

«Утверждаю»

**Генеральный директор
ФГБУ «НМИЦ онкологии»
Минздрава России**

доктор медицинских наук,

профессор,

член-корреспондент РАН


О.И. Кит

«25» ноября 2021 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической значимости диссертации Зозули Антона Юрьевича «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.

Актуальность темы диссертации

Лучевая терапия является одним из важнейших компонентов лечения большинства онкологических больных, который традиционно рассматривается как метод локорегионарного воздействия. В настоящее время, около 70 % онкологических пациентов получают радиотерапию в качестве одного из этапов комплексного противоопухолевого лечения.

В классическом понимании облучение является цитотоксической терапией, реализующейся путем разрушения опухолевой ДНК. Кроме того, лучевая терапия является мощным иммуномодулирующим фактором. В этой связи, на протяжении последнего десятилетия появляется всё больше

указаний на то, что радиотерапии, в особенности стереотаксической лучевой терапии (СТЛТ), свойственны и системные эффекты. При этом особенно пристальное внимание привлекает к себе возможное влияние лучевой терапии на механизмы противоопухолевого иммунного ответа. Среди вышеуказанных иммунологических явлений отдельного внимания заслуживает так называемый «абскопальный» эффект.

При этом, до настоящего момента изменения, происходящие в иммунной системе на фоне высокодозных режимов радиотерапии изучены недостаточно.

Таким образом, детальный анализ иммунологических изменений после стереотаксической лучевой терапии в зависимости от различных факторов является весьма актуальным вопросом, требующим исследования.

Научная новизна работы

Диссертационная работа А.Ю. Зозули представляет собой законченный научный труд, посвященный иммунологическим изменениям, возникающим после стереотаксической лучевой терапии у пациентов с метастатическими формами солидных опухолей. В работе выполнено сравнение показателей иммунного статуса после проведения СТЛТ метастазов в печень или легкие, проанализирован дозозависимый эффект и влияние статуса PD-L1 на динамику иммунологических изменений после проведения СТЛТ у пациентов с метастатическими формами солидных опухолей, изучена взаимосвязь между количеством облученных очагов и динамикой изменений в иммунном статусе после стереотаксической лучевой терапии.

Обоснованность и достоверность научных положений и выводов, сформулированных в диссертации

В основу диссертационной работы А.Ю. Зозули положены данные 46 пациентов, которым была проведена стереотаксическая лучевая терапия, был

выполнен анализ иммунологических изменений в заявленные в работе сроки и проведено морфологическое исследование (определение PD-L1).

Для визуализации исходных клинических данных и обработки полученных результатов были использованы пакет Microsoft Office Excel 2010 с помощью R v. 3.6.2. Для определения статистически значимых различий в динамике изменения иммунологических показателей применяли критерий Фридмана и Немени.

Индивидуальное планирование стереотаксической лучевой терапии и забор иммунологических анализов у пациентов, корректная статистическая обработка полученных результатов, разнообразие и адекватность иллюстративного материала обеспечивают аргументированность, а также подтверждают достоверность и обоснованность научных положений, выводов и заключения диссертации.

Содержание и оформление диссертации

Диссертационная работа Зозули А.Ю. написана по стандартной схеме и в традиционном стиле. Диссертация изложена на 104 страницах машинописного текста. Работа состоит из введения, трех глав (обзор литературы, материалы и методы исследования, собственные данные - комплексная оценка иммунологических изменений у больных метастатическими формами солидных опухолей после стереотаксической лучевой терапии), обсуждения результатов и заключения, выводов, практических рекомендаций, библиографического указателя, содержащего 115 современных публикаций отечественных и зарубежных авторов.

Работа изложена хорошим, литературным языком и оформлена в соответствии с требованиями, предъявляемыми к диссертационным работам, представленным на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Выводы и практические рекомендации четко сформулированы и обоснованы.

Публикации автора в отечественных изданиях, включенных в перечень журналов, рекомендованных ВАК, а также автореферат диссертационного исследования полностью отражают основные положения диссертации.

