

## ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук Михайловой Ирины Николаевны на диссертационную работу Оганесян Ани Погосовны на тему: «Оценка эффективности современной иммунотерапии солидных опухолей», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.6. Онкология, лучевая терапия, 3.2.7. Аллергология и иммунология.

### Актуальность темы выполненной работы

В течение последних нескольких лет достижения в области иммунотерапии опухолей неизменно позиционируются как важнейшие события в становлении практической онкологии. Благодаря развитию иммуноонкологии, появились новые опции для лечения больных с диссеминированной меланомой кожи, НМРЛ и почечно-клеточным раком, что является весьма актуальным, учитывая, что на протяжении последних десятилетий в мире отмечается неуклонный рост заболеваемости данными злокачественными новообразованиями.

Агрессивность, высокий метастатический потенциал данных типов опухолей, крайне неблагоприятный прогноз при диссеминированных формах обуславливают чрезвычайную социальную значимость использования эффективных способов лечения настоящих заболеваний, таких как иммунотерапия.

Важным компонентом является адекватная оценка эффективности лечения. В настоящее время существуют специализированные системы объективного ответа на лечение, позволяющие оценить эффективность лекарственной терапии в онкологии.

Выявление особых паттернов ответа на лечение при применении нового класса противоопухолевых препаратов – модуляторов работы

иммунологического синапса – потребовало пересмотра подходов к оценке опухолевых очагов и созданию системы IrRC (Immune-related Response Evaluation Criteria in Solid Tumors).

Использование в клинической практике современной иммунотерапии, а также учитывая специфический механизм действия ингибиторов контрольных точек иммунного ответа, развитие особых паттернов ответа на проводимую терапию привело к необходимости пересмотра и создания новых критериев оценки эффективности.

### **Общая характеристика работы**

Диссертационная работа построена по традиционному плану, объем составляет 121 страницу компьютерной верстки машинописного текста. Структура представленной работы включает введение, 4 главы (обзор литературы, описание материала и методов исследования, собственные результаты исследования, обсуждение результатов исследования), заключение, выводы, практические рекомендации, перспективы дальнейшей разработки темы исследования, список сокращений и список литературы. Работа проиллюстрирована 22 рисунками и 12 таблицами. Библиографический указатель включает 114 современных публикаций, из них 9 отечественных и 105 зарубежных изданий.

По теме диссертационной работы опубликовано 10 печатных работ, из них 5 статей в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России. Основные результаты диссертационного исследования нашли свое отражение в имеющихся публикациях.

Во введении показана актуальность темы исследования, степень разработанности темы, отображен личный вклад автора, корректно сформулированы цель и задачи работы, определены научная новизна, практическая значимость и положения, выносимые на защиту. Согласно

целям и задачами, диссертационное исследование направлено на улучшение результатов лечения больных диссеминированной меланомой, метастатическим НМРЛ и почечно-клеточным раком.

В обзоре литературы проведен исчерпывающий анализ современных представлений по исследуемой теме. Приводятся актуальные сведения об оценке эффективности и токсичности анти-CTLA-4/анти-PD-1 иммунотерапии, результатах поиска другими авторами прогностических и предиктивных факторов. Подробно описаны взаимодействие злокачественных клеток с клетками иммунной системы и механизмы ускользания от иммунного надзора. Обзор литературы демонстрирует глубокое понимание автором исследуемого вопроса и определяет цель и задачи диссертационной работы, а также пути их решения.

В главе «Материалы и методы исследования» представлена характеристика включенных в диссертационное исследование 137 пациентов с диссеминированной меланомой кожи, метастатическим НМРЛ, почечно-клеточным раком. Для решения поставленных задач соискатель выполнил ретроспективный анализ данных больных, которые получали иммунотерапию в ФГБУ НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова Минздрава России в период с 2012 по 2020 гг. В главе приводится описание дизайна исследования, а также лабораторного метода проточной цитофлуориметрии, который был использован для оценки субпопуляционного состава иммунокомпетентных клеток периферической крови пациентов, получавших иммунотерапию ингибиторами контрольных точек иммунного ответа. Достоверность сделанных выводов подтверждается достаточным объемом выборки и корректным использованием статистических методов.

