

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

**на диссертационную работу Новика Алексея Викторовича
на тему «Персонализация системной лекарственной терапии у больных
солидными опухолями на основе оценки иммунологических показателей»,
представленную на соискание степени доктора медицинских наук по
специальностям 3.1.6-онкология, лучевая терапия и 3.2.7 аллергология и
иммунология.**

Актуальность темы диссертационного исследования

Актуальность избранной соискателем темы диссертации не вызывает сомнения. Терапия злокачественных опухолей, особенно при продвинутых стадиях, представляет собой трудно решаемую проблему. Химиотерапия и /или лечение с помощью таргетных препаратов не позволяет достичь длительного стабильного терапевтического эффекта и сводится к невозможности прекратить лечение. Причиной таких неутешительных результатов является эволюция опухолевых клеток в ходе заболевания. Кроме этого внутри одной нозологической формы могут быть пациенты с различным характером течения заболевания. Гетерогенность опухолевых клеток выявляется даже в одном опухолевом очаге, что определяет различное течение заболевания.

Увеличение продолжительности жизни больных различным солидными опухолями при применении клеточных технологий, моноклональных антител, таких как использование в лечении диссеминированной меланомы ипелидумаба, применение анти PD-1 терапии определили возможность длительных ответов на терапию у отдельных больных. Вместе с тем, новые подходы к лечению выдвинули на передний план ряд вопросов, требующих ответа для успешного проведения новых видов терапии. Прежде всего, по мнению соискателя это правильный отбор пациентов для использования определенного вида терапии. Гетерогенность популяции больных несмотря на одинаковые диагнозы и стадии болезни велика и определяется в том числе сопутствующей патологией и генетическими особенностями иммунного ответа пациента.

Эти особенности, по мнению соискателя, могут определять эффективность разных видов лекарственной терапии. Описано влияние каждого из существующих на сегодняшний день методов лечения злокачественных опухолей на иммунную систему и соискатель высказывает предположение, что учет данных влияний позволит оптимизировать не только выбор метода или комбинации лечебных воздействий, но и адаптивно менять подходы к лечению в зависимости от ответа больного на терапию и вносить коррекции до оценки эффекта на основании размеров опухолевых очагов.

Научная новизна

Бесспорно, диссертационное исследование Новика А.В. обладает научной новизной, так как дана оценка эффективности лечения различными методами в условиях реальной клинической практики большого количества больных. Впервые проведена оценка вариабельности измерений иммунологических параметров у онкологических больных и ее значения для оценки результатов исследования. Создан способ прогнозирования вариабельности измерений. Способ прогнозирования вариабельности измерений запатентован.

Следует отметить, что соискателем охарактеризована частота и значимость измерений показателей иммунной системы не однократно, а на разных этапах лечения. Показано, что маркеры, оцененные в динамике лечения на фоне терапии могут иметь противоположное влияние на выживаемость по сравнению с теми показателями, оценка которых была проведена до лечения. Выделены иммунологические синдромы развития злокачественной опухоли. Создана модель прогнозирования течения заболевания с учетом клинических и иммунологических факторов. Определены референтные параметры эффективности терапии для планирования будущих клинических испытаний. Отклонения лабораторных показателей иммунной системы объединены в отдельные иммунологические синдромы основными компонентами которых являются показатели активации и супрессии иммунной системы. Соискатель доказывает, что для их оценки достаточным является определение иммунологических тестов первого уровня. Причём

автор пишет, что совместное использование клинических и лабораторных иммунологических показателей позволяет прогнозировать прогрессирование заболевания в ближайшие 3 мес. с точностью в 80% и может быть использовано для определения лечебной тактики у больных с меланомой кожи, саркомами мягких тканей и раком почки.

Значимость для науки и практики

Диссертант предложил объединить общие по механизму противоопухолевого действия противоопухолевые препараты в отдельные группы, что позволило с большей вероятностью выделить направления дальнейшего поиска новых методов воздействия для пациентов с неблагоприятным прогнозом.

Иммунологические синдромы определенные в работе демонстрируют различия в иммунном патогенезе злокачественных новообразований и их отличительные признаки в измененном состоянии иммунной системы не только при разных типах солидных опухолей но и при разных стадиях заболевания что отражает гетерогенность течения опухолевого процесса. Показана возможность использования динамических маркеров для определения тактики лечения в процессе терапии.

