

## ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук Ткачева Сергея Ивановича на диссертационную работу Зозули Антона Юрьевича на тему «Изучение иммунологических эффектов стереотаксической лучевой терапии у пациентов с метастатическими формами солидных опухолей», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.6 – онкология, лучевая терапия.

### Актуальность темы выполненной работы

Лучевая терапия является одним из основных методов лечения онкологических пациентов, который обеспечивает достоверное увеличение локального и регионального контроля над опухолью, тем самым способствуя росту показателей общей и безрецидивной выживаемости. Накопленный опыт показывает, что около 70 % онкологических больных получают радиотерапию в качестве компонента комплексного противоопухолевого лечения.

Особого внимания заслуживают указания на то, что локально применяемая лучевая терапия, в особенности, высокодозные режимы –стереотаксическая лучевая терапия и стереотаксическая радиохирургия( СТЛТ) может индуцировать системный противоопухолевый эффект, что подтверждается регрессом вторичных метастатических очагов, расположенных на расстоянии от облучаемого объема («абскопальный» эффект). В последние годы появились сообщения о том, что иммунологические реакции играют важную роль в реализации эффектов лучевой терапии.

Однако, до настоящего времени в клинической практике иммунологические изменения, которые возникают во время и после проведения радиотерапии, в частности, стереотаксической лучевой терапии, изучены недостаточно. Работы, посвященные исследованию изменений иммунного статуса до и после проведения стереотаксической лучевой терапии немногочисленны, а в отечественной литературе публикации, посвященные этой тематике, практически не встречаются. Актуальность темы сомнений не вызывает.

### Научная новизна исследования

В диссертационной работе Зозули А.Ю. изучена динамика иммунологических изменений, возникающих после проведения стереотаксической лучевой терапии метастатических очагов в печени или легких. Также проведена оценка взаимосвязи между

характером изменений в иммунном статусе и величиной суммарной эквивалентной дозы, подводимой к опухолевому очагу. Кроме того, выполнено сравнение показателей иммунного статуса после проведения СТЛТ метастазов в печень или легкие. Изучена взаимосвязь между количеством очагов, подвергнутых высокодозному лучевому воздействию и динамикой изменений в иммунном статусе после стереотаксической лучевой терапии. Проанализировано влияние статуса PD-L1 на динамику иммунологических изменений после проведения СТЛТ у пациентов с метастатическими формами солидных опухолей.

### **Оценка структуры и содержания работы**

Диссертационная работа Зозули А.Ю. написана по традиционному плану, изложена на 104 страницах машинописного текста и состоит из 3 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Список включает 115 источников, из которых 4 отечественных и 111 зарубежных изданий. Диссертация содержит 10 таблиц, иллюстрирована 32 рисунками.

По результатам диссертации соискателем опубликовано 10 печатных работ, в том числе, 5 статей в рецензируемых научных изданиях.

Введение отражает актуальность диссертационного исследования, степень разработанности темы. В этом разделе определен личный вклад соискателя, сформулированы цель и задачи работы, показаны научная новизна и практическая значимость. Антоном Юрьевичем приведены положения, выносимые на защиту, а также степень достоверности и данные об апробации результатов. Целью исследования является изучение влияния стереотаксической лучевой терапии на функциональное состояние иммунной системы у больных с метастатическими формами солидных опухолей. Для достижения данной цели автором корректно сформулировано 5 задач. На основании введения можно сделать четкое заключение о соответствии диссертационной работы заявленной специальности.

В первой главе соискателем выполнен обзор научной литературы, отражающий современные представления об иммунологических эффектах стереотаксической лучевой терапии. В обзоре обобщаются актуальные знания о классической радиационной биологии, механизмах иммуногенной клеточной смерти, системных иммуномодулирующих и иммуносупрессивных эффектах стереотаксической лучевой терапии.

Также выполнен исчерпывающий анализ исследований, посвященных комбинированному применению стереотаксической лучевой терапии и

иммуноонкологических препаратов. Обзор литературы исчерпывающий, написан хорошим литературным языком и свидетельствует о свободном владении материалом. Всесторонний анализ изучаемого вопроса позволил соискателю сформулировать цель и задачи исследования, а также определить подходы к их решению.

В главе «Материалы и методы исследования» представлена необходимая для проведения исследования подробная характеристика включенных в диссертационное исследование 46 пациентов с метастатическими формами солидных опухолей. Для решения поставленных задач соискатель выполнил анализ данных больных, которые получали стереотаксическую лучевую терапию в ФГБУ НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова Минздрава России в период с 2018 по 2020 гг.

