

## **ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОПШОНЕНТА**

доктора медицинских наук Иванцова Александра Олеговича

на диссертацию Мусаеляна Арама Ашотовича на тему: «Молекулярно-генетические и иммунологические маркеры ответа на терапию ингибиторами контрольных точек иммунного ответа при злокачественных опухолях», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 Онкология

### **Актуальность работы**

Ингибиторы контрольных точек иммунного ответа (ИКТ) в последнее десятилетие стали новой ключевой опцией лечения метастатических опухолей различных локализаций благодаря их длительному клиническому ответу на терапию и относительно благоприятному профилю токсичности. Кроме того, некоторые ИКТ стали новым стандартным лечением либо проходят клинические исследования в качестве неоадьювантной либо адьювантной опции при злокачественных неоплазиях локализованных/местнораспространенных стадий.

Однако частота объективного ответа на ИКТ как в монотерапии, так и в сочетании с химиотерапией в среднем составляет 20%. Даже принимая во внимание расширение показаний к применению иммунотерапии повысить показатели ответов удается не часто. Это ярко свидетельствует о том, что используемые в настоящее время критерии определения показаний к назначению не являются оптимальными, и требуют усилий по поиску более надежных предикторов ответа на иммунотерапию.

Особый интерес представляют биомаркеры, определяющие эффективность применения ИКТ независимо от первичной локализации опухолевого процесса. В настоящий момент единственным одобренным подобным маркером на территории России является дефект системы репарации неспаренных оснований / микросателлитная нестабильность (МСН). При наличии этого молекулярного феномена объективный ответ отмечается менее чем в половине наблюдений, что диктует необходимость выявления характерных прогностических паттернов с целью улучшения тактики лечения больных МСН-положительной метастатической опухолью, в том числе колоректальной карциномы.

Одним из наиболее перспективных направлений в идентификации универсальных предикторов ответа на ИКТ являются биомаркеры периферической крови. Использование тканевых маркеров носит ограниченный характер, т.к. локальный иммунный ответ в пределах одного

очага может не отражать системный противоопухолевый иммунитет пациента вследствие внутриопухолевой гетерогенности. При этом иммунный ответ может изменяться во время лечения, что создает некоторое преимущество в использовании периферических маркеров в качестве мониторинга ответа на иммунотерапию.

Таким образом, выбранная тема исследования Мусаеляна Арама Ашотовича, несомненно, представляет высокую актуальность.

### **Научная новизна**

В результате исследования была определена распространенность МСН при колоректальном раке, подробно описаны клинические, лабораторные, морфологические и молекулярно-генетические особенности, а также выявлены предиктивные маркеры ответа на иммунотерапию в этой подгруппе опухолей.

В ходе исследования была установлена предиктивная роль клинико-лабораторных показателей, в том числе мутации в гене EGFR, транслокации ALK и нейтрофильно-лимфоцитарное отношение, у больных с немелкоклеточным раком лёгкого (НМРЛ) и меланомой, получающих иммунотерапию.

Результатом работы явилось установление вклада аутоиммунитета в эффективность проводимой иммунотерапии при немелкоклеточном раке легкого и меланоме кожи. Выявлены взаимосвязи между геном-предрасположенности и развитием аутоиммунных заболеваний (HLA-DRB1), появлением иммуноопосредованных нежелательных явлений и ответом на терапию. Установлено, что раннее появление антител к микросомальной тиреоидной пероксидазе (анти-ТПО) в крови является предиктором развития аутоиммунного тиреоидита на фоне применения иммунотерапии.

Определена роль параметров системного воспаления в периферической крови как неинвазивных маркеров мониторинга ответа на проводимую иммунотерапию. Представлено описание ранее неизвестных предиктивных маркеров, такие как бета-2-микроглобулин и неоптерин.

Достоверность полученных результатов не вызывает сомнений, так как исследование включало большую выборку пациентов, дизайн был верно продуман, а также представлена существенная доказательная база с соответствующим статистическим анализом полученных данных, а также грамотная научная трактовка полученных результатов.

## **Теоретическая и практическая значимость**

В ходе работы определена возможность выявления микросателлитной нестабильности методом полимеразной-цепной реакции. Определено прогностическое клиническое значение морфологических особенностей колоректального рака с МСН.

Подтверждены данные о возможности использования ряда клинико-лабораторных параметров для прогнозирования ответа на иммунотерапию. Также подтверждена роль определения аутоиммунных реакций в раннем мониторинге эффективности терапии. Ключевым моментом явилось изучение прогностического клинического значения динамического исследования сывороточных воспалительных маркеров (бета-2-микроглобулин, неоптерин, цитокины). Определена связь их высокого уровня на фоне иммунотерапии с показателями продолжительности жизни.

## **Содержание и структура диссертации**

Диссертационная работа изложена на 118 страницах, оформлена в соответствии с классическим планом. Работа включает в себя: введение, 4 главы (обзор литературы, материалы и методы, результаты и обсуждение полученных результатов), выводы, практические рекомендации, список сокращений и список литературы. Диссертация содержит 10 таблиц и иллюстрирована 19 рисунками.

