

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по научной работе ФГБОУ ВО  
«Первый Санкт-Петербургский  
государственный медицинский  
университет имени акад. И.П. Павлова»

Министерства здравоохранения  
Российской Федерации

академик РАН, д.м.н., профессор

 Ю. С. Полушин

«24» сентября 2021 года

## ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

на диссертационную работу Оганесян Ани Погосовны на тему: «Оценка эффективности современной иммунотерапии солидных опухолей», представленной к защите на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальностям: 3.1.6 – онкология, лучевая терапия, 3.2.7 – аллергология и иммунология.

### Актуальность темы

Иммунотерапия опухолей — подход к лечению онкологических заболеваний с точки зрения иммунных реакций организма на появление в организме опухолевых клеток. Учитывая впечатляющие результаты клинических исследований III фазы, изучающих эффективность данных методов лечения, иммунотерапия представляется перспективным подходом в онкологии за последнее десятилетие, который способен подарить дополнительные годы жизни ранее инкурабельным пациентам.

Благодаря развитию иммуноонкологии, появились новые опции для лечения больных с диссеминированной меланомой кожи, раком легкого и почечно-клеточным раком, что является весьма актуальным, учитывая, что на протяжении последних десятилетий в мире отмечается неуклонный рост заболеваемости данными злокачественными новообразованиями. Важным компонентом является адекватная оценка эффективности анти-CTLA-4/анти-PD-1 иммунотерапии, учитывая специфический механизм действия данных иммуноонкологических препаратов. В настоящее время существуют специализированные системы объективного ответа на лечение, позволяющие оценить эффективность лекарственной терапии в онкологии, однако каждая из них является несовершенной. Использование в клинической практике современной иммунотерапии, а также учитывая специфический механизм действия ингибиторов контрольных точек иммунного ответа, развитие особых вариантов ответа на проводимую терапию привело к необходимости пересмотра и создания новых критериев оценки эффективности.

Вместе с тем, нерешенной задачей клинической онкоиммунологии остается поиск предиктивных и прогностических факторов с целью индивидуализации показаний к проведению иммунотерапии. Для определения предрасполагающих к увеличению эффекта от иммунотерапии ипилимумабом факторов необходимо более глубокое изучение иммунологических процессов, протекающих на фоне лечения, что определило цель и задачи данного исследования.

### **Научная новизна и практическая значимость работы**

В выполненной диссертационной работе проведена оценка эффективности модуляторов иммунного синапса у больных с диссеминированной меланомой кожи, метастатическим НМРЛ и почечно-клеточным раком, используя критерии оценки RECIST 1.1, IrRC, IRECIST, выполнено сравнение полученных результатов. Также выявлена корреляция между степенью тяжести иммуноопосредованных нежелательных явлений и

паттернами ответа на иммунотерапию ингибиторами контрольных точек иммунного ответа. Кроме того произведен поиск предикторов токсичности 3-4 степени тяжести у пациентов с диссеминированной меланомой кожи, получавших иммунотерапию ингибиторами контрольных точек иммунного ответа. Проведена оценка динамических изменений субпопуляций иммунокомпетентных клеток периферической крови у больных диссеминированной меланомой кожи, как предиктивного маркера ответа на проводимую иммунотерапию модуляторами иммунного синапса.

Практическая значимость исследования состоит в том, что необходим интегральный подход к оценке эффективности иммунотерапии ингибиторов контрольных точек иммунного ответа, а также дальнейший поиск предиктивных маркеров токсичности и ответа.

### **Достоверность и объективность научных положений**

Цель и задачи диссертационного исследования, а также положения, выносимые на защиту, сформулированы точно и емко. Автор выполнил комплексный анализ клинических и радиологических данных пациентов с диссеминированной меланомой кожи, метастатическим НМРЛ и почечно-клеточным раком, получавших иммунотерапию ингибиторами контрольных точек иммунного ответа.

Тщательная и всесторонняя проработка научного и клинического материала и корректных выбор методологических подходов свидетельствует об обоснованности выводов, сформулированных автором данной диссертационной работы. Достаточный объем проанализированных данных и использование соответствующих современных методов статистической оценки позволяет сделать заключение о достоверности полученных результатов.

