

УТВЕРЖДАЮ

Директор

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова»

Минздрава России

Профессор Беляев Алексей Михайлович

2019 г.



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Диссертация «Клинико-иммунологические аспекты анти-CTLA-4 терапии диссеминированной меланомы» выполнена в научном отделе инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

В период подготовки диссертации соискатель Анохина Екатерина Михайловна проходила обучение в аспирантуре федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации по направлению подготовки 31.06.01 – клиническая медицина, направленность программы – онкология.

В 2014 г. окончила федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации по специальности «лечебное дело». В 2014 – 2016 гг. проходила обучение в клинической ординатуре ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России по специальности «онкология», в сентябре того же года была зачислена в очную аспирантуру в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России.

С 2017 г. по настоящее время Анохина Екатерина Михайловна работает врачом – онкологом в клинико-диагностическом отделении ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России.

Справка № 506 о сдаче кандидатских экзаменов выдана 31.05.2019 г. федеральным государственным бюджетным учреждением «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научные руководители: доктор медицинских наук Проценко Светлана Анатольевна работает в должности заведующего отделением химиотерапии и инновационных технологий ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; доктор медицинских наук Балдуева Ирина Александровна работает в должности заведующего научным отделом онкоиммунологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России.

По итогам обсуждения принято следующее заключение: диссертация Анохиной Екатерины Михайловны «Клинико-иммунологические аспекты анти-CTLA-4 терапии диссеминированной меланомы», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является самостоятельно выполненной законченной научно-квалификационной работой, имеющей элементы научной новизны и практической значимости, в которой проведена комплексная оценка клинических данных у больных диссеминированной меланомой, получавших анти-CTLA-4 иммунотерапии ипилимумабом. Работа выполнена в соответствии с целевой установкой, оформлена в соответствии со стандартом (пункт 30 «Положения о совете по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук», утвержденного приказом Министерства образования и науки Российской Федерации от 10.11.2017 № 1093 и требованиям ГОСТ Р 7.0.11- 2011).

Актуальность исследования

Анти-CTLA-4 иммунотерапия ипилимумабом уже доказала свою значимость для лечения диссеминированных форм меланомы как в клинических исследованиях, так и в реальной онкологической практике. Однако, на сегодняшний день иммунотерапия опухолей все еще находится на раннем этапе своего развития ввиду недостаточного изучения биологии противоопухолевого иммунитета. Изучение иммунных реакций у онкологических больных во время лечения препаратами, блокирующих супрессивные регуляторные механизмы клеточного иммунного ответа, может помочь и в поиске прогностических и предиктивных факторов, определяющих течение заболевания и эффективность лечения, в связи с чем диссертация Анохиной Екатерины Михайловны «Клинико-иммунологические аспекты анти-CTLA-4 терапии диссеминированной меланомы» представляется на сегодняшний день весьма актуальной.

Степень достоверности результатов исследований, проведенных соискателем ученой степени

Актуальность и достоверность полученных результатов и выводов не вызывает сомнений, поскольку они основаны на значительном по объему клиническом материале (95 больных диссеминированной меланомой, получавших анти-CTLA-4 иммунотерапии ипилимумабом) с длительным периодом наблюдения за больными (минимальное время наблюдения за больными составило 36 месяцев), а также на применении современных адекватных методов статистической обработки результатов.

Диссертация изложена на 132 страницах и состоит из 3 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 219 источников, из них 20 отечественных и 199 зарубежных изданий. Диссертация содержит 17 таблиц и иллюстрирована 39 рисунками.

Новизна исследования

Новизна исследования заключается в том, что оценены эффективность и токсичность анти-CTLA-4 иммунотерапии ипилимумабом, проведен анализ применяемых алгоритмов диагностики и управления иммуноопосредованными нежелательными явлениями иммунотерапии ингибиторами контрольных точек, выявлена связь динамики изменения иммунологических показателей до и после анти-CTLA-4 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 прогностические факторы, ассоциированные с иммунологическим ответом на терапию ипилимумабом у этой категории больных.

Научная и практическая значимость результатов исследования

Научно-практическая значимость работы заключается в том, что полученные в результате исследования данные позволяют утверждать о практической целесообразности применения анти-CTLA-4 терапии ипилимумабом у больных диссеминированной меланомой во 2-й и последующих линиях противоопухолевого лечения. В практическую деятельность отделения химиотерапии и инновационных технологий ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России внедрено исследование иммунологических показателей периферической крови у больных неоперабельной или метастатической меланомой на фоне терапии ипилимумабом в качестве прогностических маркеров, а также применяются

разработанные принципы и алгоритмы диагностики и лечения иммуноопосредованных нежелательных явлений с целью оптимизации лекарственного лечения пациентов, получающих иммуноонкологические препараты.