В третьей главе диссертационной работы представлены результаты проведенных исследований. Изучены эффективность и токсичность анти-CTLA-4/анти-PD-1 иммунотерапии на популяции больных диссеминированной меланомой кожи, метастатическим НМРЛ, почечно-клеточным раком. Была определена частота расхождения ответов опухоли на

иммунотерапию ингибиторами контрольных точек иммунного ответа при использовании различных систем оценки эффективности (RECIST 1.1, IrRC, IRECIST) и составляет 16,2%. Установлено, что анти-CTLA-4/анти-PD-1 терапия обладает приемлемым и управляемым спектром токсичности у пациентов с диссеминированной меланомой кожи, метастатическим НМРЛ и почечно-клеточным раком. Выявлена корреляция между развитием иоНЯ 3-4 степени тяжести и эффективностью проводимой терапии иммуноонкологическими препаратами. Обнаружены статистически значимые различия во времени без прогрессирования у пациентов, у которых развилась токсичность 3-4 степени тяжести. При определении предиктивных факторов развития токсичности 3-4 степени тяжести на проводимую иммунотерапию ингибиторами контрольных точек иммунного ответа, в качестве которых рассматривались субпопуляции иммунокомпетентных клеток периферической крови, не было выявлено влияния количественного состава иммунологических показателей на риск развития иоНЯ 3-4 степени тяжести. При оценке динамического изменения субпопуляций иммунокомпетентных клеток периферической крови по начала лечения ингибиторами контрольных точек иммунного ответа и при первой радиологической оценке было выявлено явное повышение уровня активированных цитотоксических Т-лимфоцитов (CD3+CD8+HLA-DR+) при прогрессировании заболевания и снижение при объективном ответе при оценке по критериям RECIST 1.1, IrRC.

В четвертой главе приводится обсуждение полученных результатов, содержится критическое осмысление данных, а также сравнение их с данными других авторов.

Диссертация заканчивается 5 выводами, которые соответствуют задачам исследования и следуют из полученных результатов. Выводы статистически достоверны, корректно сформулированы и являются основой для практических рекомендаций, направленных на улучшение результатов

оценки эффективности иммунотерапии ингибиторами контрольных точек иммунного ответа.

Автореферат отражает и полностью соответствует основным положениям диссертационной работы. Основные результаты работы были доложены на 4 научно-практических конференциях различного уровня.

Результаты работы внедрены и используются в практической и научно-исследовательской работе отделения химиотерапии и инновационных технологий ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России.

В целом работа заслуживает положительной оценки. Принципиальных замечаний по содержанию и оформлению диссертации нет.

### **Заключение**

Диссертационная работа Оганесян Ани Погосовны «Оценка эффективности современной иммунотерапии солидных опухолей», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук является самостоятельной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение задач, имеющих существенное значение в плане улучшения оценки эффективности иммунотерапии ингибиторами контрольных точек иммунного ответа у больных диссеминированной меланомой кожи, метастатическим НМРЛ и почечно-клеточным раком. Актуальность изученной темы, применение современных методов исследования, достаточный объем полученных данных и их корректная научная трактовка позволяют заключить, что данная работа полностью соответствует требованиям «Положения ВАК о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Росс. Фед. №842 от 24 сентября 2013 года (в редакции постановления Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 года №335 и от 2 августа 2016 года №748), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени

кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.6. Онкология, лучевая терапия, 3.2.7. Аллергология и иммунология.

Ведущий научный сотрудник отделения  
онкодерматологии ФГБУ «НМИЦ онкологии  
им. Н.Н. Блохина» Минздрава России,  
доктор медицинских наук

И.Н. Михайлова

Подпись Ирины Николаевны Михайловой заверяю:  
Ученый секретарь ФГБУ «НМИЦ онкологии  
им. Н.Н. Блохина» Минздрава России,  
кандидат медицинских наук



И.Ю. Кубасова

Федеральное государственное бюджетное  
учреждение «Национальный медицинский  
исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации.

115478, г. Москва, Каширское шоссе, 24,  
тел. 8 (499) 324-24-24,  
email: info@ronc.ru,  
сайт: www.ronc.ru.

05.10.2021г