В главе приводится дизайн исследования, подробная характеристика и распределение пациентов по исследуемым группам, описание стереотаксических, морфологических и иммунологических методик выполненных при проведении исследования. Кроме того, представлены статистические методы, которые были использованы для обработки полученных результатов с использованием пакета Microsoft Office Excel 2010 с помощью R v. 3.6.2. Для определения статистически значимых различий в динамике изменения показателей применяли критерий Фридмана и Немени.

В третьей главе приведены непосредственно результаты диссертационного исследования соискателя. Доказаны иммуномодулирующие эффекты стереотаксической лучевой терапии (активация Т-клеточного звена иммунитета за счет увеличения Т-лимфоцитов ( $CD3^+CD19^-$ ); Т-хелперов ( $CD3^+CD4^+$ ); активированных Т-хелперов ( $CD3^+CD4^+HLA-DR^+$ ) и активированных цитотоксических Т-лимфоцитов ( $CD3^+CD8^+HLA-DR^+$ ) на фоне снижения активности антителопродуцирующих клеток ( $CD3^-CD19^+$ ) и Т-регуляторных лимфоцитов ( $CD4^+CD25^{bright}CD127^{low}$ ). Показано, что при стереотаксическом лучевом воздействии на метастатические очаги в меньших суммарных очаговых дозах ( $EQD2=93,75$  Гр –  $105,75$  Гр) происходит более выраженная активация Т-клеточного иммунного ответа, чем при  $EQD2=150$  Гр. Установлено, что в группе со стереотаксическим лучевым воздействием на один метастатический очаг наблюдается более выраженная активация Т-клеточного звена иммунитета по сравнению с группой, где лучевой терапии подверглись два и более очага. Выявлено, что более выраженное увеличение показателей Т-клеточного звена иммунитета определяется после радиотерапии метастатических очагов в печени по сравнению со СТЛТ метастазов в легких. Кроме того, показано, что в группе с негативной экспрессией PD-L1 после проведения стереотаксической лучевой терапии происходит более активный иммунный ответ по сравнению с иммунным ответом пациентов с позитивным статусом PD-L1.

На основе полученных в диссертационной работе результатов соискателем сформулировано 5 выводов, полностью соответствующих задачам исследования. Выводы объективны, статистически обоснованы и точно сформулированы.

Материалы диссертационной работы полностью отражены в автореферате.

Основные результаты исследования были представлены на 5-ти научных конференциях, 4-х конкурсах молодых ученых.

Результаты исследования внедрены и используются в научно-практической деятельности научного отдела онкоиммунологии, научного отделения радиационной онкологии и ядерной медицины ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России.

В целом, работа написана хорошим литературным языком, хотя и имеются некоторые стилистические неточности и опечатки. Критических замечаний, ошибок и предложений при рецензии данной диссертационной работы не выявлено. Кроме того, в процессе рецензирования диссертации возникли следующие вопросы:

1. Как Вы можете объяснить более выраженную активацию Т-клеточного звена иммунитета при стереотаксической лучевой терапии метастатических очагов в печени по сравнению с высокодозной радиотерапией метастазов в легких?
2. Есть в литературе работы, подтверждающие эффективность комбинации стереотаксической лучевой терапии и иммуноонкологических препаратов при отрицательном PD-L1 статусе?

### **Заключение**

Диссертационная работа Зозули Антона Юрьевича «Изучение иммунологических эффектов стереотаксической лучевой терапии у пациентов с метастатическими формами солидных опухолей», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.6 – онкология, лучевая терапия, является самостоятельной законченной научно-квалификационной работой в которой решена актуальная задача в области онкологии - возможность вызвать позитивные иммунологические изменения у больных с метастатическими формами солидных опухолей с помощью стереотаксической лучевой терапии. Работа характеризуется научной новизной, практической значимостью, достаточным объемом выборки, использованием корректных методов статистического анализа полученных данных, а также грамотной научной трактовкой результатов исследования. Представленная работа полностью соответствует требованиям «Положения ВАК о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ № 842 от 24 сентября 2013

года (в редакции Постановлений Правительства Российской Федерации № 335 от 21 апреля 2016 года, № 748 от 2 августа 2016 года, № 650 от 29 мая 2017 года, № 1024 от 28 августа 2017 года и № 1168 от 01 октября 2018 года), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.6. – онкология, лучевая терапия.

Ведущий научный сотрудник отделения радиотерапии НИИ клинической и экспериментальной радиологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор

С.И. Ткачев

«30» ноября 2021 г.

Подпись Сергея Ивановича Ткачева «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.

115476, г. Москва, Каширское шоссе, 23,

Тел. 8 (499) 324-24-24,

Email: [info@ronc.ru](mailto:info@ronc.ru),

Сайт: [www.ronc.ru](http://www.ronc.ru).