

УТВЕРЖДАЮ
Директор
Федерального государственного
бюджетного научного учреждения
«Томский национальный
исследовательский
медицинский центр
Российской академии наук»,
академик РАН, д.б.н., профессор
В.А.Степанов
2022 г.



ОТЗЫВ

ведущей организации – Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» о научно-практической значимости диссертационной работы Новика Алексея Викторовича «Персонализация системной лекарственной терапии у больных солидными опухолями на основе оценки иммунологических показателей», представленной к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.6. Онкология, лучевая терапия, 3.2.7. Аллергология и иммунология.

Актуальность темы диссертационной работы

В последние годы в значительной степени пересмотрено место и значение иммунной системы в патогенезе злокачественного роста. В настоящее время получено достаточное количество клинических и экспериментальных доказательств взаимосвязи иммунологических механизмов не только с характером клинического течения злокачественных новообразований различных локализаций, но и о вовлечении в реализацию терапевтических эффектов различных видов противоопухолевой терапии. Возрождение интереса к иммунной системе и ее ресурсам в обеспечении

противоопухолевой защиты организма связано с внедрением в онкологическую практику так называемых ингибиторов контрольных точек иммунного ответа. Применение данного вида препаратов в значительной мере изменило показатели общей и безрецидивной выживаемости для пациентов с опухолями ряда локализаций.

Однако несмотря на увеличивающееся с каждым годом количество исследований, изучающих конкретные механизмы вовлечения иммунной системы в патогенез злокачественного роста, остаются многочисленные проблемы, связанные с возможностью практического использования ее механизмов в терапевтических целях, а показатели ее состояния как маркеры или критерии прогноза и предсказания эффективности противоопухолевого лечения. Проблема заключается в функциональной многомерности и сетевой организации иммунной системы, которую трудно выразить какими-либо линейными (одномерными) параметрами. Ряд исследовательских коллективов предпринимает попытки найти решение путем применения анализа многомерных данных, помещая в фокус внимания взаимосвязи между различными элементами системы как основной предиктор прогрессии опухолевого процесса или ответа на проводимое лечение.

Другой стороной проблемы, возникающей при использовании параметров иммунной системы в качестве прогностических или предсказательных маркеров, является их вариабельность. Данная вариабельность связана не только с индивидуальными различиями пациентов, но с отсутствием унифицированного подхода для выбора наиболее адекватных показателей и времени их оценки. На сегодняшний день не существует единого представления об использовании оценки иммунологических параметров в онкологии в качестве биомаркеров. В разных исследованиях изучаются различные группы факторов, отражающих либо общее состояние иммунной системы, либо анализирующих целевые популяции клеток, на которых оказывается воздействие.

Интересен методологический подход, используемый автором. В то время как, подавляющее большинство исследований настоящего времени сосредотачивает свое внимание на все большей детализации изучаемых объектов, автор, наоборот, выходит на уровень обобщения функционирования отдельных звеньев иммунной системы в границах единого (целого) организма. Подобная обобщающая работа необходима, поскольку организм – это единое целое, объединенное взаимосвязями, от которых зависит функциональность отдельных элементов.

Адекватная оценка состояния иммунной системы и ее интерпретация приобретают особое значение при проведении иммунотерапевтических противоопухолевых стратегий, поскольку динамика ответа обладает выраженными отличиями в сравнении с прочими видами терапии и основана на иммунологических феноменах взаимодействия с опухолью.

Диссертационная работа А.В.Новика, посвящена изучению возможности использования оценки состояния иммунной системы при планировании и проведении системной противоопухолевой терапии для улучшения результатов лечения больных с солидными опухолями. Работа направлена на решение важной для онкологии и иммунологии научно-практической проблемы, по персонализации лечения онкологических больных, не имеющей разработанного практического решения на сегодняшний день. Работа выполнена в рамках приоритета 20В Стратегии научно-технологического развития РФ, соответствует задачам, сформулированным в национальных проектах «Наука», «Здравоохранение», федеральных проектах «Борьба с онкологическими заболеваниями и других программных документах развития России.

Научная новизна исследования

Научная новизна исследования, прежде всего, заключается в самой постановке и обосновании проблемы – исследования (определения) условий, необходимых для использования иммунологических показателей в качестве

маркеров прогноза заболевания и предсказания ожидаемой эффективности противоопухолевого лечения у больных с солидными опухолями. В последние годы уже не вызывает сомнений обязательное участие иммунной системы на том или ином этапе прогрессии опухоли, либо терапии с использованием разных модальностей, однако не всегда понятен контекст для ее вовлечения в названные процессы. Автором получены новые данные по характеристике variability иммунологических показателей у онкологических больных и её значения для оценки результатов исследований. Определен комплекс факторов, влияющих на variability. На основании полученных данных создан способ прогнозирования variability измерений (патент на изобретение № 2720411, приоритет от 23.12.2019).