Для использования полученных в исследовании результатов в клинической практике методами машинного обучения была построена модель прогнозирования прогрессирования онкологического заболевания на горизонте 3 месяцев, оценивалось влияние результатов модели на показатели выживаемости (проводилось с использованием метода Каплана-Майера).

Степень обоснованности и достоверности

положений, выводов, заключения и рекомендаций

Степень достоверности полученных результатов подтверждается большим количеством исследований, которые нашли свое отражение в 132 публикациях. Причем 47 – в рецензируемых научных изданиях, в том числе 19 статей входящих в международные базы данных. Обзор литературы основывается на 404 источниках. 392 из которых - работы

зарубежных авторов. Тщательно проанализированная специальная литература позволила соискателю объективно оценить достигнутые успехи в области иммунотерапии злокачественных новообразований.

Соискателем было обработано огромное количество результатов исследований. Была проведена оценка релевантности клинических факторов отражающих прогноз заболевания. Была оценена группа пациентов с меланомой кожи, получавших паллиативную терапию, представлены результаты в группе пациентов, получающих адъювантную терапию. Представлены данные по пациентам с меланомой кожи и раком почки. Также обсуждены данные пациентов с колоректальным раком, представлен дизайн исследования по оценке вариабельности измерений субпопуляций лимфоцитов в иммунном статусе. Представлены данные по распространенности иммунологических нарушений при злокачественных солидных опухолях в изучаемых когортах пациентов, дана классификация иммунологических синдромов методом двухэтапного кластерного анализа в SPSS. При объединении всех систем было получено 14 групп которые отражали как количественный состав, так и динамику состояния ИС. Проведена оценка динамики иммунологических показателей в начале терапии в качестве прогностических и предиктивных факторов. Далее предпринята попытка определить роль иммунологических показателей и синдромов в качестве прогностических и предиктивных факторов. Диссертант провел исследование параметров иммунного статуса в качестве факторов прогнозирования эффективности терапии в контексте механизмов развития противоопухолевого иммунного ответа. Дизайн исследования, объем обработанного материала, корректный анализ полученных результатов подтверждают достоверность положений, выводов, заключения и рекомендаций

Структура и содержание диссертации

Диссертация построена по классическому типу и изложена на 366 страницах машинописного текста, включает введение, обзор литературы, материалы и методы, результаты исследования, обсуждение, выводы, практические рекомендации, список

литературы, который содержит 404 источника, в том числе 343 на английском языке. Диссертация иллюстрирована 76 рисунками и 22 таблицами.

Введение представляет собой актуализацию проблемы поиска биомаркеров у онкологических больных. Сформулированная *цель исследования* - улучшение результатов лечения больных солидными опухолями путем оценки состояния иммунной системы при планировании и проведении системной противоопухолевой терапии - определила новое научное направление, которое должно оптимизировать результаты лечения больных с солидными опухолями. Диссертантом были сформулированы 7 научных *задач исследования*, постепенное решение которых позволило диссертанту достичь сформулированной цели.

В *первой главе* представлен обзор литературы, включающий систематический обзор доступных публикаций по оценке состояния иммунной системы путём измерения субпопуляций иммунных клеток в периферической крови у больных солидными опухолями. Обзор подтверждает недостаточную изученность поставленной в диссертационном исследовании проблемы и его актуальность.

Во *второй главе* подробно описаны материалы и методы исследования. Объектом исследования было изучение состояния иммунной системы у больных меланомой, почечноклеточным раком, саркомами мягких тканей и колоректальным раком проведённое до, во время и после окончания лекарственного лечения. Анализу подверглись результаты нескольких проспективных и наблюдательных программ. Автором были подробно описаны критерии вошедших в исследование пациентов и критерии по которым пациенты исключались из исследования, а также дана детальная характеристика включенных в исследование пациентов и определения анализируемых параметров.

