

Отзыв официального оппонента

д.м.н., профессора Орловой Рашиды Вахидовны на диссертацию Анохиной Екатерины Михайловны на тему: «Клинико-иммунологические аспекты анти-CTLA-4 терапии диссеминированной меланомы», представленную к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.12 – онкология, 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология.

Актуальность проблемы

На протяжении последних десятилетий в мире отмечается неуклонный рост заболеваемости меланомой кожи с ежегодным приростом в 3-7%, с преимущественным поражением лиц трудоспособного возраста, что определяет особую социально направленную значимость поиска эффективных методов лечения данной патологии. Меланома является агрессивной опухолью, которая характеризуется частым местно-региональным рецидивированием после радикального хирургического лечения и метастазированием.

В 2011 году в стандарты лечения неоперабельных и метастатических форм меланомы был включен первый онкоиммунологический препарат из нового класса ингибиторов контрольных иммунологических точек – ипилимумаб, терапевтическое действие которого основывается на связывании с цитотоксическим Т-лимфоцитассоциированным антигеном 4 (CTLA- 4), ввиду чего происходит блокада тормозных сигналов каскада CTLA-4 в отношении возникновения противоопухолевого иммунного ответа. Данный вид терапии впервые продемонстрировал увеличение показателей общей выживаемости у больных диссеминированной меланомой, что произвело революцию в области системных лечебных подходов при данной патологии и определило онкоиммунологический вектор научных исследований на долгие годы вперед. Универсальность реализации

противоопухолевого ответа, эффективность, а также фиксированный курс лечения из 4 введений определяют также фармакоэкономические преимущества лечения ипилимумабом. Вместе с тем, не решена задача поиска предиктивных и прогностических факторов с целью индивидуализации показаний к проведению анти-CTLA-4 иммунотерапии ипилимумабом. Для определения факторов, предопределяющих увеличение эффекта от иммунотерапии ипилимумабом, необходимо более глубокое изучение иммунологических процессов, протекающих на фоне лечения, что определило цель и задачи данного исследования.

Научная новизна исследования

В диссертационной работе Анохиной Е.М. проведена комплексная оценка клинических данных у больных диссеминированной меланомой, получавших анти-CTLA-4 иммунотерапии ипилимумабом, изучены эффективность и токсичность на наиболее приближенной к реальной клинической практике популяции больных диссеминированной меланомой.

Определена связь динамики изменения иммунологических показателей периферической крови на фоне терапии ипилимумабом с увеличением продолжительности жизни у больных диссеминированной меланомой.

Проведен комплексный кластерный анализ динамики показателей иммунного статуса у больных диссеминированной меланомой на фоне терапии ипилимумабом.

Выделены независимые прогностические факторы, ассоциированные с иммунологическим ответом на терапию ипилимумабом у этой категории больных.

Практическая значимость исследования

По результатам диссертационной работы доказана практическая целесообразность применения анти-CTLA-4 терапии ипилимумабом у

больных диссеминированной меланомой во 2-й и последующих линиях противоопухолевого лечения

Разработаны принципы, алгоритмы диагностики и лечения иммуноопосредованных нежелательных явлений, которые внедрены в повседневную клиническую практику с целью оптимизации лекарственного лечения пациентов, получающих иммуноонкологические препараты.

На основании полученных результатов признано целесообразным исследование в качестве прогностических биомаркеров иммунологических показателей периферической крови у больных диссеминированной меланомой на фоне лечения ипилимумабом.

Оценка структуры и содержания работы

Диссертационная работа Анохиной Е.М. построена по классическому плану, объем составляет 132 страницы компьютерной верстки машинописного текста. Структура представленной работы включает введение, 3 главы (обзор литературы, описание материала и методов исследования, собственные результаты исследования), заключение, выводы, список сокращений, список литературы. Работа проиллюстрирована 39 рисунками и 17 таблицами. Библиографический указатель включает 219 современных публикаций, из них 20 отечественных и 199 зарубежных изданий.

По результатам диссертации опубликовано 12 печатных работ соискателя, в том числе 6 статей – в журналах, рекомендованных ВАК МНиВО РФ для публикации результатов кандидатских исследований.

Во введении показана актуальность темы исследования, степень разработанности темы, отображен личный вклад автора, корректно сформулированы цель и задачи работы, определены научная новизна, практическая значимость, выносимые на защиту положения и степень достоверности и апробации результатов. Согласно целям и задачам, диссертационное исследование направлено на улучшение результатов

лечения больных диссеминированной меланомой. Также во введении отображено соответствие выполненной диссертационной работы указанным специальностям.