Впервые комплексно охарактеризована распространенность иммунологических нарушений у онкологических больных, имевших разные локализации злокачественного процесса, на основании чего идентифицированы оригинальные основные группы иммунологических синдромов при развитии злокачественной опухоли. Оценена частота и значимость отклонений в показателях иммунной системы на разных этапах лечения у больных меланомой, раком почки, колоректальным раком и саркомами мягких тканей. Показано, что ряд показателей, отражающих текущее состояние иммунной системы, такие как субпопуляции иммунных клеток и их соотношение, иммунологические синдромы, могут выступать в качестве динамических маркеров выживаемости у больных со злокачественными новообразованиями. Выявлено, что динамические маркеры, оценённые на фоне терапии, могут иметь противоположное влияние на выживаемость по сравнению с теми же показателями, оценка которых была проведена до лечения.

Создана оригинальная модель прогнозирования течения заболевания на горизонте 3 мес. с учётом клинических и иммунологических факторов, позволяющая определять прогноз клинического течения заболевания

пациента, на основании чего можно корректировать терапевтические назначения, то есть персонализировать тактику лечения.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций

Научно-исследовательская работа выполнена на достаточном для поставленных цели и задач объеме материала (3040 оценок состояния иммунной системы у 558 больных) с использованием адекватного методологического подхода. Оценка показателей иммунного статуса выполнена с применением современных методов клинической иммунологии. При проведении статистического анализа полученных данных использованы адекватные методы вариационной статистики и методы многомерного анализа, обеспечившие достоверность результатов.

Диссертация изложена на 366 страницах машинописного текста, включает введение, обзор литературы, материалы и методы, результаты исследования, обсуждение, выводы, практические рекомендации, список литературы, который содержит 404 источника, в том числе 343 на английском языке. Диссертация иллюстрирована 76 рисунками и 22 таблицами.

Направления и объем проведенных исследований соответствуют требованиям, предъявляемым к материалам для обоснования научных положений, выводов и практических рекомендаций, представленных в работе. Анализ полученных клинических данных выполнен с применением широкого арсенала современных методов статистической обработки. Научные положения диссертации обоснованы и базируются на результатах, полученных автором. Выводы сформулированы четко, вытекают из полученных в исследовании данных и соответствуют поставленным в работе цели и задачам. Основное содержание работы изложено в 132 печатных работах, из них 47 статей в рецензируемых научных изданиях, в том числе 19 статей, входящих в международные базы данных. Получен один патент на изобретение РФ по способу прогнозирования вариабельности измерений

показателей, свидетельствующий о приоритетности результатов, два свидетельства о регистрации баз данных, одно свидетельство о регистрации программы для ЭВМ. Подготовлено пять учебных и учебно - методических пособий для обучающихся в системе высшего и дополнительного профессионального образования. Результаты широко обсуждены на международных и российских научных конференциях, опубликованы в высокоимпактных журналах, что указывает на актуальность и востребованность исследований диссертанта.

Значимость полученных результатов для науки и практики

Соискателем поставлены актуальные задачи для клинической онкоиммунологии, и в процессе их решения предложены инструменты для интеграции иммунной системы в обиху патогенетически значимых показателей для оценки тяжести течения процесса. При анализе различных классификаций иммунологических синдромов и их сопряжённости автором выявлены три основных класса подобных отклонений у больных с солидными опухолями. На основе отмеченных синдромов в дальнейшем возможна оценка изменений состояния иммунной системы у онкологических больных в динамике прогрессии злокачественного процесса и проведения противоопухолевой терапии, а также разработка адаптивных подходов к персонализированной терапии злокачественных опухолей.

Определён минимальный перечень параметров, адекватно характеризующих состояние иммунной системы. Выявленная роль компонентов врождённой иммунной системы даёт основание для разработки таргетных методов воздействия на эти компоненты с целью создания новых методов противоопухолевого лекарственного лечения. Автор обосновал возможность использования динамических маркеров для определения тактики лечения в процессе терапии, что даёт большой выигрыш для пациента, так как он, по сути, получает персонализированное лечение, в соответствии с

показаниями, которые строятся на иммунологических сведениях о прогнозе клинического течения или предсказании эффекта терапии.

Важным аспектом выполненной работы является выявление референсных значений эффективности различных видов противоопухолевого лечения, что представляет важную информацию для планирования дальнейших исследований и разработки лечебных стратегий.

Решение запланированных задач дало возможность разработать оригинальную модель прогнозирования прогрессирования солидных опухолей в течение 3 месяцев, которая позволит оценивать прогноз клинического течения заболевания у пациентов, получающих различные виды терапии, в динамике проводимого лечения. Использование созданной прогностической модели обеспечит новые возможности получения полезной для пациента информации о прогнозе течения заболевания на основе иммунологических показателей, а именно, – предсказание необходимости смены вида лечения, а также решение о продолжении или прекращении проводимого лечения.