В *третьей главе* приведено описание проведённого анализа релевантности включенных в исследование больных солидными опухолями за 30-летний период лечения на основании оценки показателей эффективности противоопухолевого лечения. В *четвертой главе* была изучена вариабельность измерений основных

популяций Т- В- лимфоцитов , цитотоксических лимфоцитов, NK, NKT клеток, регуляторных Т-лимфоцитов и влияние этой вариабельности на результаты статистического анализа. Подобная оценка является неотъемлемой частью изучения любого биомаркера.

В *главе 5* приведены данные о распространенности иммунологических нарушений у онкологических больных, охарактеризованы различия между отдельными заболеваниями. Важным результатом главы является подтверждение индивидуальности изменений в состоянии иммунной системы и крайне высокой частоты отклонений иммунологических параметров от референсных значений. В этой же главе были определены ключевые показатели иммунной системы, позволяющие формировать так называемые иммунологические синдромы у больных солидными опухолями. Затем в *главах 6 и 7* на основании исследований иммунологических механизмов действия препаратов и достижения эффекта терапии выделены дополнительные динамические прогностические и предиктивные маркеры у пациентов ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, проведена оценка состояния иммунитета у больных различными типами солидных опухолей (меланомы кожи, рака почки, саркомы мягких тканей, колоректальным раком). В *главе 8* проведён комплексный анализ выявленных иммунологических факторов прогноза в контексте механизмов развития иммунного ответа и представлены различия в иммунопатогенеза отдельных солидных опухолей. Автором продемонстрировано изменение значимости иммунологических отклонений в зависимости от заболевания, его стадии, наличии опухолевых очагов и проводимого лечения, что подтверждает ранее выдвинутый тезис о важности учета иммунологического механизма действия противоопухолевых лекарственных средств. Завершающим в этом чётко спланированном исследовании явилось создание способа индивидуализации противоопухолевого лечения с использованием отобранных иммунологических показателей, представленном в *главе 9*.

Представленная к защите диссертация «Персонализация системной лекарственной терапии у больных солидными опухолями на основе оценки иммунологических

показателей соответствует научным специальностям 3.1.6-онкология,лучевая терапи;3.2.7-аллергология и иммунология

Замечания и вопросы

Принципиальных замечаний по ходу чтения диссертационной работы не выявлено. Все основные положения и результаты диссертации нашли свое отражение в автореферате

Хотелось бы получить ответы на вопросы, которые возникли в ходе оппонирования диссертации-

1. Насколько использование методов машинного обучения помогает в подборе оптимального схемы терапии в данной клинической ситуации и для комплексного анализа иммунологических данных?

2.Насколько этот новый подход в комплексной оценке иммунных показателей оправдал себя?

3. По полученным Вами результатам уровень клеток памяти является независимым фактором прогноза. Каков механизм влияния этого независимого фактора?


Заключение

Диссертационная работа Алексея Викторовича Новика «Персонализация системной лекарственной терапии у больных солидными опухолями на основе оценки иммунологических показателей», представленная к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.6-онкология,лучевая терапия и 3.2.7 Аллергология и иммунология является самостоятельным законченным научно-квалификационным исследованием, в котором на основании результатов выполненного исследования представлено решение актуальной научной проблемы, имеющей важное значение для развития медицины, в частности онкологии и иммунологии. По научному уровню, актуальности, объему выполненных исследований, новизне, практической и теоретической значимости диссертационное исследование Новика А.В. соответствует требованиям пунктов 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного

постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. № 842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а его автор, Новик Алексей Викторович, заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.6-онкология,лучевая терапи;3.2.7- аллергология и иммунология

Главный научный сотрудник
ФГБУ " Всероссийский Центр экстренной
и радиационной медицины имени А.М. Никифорова"
МЧС России доктор медицинских наук профессор
Тел. +7(911)-992-65-61
E-mail: doctkalin@mail.ru

Калинина Наталья Михайловна


«16» 11 2022г.

Подпись д.м.н., профессора Н.М. Калининой заверяю:

Начальник отдела кадров ФГБУ ВЦЭРМ

им. А.М.Никифорова МЧС России

Смирнова Елена Николаевна



«16» 11 2022г.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А.М. Никифорова» МЧС России (ФГБУ ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова МЧС России); 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева 4/2; Тел: +7 (812) 541-85-65; E-mail: medicine@nrcerm.ru; Официальный сайт: <https://nrcerm.ru>