## **Оценка структуры и содержания работы**

В диссертационной работе Оганесян Ани Погосовны проведена комплексная оценка эффективности анти-CTLA-4/анти-PD-1 иммунотерапии у больных диссеминированной меланомой кожи, метастатическим НМРЛ, почечно-клеточным раком с использованием критериев RECIST 1.1, IrRC, IRECIST. Проанализирован профиль токсичности современных иммуноонкологических препаратов, выявлена корреляция между паттернами ответа и степенью тяжести иммуноопосредованных нежелательных явлений. Определена связь динамики изменения иммунологических показателей периферической крови до и после иммунотерапии с ответом на проводимое лечение у больных диссеминированной меланомой кожи.

Работа построена по традиционному плану, объем составляет 121 страницу компьютерной верстки машинописного текста. Работа проиллюстрирована 22 рисунками и 12 таблицами. Библиографический указатель включает 114 современных публикаций отечественных и зарубежных авторов.

**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 задачам, диссертационное исследование направлено на улучшение результатов лечения больных диссеминированной меланомой кожи, метастатическим НМРЛ и почечно-клеточным раком.

**В первой главе** 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.

**Во второй 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 и 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.

Диссертация заканчивается выводами, которые соответствуют задачам исследования и следуют из полученных результатов. Выводы статистически достоверны, корректно сформулированы и являются основой для практических рекомендаций. Автореферат полностью отражает содержание работы.

### **Внедрение результатов исследования**

На основании полученных результатов диссертационного исследования автор сформулировал практические рекомендации, которые используются на отделении химиотерапии и инновационных технологий ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России.

### **Рекомендации по использованию результатов работы**

Практические рекомендации, основанные на полученных данных, могут служить основой для внедрения результатов в клиническую практику с целью оптимизации оценки эффективности иммунотерапии ингибиторами контрольных точек иммунного ответа.

Результаты исследования могут быть использованы при планировании рандомизированных проспективных клинических исследований для подтверждения клинического значения иммунологических показателей периферической крови на фоне проводимой иммунотерапии.

### **Вопросы и замечания**

Принципиальных замечаний к представленному диссертационному исследованию и автореферату нет. Однако в ходе ознакомления с работой возникли следующие вопросы:

1. Модуляторы иммунного синапса одинаково действуют при различных солидных опухолях исследованных Вами?

2. Среди иммунологических показателей периферической крови удалось ли Вам выявить ранние предикторы эффективности использования модуляторов иммунного синапса?

### **Заключение**

Диссертационная работа Оганесян Ани Погосовны на тему: «Оценка эффективности современной иммунотерапии солидных опухолей», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение задач, имеющих существенное значение в плане улучшения оценки эффективности иммунотерапии модуляторами иммунного синапса у больных диссеминированной меланомой кожи, метастатическим НМРЛ и почечно-клеточным раком.

Таким образом, по своей актуальности, научной новизне, объёму выполненных исследований и практической значимости полученных результатов диссертация полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», № 842 от 24.09.2013 г., (с изменениями от 26.05.2020 г., № 751) утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации предъявляемым к диссертациям на

соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор Оганесян Ани Погосовна заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям: 3.1.6 – онкология, лучевая терапия, 3.2.7 – аллергология и иммунология.

Отзыв обсужден и одобрен на совместном заседании кафедр иммунологии и онкологии ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, протокол № 35 от «24» сентября 2021 года.

Профессор кафедры онкологии  
ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова»  
Минздрава России  
доктор медицинских наук



*[Handwritten signature]*

В.А. Тришкин

Заведующий кафедрой иммунологии  
ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова»  
Минздрава России  
академик РАН, д.м.н., профессор



*[Handwritten signature]*

А.А. Тотолян

Подпись руки заверяю: *[Handwritten signature]*  
Специалист по кадрам  
М.А. Пищелёва  
"24" *[Handwritten]* 2021 г.

97022, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8,  
тел. 8(812) 338-78-95, e-mail: info@1spbgmu.ru; https://www.1spbgmu.ru/ru/