

**УТВЕРЖДАЮ**

Заместитель генерального директора по науке

ФГБУ «НМИЦ радиологии»

Минздрава России

К.М.Н.

П.В. Шегай

2022 г.



### **ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ**

**Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена - филиала федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической ценности диссертационной работы Мусаеляна Арама Ашотович на тему: «Молекулярно-генетические и иммунологические маркеры ответа на терапию ингибиторами контрольных точек иммунного ответа при злокачественных опухолях», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12- Онкология**

#### **Актуальность темы диссертации**

Иммунотерапия представляет собой прорыв в онкологии, который радикально изменил терапевтическое лечение различных типов злокачественных опухолей. Этот метод лечения позволил увеличить общую выживаемость при широком спектре местнораспространенных и метастатических солидных опухолей и, как следствие, получил широкое признание и значительный интерес в клинической практике. Антитела, нацеленные на белок запрограммированной гибели клеток 1 (PD-1) или его лиганд (PD-L1), являются наиболее эффективным классом иммунотерапевтических препаратов. Однако иммунотерапия ассоциирована со значительным профилем токсичности и высокими экономическими затратами, что диктует необходимость поиска групп больных, которым терапия окажется эффективна.

В настоящее время основной проблемой в оценке эффективности иммунотерапии является недостаток биомаркеров, позволяющих прогнозировать ответ на лечение. Это обусловлено прежде всего в многогранном механизме действия иммунотерапии: помимо характерных



генетических изменений в опухолевых клетках, которые используются в качестве маркеров при таргетной терапии, участвуют и другие факторы, такие как микроокружение опухоли и иммунный ответ хозяина, которые имеют такое же или даже большее значение.

Диссертационная работа Мусаеляна Арама Ашотовича посвящена одной из актуальных проблем клинической онкологии – улучшение результатов лечения больных метастатическими солидными опухолями, получающих иммунотерапию, путем выявления клинических, морфологических, иммунологических и генетических маркеров эффективности лечения. Это позволит отбирать пациентов, которым будет полезна терапия, что позволит максимизировать соотношение польза/риск для иммунотерапевтических схем, а также сократит расходы национальной системы здравоохранения.

### **Научная новизна, достоверность полученных результатов и выводов**

Диссертационная работа Мусаеляна Арама Ашотовича посвящена определению роли клиничко-лабораторных, морфологических, иммунологических и молекулярно-генетических характеристик солидных опухолей в прогнозировании эффективности иммунотерапии.

По результатам исследования был разработан молекулярно-генетический подход на основе ПЦР для выявления микросателлитной нестабильности. При колоректальном раке с микросателлитной нестабильностью были выявлены морфологические особенности, которые были связаны с объективным ответом и показателем выживаемости без прогрессирования.

Ключевым аспектом исследования стал широкий поиск среди классических клиничко-лабораторных параметров солидных опухолей потенциальных предиктивных маркеров эффективности иммунотерапии. Этот анализ проводился на репрезентативном материале (74 больных в исследуемых группах и 30- в контрольной), по результатам которого была выявлена связь нейтрофильно-лимфоцитарного отношения при меланоме и аббераций EGFR/ALK при немелкоклеточном раке легкого с показателями выживаемости.

В ходе исследования ранее описанной группы больных была проведена комплексная оценка роли развития аутоиммунных реакций на фоне лечения в прогнозировании ответа на иммунотерапию. Также была изучена возможность применения ряда новых, ранее неописанных, сывороточных воспалительных маркеров, в частности бета-2-микроглобулин и неоптерин, для прогнозирования раннего прогрессирования заболевания при применении анти-PD-(L)1 терапии.



Адекватная поставленная задача выборка пациентов, достаточный период наблюдения за пациентами, применение современных диагностических методов, включая молекулярно-генетический и иммунологический анализ, и методов статистической обработки клинических, лабораторных, морфологических и молекулярно-генетических данных и анализ показателей выживаемости, включенных в работу больных солидными опухолями, свидетельствует о достоверности полученных результатов и выводов, которые были сформулированы автором.

### **Значимость практических результатов для науки и практики**

Диссертационная работа Мусаеляна Арама Ашотовича на тему «Молекулярно-генетические и иммунологические маркеры ответа на терапию ингибиторами контрольных точек иммунного ответа при злокачественных опухолях» имеет большую значимость для современной медицинской науки и практики.

В ходе исследования была выявлена практическая ценность морфологических особенностей опухоли в качестве вспомогательных предиктивных маркеров ответа на иммунотерапию у больных колоректальным раком с микросателлитной нестабильностью. Была показана важность оценки индекса на основе соотношения нейтрофилов к лимфоцитам и мутаций в гене EGFR/транслокаций ALK до начала проведения иммунотерапии для возможности прогнозирования резистентности к лечению у больных меланомой и немелкоклеточным раком легкого, соответственно. Также выявлена практическая значимость определения аутоиммунных реакций и сывороточных маркеров воспаления во время лечения для мониторинга ответа на иммунотерапию.

