

Отзыв

**На автореферат диссертации Анохиной Екатерины Михайловны
«Клинико-иммунологические аспекты анти-CTLA-4 терапии
диссеминированной меланомы», представленной на соискание ученой
степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12. –
онкология, 14.03.09. – клиническая иммунология, аллергология**

Последние годы ознаменовались новыми открытиями в области иммунотерапии опухолей, а именно, разработкой методов противоопухолевого иммунного ответа. С этой целью используются полученные на основе моноклональных антител препараты к контрольным точкам иммунитета, способствующие восстановлению функционирования клеток иммунной системы.

Одним из первых препаратов этой группы является ипилимумаб (ИПИ) – ингибитор CTLA-4, который активно исследуется в течение последних 10 лет при различных нозологических формах опухолей, но особенно при злокачественной меланоме, где достаточно четко выявлена его клиническая эффективность. В то же время остается много вопросов по критериям назначения препарата, длительности его использования, поиска предикторов его эффективности, выявлению осложнений и борьбе с ними. Эти задачи поставлены автором в своем исследовании, что подчеркивает их актуальность.

Автором четко сформулированы цель и задачи исследования. В исследование включено 95 больных диссеминированной меланомой, получавших лечение ипилимумабом с 2012 по 2016 годы во 2-й линии системного противоопухолевого лечения. Анализ эффективности, токсичности и динамики иммунологических показателей проведены у всех включенных в исследование пациентов. При оценке клинического эффекта, объективный ответ зарегистрирован у 12 из 95 больных. Доля пациентов, переживших 3-х летний период составила 20%, а 6 пациентов после

окончания терапии более не получали системного противоопухолевого лечения ввиду сохранения клинического эффекта. Автором подчеркивается, что полученные данные указывают на значимую клиническую эффективность иммунотерапии ипилимумабом в качестве 2-й и последующих линий лекарственной терапии у пациентов диссеминированной меланомой.

В работе проведена оценка токсичности использованного препарата, разработаны принципы, алгоритмы диагностики и лечения иммуноопосредованных нежелательных явлений (ИОНЯ), которые приведены в качестве клинических рекомендаций и внедрены в практику лечебного учреждения с целью оптимизации лекарственного лечения данной группы больных. Автором разработано пособие «Алгоритмы диагностики и лечения иммуноопосредованных нежелательных явлений».

Особое внимание в работе было уделено исследованию связи динамики изменения иммунологических показателей. Анализ 21 популяции иммунокомпетентных клеток у 67 больных до и после терапии ипилимумабом выявил связь между снижением общей выживаемости пациентов с увеличением выше референсных значений таких показателей, как двойные положительные Т-лимфоциты ($CD4^+CD8^+$, более чем на 100 %) и NK-клетки ($CD3^-CD16^+CD56^+$), а также увеличением активированных NK-клеток ($CD3^-CD16^+CD56^+NKG2D^+$, более чем на 50%) по сравнению с исходными значениями.

Полученные данные подчеркивают целесообразность проведения исследований иммунологических показателей периферической крови методом проточной цитофлуориметрии для определения возможной клинической эффективности проводимой иммунотерапии.

Научная новизна, актуальность, практическая значимость работы не вызывает сомнений и находятся на высоком уровне. Автореферат дает полное представление о выполненном научном исследовании. Замечаний по содержанию, написанию и оформлению автореферата нет.

Таким образом, диссертационное исследование Анохиной Е.М. «Клинико-иммунологические аспекты анти-CTLA-4 терапии диссеминированной меланомы» соответствует требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013 г. (в редакции постановлений Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 г. № 335, от 02 августа 2016 г. № 748, от 29 мая 2017 г. № 650, от 28 августа 2017 г. № 1024 и от 01 октября 2018 г. № 1168), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.12 – онкология и 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология.

Ведущий научный сотрудник
лаборатории клинической иммунологии отдела клинико-лабораторной
диагностики НИИ клинической онкологии им. акад. РАН и РАМН Н.Н.
Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина» Минздрава
России, доктор медицинских наук,
профессор

Кадагидзе З.Г.

Подпись Кадагидзе Заиры Григорьевны заверяю

Ученый секретарь

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина» Минздрава России

кандидат медицинских наук

31.10.2019



Кубасова И.Ю.

115478, Москва, Каширское шоссе, д. 24

8(499)324-15-30

kanc1@ronc.ru