсеньев, М.М. Гиршович // Белые ночи: материалы VII Петербургского международного онкологического форума. Тезисы.– Санкт-Петербург: Изд-во АННМО «Вопросы онкологии», 2021. – С.108.

Представленные соискателем сведения об опубликованных им работах достоверны, отражают в полном объеме результаты диссертационного исследования, соответствуют требованиям к публикации основных научных результатов диссертации, соответствуют требованиям Положения ВАК о порядке присуждения ученых степеней.

Заключение

Диссертация «Изучение иммунологических эффектов стереотаксической лучевой терапии у пациентов с метастатическими формами солидных опухолей» Зозули Антона Юрьевича рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.6. – онкология, лучевая терапия.

Заключение принято на заседании научного отдела онкоиммунологии ФГБУ "НМИЦ онкологии им. И.И. Петрова" Минздрава России.

Присутствовало на заседании 18 чел.

Результаты голосования: «за» - 18 чел., «против» - нет, «воздержалось» - нет.

Протокол № 12 от «07» октября 2021 г.

Руководитель научного
отделения общей онкологии
и урологии ФГБУ «НМИЦ
онкологии им. Н.Н. Петрова»,
Д.М.Н.



Г.И. Гафтон