

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Орловой Рашиды Вахидовны 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, иммунотерапия check-point ингибиторами, неизменно позиционируется как значительное достижение в области противоопухолевой лекарственной терапии солидных опухолей. Безусловно, на современном этапе мы имеем новые опции для лечения больных как диссеминированной меланомой кожи, так и раком легкого и почечно-клеточным раком.

Однако, сразу после опыта первого использования иммунотерапии, стало понятным, что стандартные для клинически онкологов критерии оценки эффективности химиотерапии, таргетной и гормонотерапии по системе RECIST 1.1, для иммунотерапии не приемлемы. Выявление особых признаков ответа на лечение при применении нового класса противоопухолевых препаратов потребовало пересмотра подходов к оценке опухолевых очагов и созданию IrRC (Immune-related Response Evaluation Criteria in Solid Tumors). Кроме того, известны специфические механизмы действия ингибиторов контрольных точек иммунного ответа на организм больного, что определяет развитие особых вариантов ответа и безусловно, приводит к необходимости пересмотра и создания новых критериев оценки эффективности.

В связи с этим, высоко актуальным является изучение новых критериев оценки эффективности анти-CTLA-4/анти-PD-1 ингибиторов с учетом псевдо- и гиперпрогрессирования.

Другим актуальным аспектом в изучении использования этой группы препаратов является не предсказуемость как частоты, так и выраженности побочных эффектов. Изучение особенностей токсических проявлений иммунотерапии может открыть возможность к определению предсказывающих факторов побочных эффектов, что является высоко актуальным для практического здравоохранения.

Кроме того, как данные литературы, так и данные практического использования анти-CTLA-4/анти-PD-1 ингибиторов у онкологических больных на сегодня не определяют степень корреляции частоты побочных эффектов и выраженности эффективности лечения.

Все вышеуказанное определяется своевременность и высокую актуальность исследования Оганесян Ани Погосовны.

Научная новизна исследования

В диссертационной работе Оганесян А.П. 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 ингибиторами контрольных точек иммунитета.

Оценка структуры и содержания работы

Диссертационная работа Оганесян А.П. написана по классическому плану, изложена на 121 странице и состоит из 4 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 114 источников, из них 9 отечественных и 105 зарубежных изданий. Диссертация содержит 12 таблиц и иллюстрирована 22 рисунками.

По теме диссертации опубликовано 10 печатных работ соискателя, в том числе 5 статей – в журналах, рекомендованных ВАК МОН РФ для соискателей ученой степени кандидата медицинских наук.

Введение отражает актуальность темы диссертационного исследования, степень разработанности темы. В этом разделе определен личный вклад соискателя, сформулированы цель и задачи работы, показаны научная новизна и практическая значимость, приведены положения выносимые на защиту, а также степень достоверности и апробации результатов. Целью исследования является улучшение результатов лечения больных диссеминированной меланомой кожи, метастатическим НМРЛ и почечно-клеточным раком, для достижения данной цели корректно сформулировано 4 задачи. На основании введения можно заключить о соответствии диссертационной работы заявленным специальностям.

В первой главе соискателем выполнен обзор научной литературы, отражающий современные представления об оценке эффективности терапии ингибиторами контрольных точек иммунного ответа. В обзоре обобщаются актуальные знания о взаимодействии опухолевых клеток с иммунокомпетентными клетками, особое внимание уделяется механизмам «ускользания» опухоли от элиминации иммунной системой. Также выполнен исчерпывающий анализ исследований, проведенных для определения эффективности анти-CTLA-4/анти-PD-1 иммунотерапии, оценки токсичности

данных групп препаратов и поиска прогностических и предиктивных факторов. Обзор литературы исчерпывающий, написан литературным языком и свидетельствует о свободной владении материалом. Всесторонний анализ изучаемого вопроса позволил сформулировать цель и задачи исследования, а также определить подходы к их решению.

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. Описаны статистические методы, которые были использованы для обработки полученных результатов с помощью программного обеспечения IBM SPSS Statistics версия 17.0.

В третьей главе приведены непосредственно результаты диссертационного исследования соискателя. Доказана практическая целесообразность одновременного применения различных критериев оценки эффективности, таких как RECIST 1.1, IrRC, IRECIST для анализа ответа на проводимую анти-CTLA-4/анти-PD-1 терапию у больных диссеминированной меланомой кожи, метастатическим НМРЛ, почечно-клеточным раком в связи с несовершенством каждой из систем. Была определена частота расхождения ответа при использовании различных критериев оценки эффективности 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.

На основе полученных результатов в диссертационной работе сформулировано 5 выводов, полностью соответствующих задачам исследования. Выводы объективны, статистически обоснованы и точно сформулированы. Диссертация заканчивается практическими рекомендациями, направленными на улучшение результатов лечения и оценки эффективности иммунотерапии больных диссеминированной меланомой кожи, метастатическим НМРЛ и почечно-клеточным раком.

Материалы диссертационной работы полностью отражены в автореферате. Основные результаты исследования были представлены на 4 научных конференциях. Принципиальных замечаний по существу и оформлению работы нет.

Вопросы для дискуссии:

1. В первом выводе указано, что для оценки эффективности анти-CTLA-4/анти-PD-1 терапии доказана целесообразность одновременного применения различных критериев, таких как RECIST 1.1, IrRC, IRECIST. Однако, указано, что частота расхождения ответов по различным системам составила 16,2%. Какую систему оценки эффективности, с вашей точки зрения, наиболее целесообразно применять в практической онкологии?
2. Частота псевдо- и гиперпрогрессирования?
3. Оценивалась ли частота выраженности НЯ в отдельной группе больных с псевдопрогрессированием?
4. Отмечена ли взаимосвязь между НЯ и эффективностью у больных с псевдопрогрессированием?
5. Чем объясняется выбор субпопуляций иммунокомпетентных клеток периферической крови как потенциальных маркеров развития НЯ 3-4 степени тяжести?

Заключение

Диссертационное исследование Оганесян Ани Погосовны «Оценка эффективности современной иммунотерапии солидных опухолей», представляемое на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.6 – онкология, лучевая терапия, 3.2.7 – аллергология и иммунология, является законченной научно-квалификационной работой. Диссертационную работу Оганесян А. П. характеризуют научная новизна и практическая значимость, достаточный объем выборки и использование корректных методов статистического анализа полученных данных, а также грамотная научная трактовка результатов исследования. Представленная работа полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения ВАК МО РФ о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ № 842 от 24 сентября 2013

г. (в ред. Постановления Правительства Российской Федерации от 21.04.2016 № 335), предъявляемым к кандидатским диссертациям.

Официальный оппонент:

Заведующий кафедрой онкологии

медицинского факультета

Федерального государственного бюджетного

образовательного учреждения высшего образования

«Санкт-Петербургский государственный университет»

Правительства Российской Федерации

доктор медицинских наук, профессор

Р.В. Орлова

« 07 » 10 2021г.

Подпись профессора Орловой Р.В. заверяю:



Краснова Е.П.
07.10.2021

Данные об авторе отзыва:

Орлова Рашида Вахидовна, доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой онкологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский
государственный университет» Правительства РФ

Адрес: 199034, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, Университетская
набережная 7-9, Санкт-Петербургский государственный университет.

Тел.: 8(812)328-20-00; e-mail: spbu@spbu.ru

Интернет-сайт: www.spbu.ru