Изложение материала в первой главе соответствует нормам литературного языка. В обзоре литературы проведен исчерпывающий анализ современных представлений по исследуемой теме. Приводятся актуальные сведения об эффективности и токсичности анти-CTLA-4 иммунотерапии ипилимумабом, результатах поиска другими авторами прогностических и предиктивных факторов. Подробно описаны взаимодействие злокачественных клеток с клетками иммунной системы и механизмы ускользания от иммунного надзора. Обзор литературы демонстрирует глубокое понимание автором исследуемого вопроса и определяет цель и задачи диссертационной работы, а также пути их решения.

Во второй главе приводится характеристика больных, включенных в исследование. В основе работы ретроспективный анализ клинических данных пациентов с диссеминированными формами меланомы, получивших анти-CTLA-4 иммунотерапии ипилимумабом в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова с 2012 по 2016 гг., с дальнейшим проспективным динамическим наблюдением за пациентами до марта 2019 г. Всего в исследование включены 95 больных диссеминированной меланомой, с признаками прогрессирования опухолевого процесса после как минимум 1 линии лечебной системной противоопухолевой терапии. Описан дизайн проведенного исследования, метод проточной цитофлуориметрии для исследования субпопуляций иммунокомпетентных клеток периферической крови у больных диссеминированной меланомой на фоне терапии ипилимумабом. Приведено подробное описание статистических методов, использованных для обработки результатов исследования. Достоверность сделанных выводов подтверждается достаточным объемом выборки и корректным использованием статистических методов.

В третьей главе диссертационной работы Анохиной Е.М. представлены результаты проведенных собственных исследований. Проведен анализ эффективности и токсичности анти-CTLA-4 терапии ипилимумабом на популяции больных диссеминированной меланомой. Показатели клинической эффективности и спектр иммуноопосредованных нежелательных явлений (иоНЯ) терапии ипилимумабом сопоставимы с данными международных клинических исследований. Не было выявлено влияния таких факторов, как пол, возраст и индекс массы тела на риск развития иоНЯ 3-4 ст. тяжести. Показана эффективность применения общепринятых алгоритмов диагностики и лечения иоНЯ. По результатам изучения 21 субпопуляции иммунокомпетентных клеток периферической крови методом проточной цитофлуориметрии, выявлена связь динамики изменения иммунологических показателей до и после терапии ипилимумабом с увеличением продолжительности жизни у больных диссеминированной меланомой. Проведенный иерархический кластерный анализ динамики показателей иммунного статуса выявил разнонаправленную динамику субпопуляционного состава иммунокомпетентных клеток у больных диссеминированной меланомой на фоне терапии ипилимумабом. Многофакторный регрессионный анализ Кокса позволил выделить независимые прогностические факторы, ассоциированные с ответом на анти-CTLA-4 иммунотерапию ипилимумабом у этой категории больных. Также в качестве неблагоприятного прогностического иммунологического биомаркера определено увеличение уровня двойных положительных CD4+CD8+ Т-лимфоцитов у больных диссеминированной меланомой на фоне лечения ипилимумабом.

Диссертация заканчивается 6 выводами, которые соответствуют задачам исследования и следуют из полученных результатов. Выводы статистически достоверны, корректно сформулированы и являются основой для практических рекомендаций.

Автореферат отражает и полностью соответствует основным положениям диссертационной работы. Основные результаты были доложены на 15 научных конференциях различного уровня. Принципиальных замечаний по содержанию и оформлению диссертационной работы нет.

Заключение

Диссертационная работа Анохиной Екатерины Михайловны «Клинико-иммунологические аспекты анти-CTLA-4 терапии диссеминированной меланомы», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по двум специальностям 14.01.12 – онкология, 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология, является самостоятельной законченной научно-квалификационной работой, характеризующейся научной новизной и практической значимостью, а также соответствующей паспортам обеих специальностей. В данной работе предложено решение задачи поиска прогностических факторов эффективности анти-CTLA-4 иммунотерапии ипилимумабом у больных диссеминированной меланомой. Актуальность изученной темы, применение современных методов исследования, достаточный объем полученных данных и их корректная научная трактовка позволяют заключить, что данная 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 диссертациям на соискание степени кандидата медицинских наук, ее автор Анохина Екатерина Михайловна безусловно заслуживает присуждения искомой степени.

Официальный оппонент:

заведующий кафедрой онкологии Медицинского факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет»,

доктор медицинских наук, профессор
Р.В.



Орлова

199034, г. Санкт-Петербург, Университетская наб. д. 7-9, 8(812) 328-20-00

Подпись д.м.н., профессора Орловой Р.В. «Заверяю»:

Заместитель начальника
Управления кадров
Главного управления по организации
работы с персоналом

Главного управления по организации
работы с персоналом

«*дв*» октябрь 2019 г.



Краснова Е.П.