Во введении продемонстрирована актуальность выбранной темы исследования, степень ее разработанности, научная новизна, представлен личный вклад автора. На основании изложенных данных сформулированы цели и задачи исследования. Отражена научно-практическая значимость выполненной диссертационной работы, показаны положения, выносимые на защиту.

В первой главе выполнен обзор научной литературы, посвященный предиктивным маркерам эффективности применения ингибиторов контрольных точек иммунитета при различных локализациях. Автором описаны две основные группы маркеров ответа на иммунотерапию: тканевые и циркулирующие. Подробно описаны преимущества и основные ограничения применения определения экспрессии PD-L1, а также мутационной нагрузки опухолей. Обзор содержит подробные сведения о микросателлитной нестабильности. Подробно была описана биология этого феномена, дана сравнительная характеристика методов детекции, и продемонстрировано преимущество применения молекулярно-генетического

метода детекции. Также приводится информация об основных исследованиях, посвященных предиктивной роли МСН при проведении иммунотерапии при колоректальном раке, а также дополнительных паттернах, связанных с ответом на лечение при наличии МСН.

Автором была подробно описана предиктивная роль различных иммунологических маркеров в периферической крови, таких как иммунные клетки, сывороточные белки и генетические детерминанты, определяющие иммунный ответ. Разработка периферических биомаркеров эффективности иммунотерапии является клинически важной и быстро развивающейся областью. Ряд клинических исследований с использованием различных платформ для мониторинга периферического иммунного статуса указывают на полезность этих биомаркеров в качестве потенциальных прогностических показателей.

Во второй главе подробно представлена характеристика пациентов, включенных в два подраздела исследования. Работа по определению характерных сигнатур МСН выполнена на большом фактическом материале. Оценка МСН осуществлялась с помощью высокоспецифичной панели маркеров. Также автором было верно использованы молекулярно-генетические методы для определения генетических особенностей колоректального рака. Для второй части исследования, в котором изучались новые иммунологические маркеры, были представлены этапы работы, дизайн исследования, использована большая иммунологическая панель для поиска потенциальных предиктивных маркеров. Использованная иммунологическая панель продемонстрировала высокую аналитическую точность.

Автором показана распространенность МСН в колоректальных карциномах. В ходе описания клинических, морфологических, лабораторных и молекулярно-генетических характеристик опухолей с МСН были описаны как ранее известные особенности, так и ряд новых корреляций, в частности Крон-подобная реакция и низкий уровень раково-эмбрионального антигена при МСН-положительном колоректальном раке. Установлены морфологические особенности, которые могут выступать дополнительными предиктивными маркерами ответа на ИКТ при колоректальном раке с МСН.

В результате ретроспективного анализа подтверждена роль, ранее известных по ряду зарубежных работ, некоторых предиктивных иммунологических маркеров: нейтрофильно-лимфоцитарное отношение до начала лечения, появление иммуноопосредованных нежелательных явлений и наличие анти-ТПО антител.

Взаимосвязь аллельных вариантов генов главного комплекса гистосовместимости с ответом на иммунотерапию представляет отдельный

интерес. По результатам многофакторного анализа автором были обнаружены ранее не описанные маркеры мониторинга (бета-2-микроглобулин, неоптерин), взаимосвязанные с ранней прогрессией на иммунотерапии при немелкоклеточном раке легкого и меланоме.

В заключительной главе приведено описание ключевых особенностей опухолей с МСН и их предиктивная ценность в отношении проводимой иммунотерапии, которые были сопоставлены с данными отечественных и зарубежных работ. Автором подробно были обсуждены новые предиктивные маркеры, обнаруживаемые в крови, а также на основе современных литературных данных детально было разобрано вероятное участие иммунологических маркеров в системном иммунном ответе при блокаде PD-1/PD-L1 оси.

Научные положения, выводы и практические рекомендации выполненной диссертационной работы аргументированы, обоснованы и статистически достоверны. Все выводы и практические рекомендации основаны на содержании работы, сформулированы точно. Основные положения работы могут быть рекомендованы для применения при назначении иммунотерапии у больных колоректальным раком с МСН, а также больных с распространенным НМРЛ и меланомой.

По теме диссертации были опубликованы 10 работ, в том числе в изданиях из перечня изданий Высшей аттестационной комиссии при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации.

Подготовленный автореферат полностью отражает содержание диссертационного исследования.

Принципиальных замечаний по диссертационной работе нет.

### **Заключение**

Диссертационное исследование Мусаеляна Арама Ашотовича на тему «Молекулярно-генетические и иммунологические маркеры ответа на терапию ингибиторами контрольных точек иммунного ответа при злокачественных опухолях», представляемое на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 Онкология, является самостоятельной законченной квалификационной научно-исследовательской работой, которая имеет значимую фундаментальную и практическую ценность.

Представленная работа полностью соответствует требованиям "Положения о присуждении ученых степеней", утвержденного