Основные результаты работы были доложены и обсуждены на пяти научных конференциях. По теме диссертации опубликовано 5 печатных работ соискателя в рецензируемых научных изданиях.

Значимость работы для медицинской науки и практики

Диссертационная работа Зозули Антона Юрьевича на тему «Изучение иммунологических эффектов стереотаксической лучевой терапии у пациентов с метастатическими формами солидных опухолей» имеет большую значимость для современной медицинской науки и практики.

СТЛТ вызывает позитивные изменения иммунного статуса у больных с метастатическими солидными опухолями, что позволяет рассматривать ее в комбинации с иммуноонкологическими препаратами. Высокие показатели локального контроля наблюдаются после проведения стереотаксической лучевой терапии, а комбинация иммунотерапии и высокодозных режимов радиотерапии способствует усилению противоопухолевого эффекта, что, в свою очередь, может выражаться в увеличении показателей общей и безрецидивной выживаемости пациентов с метастатическим опухолевым процессом. Кроме того, показано, что у пациентов с отрицательной экспрессией PD-L1 СТЛТ вызывает активацию показателей иммунного статуса и может быть использована в качестве фактора, индуцирующего противоопухолевый иммунный ответ.

Результаты диссертационного исследования Зозули А.Ю. внедрены в научно-практическую деятельность научного отделения радиационной онкологии и ядерной медицины и научного отдела онкоиммунологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Минздрава России.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Результаты представленного исследования могут быть реализованы в практической деятельности специализированных онкологических учреждений, осуществляющих медицинскую помощь больным с метастатическими формами солидных опухолей.

Замечания по диссертации

При ознакомлении с диссертацией возник ряд замечаний, не снижающих, тем не менее, ее научной ценности и не имеющих принципиального значения:

1. В табл. 9 приводятся данные по экспрессии PD-L1 в первичной опухоли и в метастазе, но неясно, у одного и того же или у разных больных брали морфологический материал. Кроме того, полученные иммунологические различия у больных с PD-L1+ и PD-L1- опухолями могли зависеть от преобладающей экспрессии PD-L1 на опухолевых или стромальных клетках, в том числе, клетках иммунного микроокружения, а подсчет проводили без учета этого.

2. Не проведено сравнение показателей иммунного статуса больных исследуемых групп до начала лечения, по ряду которых отмечается неоднородность (вполне естественная при небольшом числе наблюдений), что могло бы стать предметом обсуждения.

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Зозули Антона Юрьевича на тему «Изучение иммунологических эффектов стереотаксической лучевой терапии у пациентов с метастатическими формами солидных опухолей» является законченным научно-квалификационным трудом.


Результаты, полученные автором, имеют большое значение для науки и практики, их достоверность и обоснованность не вызывает сомнений.

По своей актуальности, научной новизне, научной и практической значимости, объему проведенного исследования, глубине анализа полученных данных и их достоверности, совокупности использованных методов, диссертация полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ № 842 от 24 сентября 2013 года (в редакции от 11.09.2021 № 1539), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор достоин присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.6. – Онкология, лучевая терапия.

Отзыв на диссертацию Зозули А.Ю. «Изучение иммунологических эффектов стереотаксической лучевой терапии у пациентов с метастатическими формами солидных опухолей» обсужден и одобрен на научном заседании лаборатории иммунофенотипирования опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, протокол № 10 от 22 ноября 2021 года.

Главный научный сотрудник лаборатории
иммунофенотипирования опухолей
ФГБУ «НМИЦ онкологии»

Минздрава России

доктор медицинских наук, профессор  Е.Ю. Златник

Подпись доктора медицинских наук, профессора Златник Елены Юрьевны «заверяю»:

Ученый секретарь
ФГБУ «НМИЦ онкологии»

Минздрава России

доктор биологических наук, доцент



Е.А. Дженкова

Контактная информация:

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России); Адрес: 344037, Российская Федерация, Ростовская область, г. Ростов-на-Дону, 14-я линия, 63; тел. + 7 (863) 200 1000; + 7 (863) 3000 200; e-mail: onko-secretar@mail.ru; сайт: <https://www.rnioi.ru>