Рекомендации по использованию результатов диссертационной работы

Полученные в процессе проводимых исследований комплексные сведения о различном состоянии иммунной системы у больных со злокачественными опухолями различных локализаций свидетельствуют о необходимости индивидуального подхода оценки течения заболевания на основе выделения отдельных групп иммунологических синдромов и сопутствующих процессов, вовлеченных в патогенез. Данная информация может быть использована для оптимизации существующих методов лечения. Созданная модель прогрессирования может быть использована для оценки риска прогрессирования заболевания. Созданная модель может быть использована как методологическая основа для дальнейшей разработки систем прогнозирования течения онкологического процесса, стратификации

пациентов по соответствию назначаемому виду терапии и оценке необходимости изменения тактики лечения.

Результаты работы могут быть внедрены в практику лечебных учреждений онкологического профиля для мониторинга клинического течения и оценки риска прогрессирования меланомы, рака почки, рака толстой кишки и сарком мягких тканей.

Результаты выполненного исследования могут быть использованы в учебном процессе при преподавании курса клинической онкологии, клинической иммунологии в высших и средних учебных заведениях. Такого рода исследования будут востребованы в крупных онкологических клиниках, где больным назначается иммунотерапия, при этом использование полученного в диссертации продукта (математической модели) может быть полезным при конвенциональном лечении или применении таргетных препаратов. Потребителями могут выступить онкологические центры РФ и клинические подразделения, в которых получают специализированное лечение онкобольные (Москва, Санкт-Петербург, Ростов, Томск, Уфа, Казань и др.)

Вопросы и замечания

В процессе прочтения диссертационной работы возникли следующие вопросы:

1. Каков конкретный алгоритм применения созданной модели и какого вида результат получается на выходе, как он экстраполируется на пациента?
2. Какие инфраструктурные, лабораторные и кадровые условия следует обеспечить лечебному учреждению, чтобы внедрить предложенную Вами модель прогноза риска прогрессирования заболевания?
3. Имеются ли у Вас результаты применения созданной модели для прогноза прогрессирования и особенно для смены проводимого лечения?

В качестве замечания хотелось бы отметить, что в разделе «Методология и методы исследования» автор использует выражение «Объектом исследования было изучение...», что некорректно. Очевидно, что объектом

исследования было состояние иммунной системы. Формулировка второго вывода не соответствует формату вывода. Работа содержит большое количество положений, выносимых на защиту, которые во многом совпадают с содержанием выводов. В рисунке 10, отражающем дизайн исследования, суммарное количество пациентов (№=1675), не включенных в наблюдение, не совпадает с количеством по графам (сумма равна 1660).

Принципиальных замечаний к диссертации и автореферату нет. Некоторые стилистические погрешности, орфографические и синтаксические ошибки, встречающиеся в тексте, не умаляют достоинства диссертационного исследования и не носят принципиального характера.

Заключение

Диссертация Новика Алексея Викторовича на тему «Персонализация системной лекарственной терапии у больных солидными опухолями на основе оценки иммунологических показателей», представленная к официальной защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.6. Онкология, лучевая терапия и 3.2.7. Аллергология и иммунология, является законченной, самостоятельно выполненной научной квалификационной работой, посвященной решению актуальной проблемы онкологии и иммунологии - улучшению результатов лечения больных солидными опухолями путём использования оценки состояния иммунной системы при планировании и проведении системной противоопухолевой терапии.

По своей актуальности, новизне и научно-практической значимости диссертация А.В.Новика полностью соответствует требованиям п.п. 9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г., №842, в редакции постановления Правительства от 21.04.2016 г. № 335, постановления Правительства от 01.10.2018 г. № 1168 и Приказа Минобрнауки России от 07.06.2021 г. № 458), а ее автор, Новик Алексей Викторович, достоин

присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.6. Онкология, лучевая терапия и 3.2.7. Аллергология и иммунология.

Диссертация обсуждена и отзыв ведущей организации одобрен на совместном заседании лаборатории молекулярной онкологии и иммунологии и лаборатории биологии опухолевой прогрессии Научно-исследовательского института онкологии Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук (протокол № 10 от «21» октября 2022 года).

Заместитель директора по научной работе
НИИ онкологии Томского НИМЦ,
заведующий лабораторией молекулярной
онкологии и иммунологии

д.б.н., профессор, член-корр. РАН

Н.В.Чердынцева

Ведущий научный сотрудник
лаборатории молекулярной онкологии
и иммунологии,

д.м.н.

М.Н.Стахеева

07.11.2022

Подписи Н.В.Чердынцевой и М.Н.Стахеевой

Заверяю:

Ученый секретарь

Томского НИМЦ, к.б.н.



И.Ю. Хитринская

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук». Адрес: Россия, 634009, г.Томск, пер. Кооперативный, 5
Тел.: +7(3822)51-10-39, факс: (3822)28-26-76
E-mail: onco@tnimc.ru
Сайт: <http://www.onco.tnimc.ru>