В ходе проведенного исследования сформулированы практические рекомендации, имеющие существенную клиническую ценность. Результаты диссертационного исследования Мусаеляна А.А. внедрены в научно-практическую деятельность онкологических клиник ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И.П. Павлова» Минздрава России.

### **Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Общие научные положения в диссертационной работе Мусаеляна Арама Ашотовича максимально полно отражают современное состояние вопроса с обоснованием необходимости данного исследования.



Цели и задачи исследования, положения диссертационного исследования сформулированы ясно и убедительно. Работа отличается новизной, практической и теоретической значимостью полученных результатов. Достоверность полученных результатов, выводов и рекомендаций подтверждается тщательным анализом клинического материала с использованием современных методик статистической обработки данных, при котором были достигнуты достоверные значения. В соответствии с задачами были корректно сформированы исследуемые группы. Выводы и практические рекомендации соответствуют поставленной цели и задачам, что демонстрирует обоснованность и доказанность научных положений, выносимых на защиту.

### **Содержание и оформление диссертации**

Диссертация написана и оформлена в стандартном варианте и включает в себя все необходимые разделы: введение, обзор литературы, материалы и методы, полученные результаты, а также обсуждение результатов исследования, выводы и практические рекомендации, списки сокращений и литературы.

Работа изложена хорошим литературным языком и оформлена в соответствии с требованиями, предъявляемыми к диссертационным работам, представленным на соискание ученой степени кандидата наук. Текст диссертации составляет 118 страниц машинописного текста, содержит 10 таблиц и 19 рисунков. Список литературы включает в себя 120 источников, в том числе 11 на русском языке и 108 – на иностранных.

Автореферат отражает наиболее важные положения диссертации, дает представления о проделанной работе, в кратком виде содержит всю необходимую информацию, характеризующую результаты исследования, выводы и практические рекомендации.

Основные положения диссертационного исследования представлены на зарубежных и ведущих отечественных научно-практических конференциях по лечению онкологических больных. По материалам исследования опубликовано 10 печатных работ, из них 3 – статьи в журналах из перечня изданий Высшей аттестационной комиссии при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации, в которых рекомендуются публикации основных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук.



## **Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы**

Результаты представленного диссертационного исследования могут быть реализованы в практической деятельности специализированных онкологических учреждений, осуществляющих системные подходы в лечении солидных опухолей. Практические и теоретические положения диссертации целесообразно применять для подготовки врачей-онкологов в программах последипломного образования, в рамках лекционных циклов, а также в методических рекомендациях и учебных пособиях.

### **Замечания к работе**

Принципиальных замечаний по содержанию и оформлению диссертационной работы нет.

### **Заключение**

Диссертационная работа Мусаеляна Арама Ашотовича «Молекулярно-генетические и иммунологические маркеры ответа на терапию ингибиторами контрольных точек иммунного ответа при злокачественных опухолях», выполненная под руководством члена-корреспондента РАН, доктора медицинских наук, профессора Орлова Сергея Владимировича, представленная на соискание на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12- онкология, является самостоятельной завершенной научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная научная задача – улучшение эффективности иммунотерапии путем выявления клинико-лабораторных, морфологических, иммунологических и молекулярно-генетических характеристик солидных опухолей, позволяющих прогнозировать ответ на проводимую иммунотерапию.

По своей актуальности, объему выполненных исследований, научной новизне и практической значимости диссертационная работа соответствует требованиям пункту 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 №842 (в редакции от 11.09.2021), предъявляемых к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология.

Отзыв на диссертацию обсужден и одобрен на заседании отдела лекарственного лечения опухолей Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена - филиала федерального

государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, протокол № 18 от 20 июля 2022 г.

Руководитель отдела

лекарственного лечения опухолей

МНИОИ им. П. А. Герцена – филиала

ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России

доктор медицинских наук

Феденко А.А.

Подпись доктора медицинских наук  
Феденко Александра Александровича удостоверяю

Ученый секретарь

МНИОИ им. П. А. Герцена – филиала

ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России

Жарова Е.П.

Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена - филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (МНИОИ им. П.А. Герцена - филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России)

125284, Российская Федерация, г. Москва, 2-й Боткинский пр., д.3

Адрес электронной почты: [contact@nmicr.ru](mailto:contact@nmicr.ru), телефон: +7 (495) 150-11-22;  
сайт: <https://www.mnioi.nmicr.ru>