По результатам исследования в практическую деятельность отделения химиотерапии и инновационных технологий ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» было внедрено (акт внедрения от 04 апреля 2019 года) исследование иммунологических показателей периферической крови у больных неоперабельной или метастатической меланомой на фоне терапии ипилимумабом в качестве прогностических маркеров, а также применяются разработанные принципы и алгоритмы диагностики и лечения иммуноопосредованных нежелательных явлений.

Личное участие соискателя ученой степени в получении результатов, изложенных в диссертации

Соискатель ученой степени лично принимала участие в определении лечебной тактики, объема обследования, коррекции осложнений лечения и дальнейшем наблюдении за больными диссеминированной меланомой, получавшим анти-CTLA-4 иммунотерапию ипилимумабом в ФГБУ «НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России. Автором самостоятельно выполнен сбор данных, статистическая обработка и анализ полученных результатов, на основании чего сформулированы заключение и выводы по материалам исследования. На разных этапах работы полученные результаты подготавливались для публикации и представления на научно-практических мероприятиях различного уровня.

Научные специальности и отрасль науки, которым соответствует диссертация

Диссертационная работа «Клинико-иммунологические аспекты анти-CTLA-4 терапии диссеминированной меланомы», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, соответствует специальности 14.01.12 – онкология, в области исследования по изучению этиологии и патогенеза злокачественных опухолей, основанные на достижениях ряда естественных наук (генетики, молекулярной биологии, морфологии, иммунологии, биохимии и др.) и области внедрения в клиническую практику достижений фармакологии в области создания и использования цитостатиков, гормонов, биологически активных препаратов; 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология, в области фундаментальных исследований, посвященных изучению строения, функционирования иммунной системы и механизмов иммунной защиты.

Полнота изложения материалов диссертации в опубликованных работах

Основные положения диссертации представлены на 14 научно-практических мероприятиях различного уровня.

По теме диссертации соискателем опубликовано 12 печатных работ, из которых 6 входят в перечень рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованных ВАК РФ, и соответствуют требованиям к публикации основных научных результатов диссертации, предусмотренных пунктами 11 и 13 «Положения ВАК МО РФ о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ № 842 от 24 сентября 2013 г., предъявляемым к кандидатским диссертациям.

Список научных работ соискателя ученой степени:

1. Новик, А.В. Современные методы иммунотерапии метастатической меланомы / А.В. Новик, И.А. Балдуева, С.А. Проценко, Т.Л. Нехаева, А.И. Семенова, А.Б. Данилова, Д.Х. Латипова, Е.М. Анохина, Ю.И. Комаров, З.Ю. Ахаева // Вопросы онкологии. — 2016. — Т62. — №5. — С. 580-587.
2. Проценко, С.А. Комбинация вемурафениб + кобиметиниб принципиально меняет прогноз метастатической меланомы /С.А. Проценко, Е.М. Анохина, А.В. Новик, А.И. Семенова // Фарматека. — 2016. — №8. —С. 56-66.
3. Балдуева, И.А. Перспективы активной специфической иммунотерапии аутологичными незрелыми костномозговыми дендритными клетками с фотодинамической терапией и циклофосфамидом у больных диссеминированной меланомой, резистентных к стандартным методам лечения / И.А. Балдуева, А.В. Новик, Т.Л. Нехаева, А.Б. Данилова, С.А. Проценко, М.Л. Гельфонд, Н.П. Пипиа, Н.В. Емельянова, Н.А. Авдонкина, О.А. Галиуллина, А.И. Семёнова, Г.М. Телетаева, Д.Х. Латипова, Ю.И. Комаров, Е.М. Анохина, З.С. Котова, Т.Ю. Семиглазова, А.М. Щербаков, А.М. Беляев // Вопросы онкологии. — 2017. — Т63. — №2. — С. 336-345.
4. Балдуева, И.А. Дендритно-клеточная иммунотерапия в сочетании с фотодинамической терапией и циклофосфамидом у больных диссеминированной меланомой кожи, резистентных к стандартным методам лечения / И.А. Балдуева, А.В. Новик, М.Л. Гельфонд, Т.Л. Нехаева, С.А. Проценко, А.Б. Данилова, Н.П. Пипиа, А.И. Семенова, Н.В. Емельянова, М.В. Кориненко, Т.А. Данилова, Д.Х. Латипова, О.А. Галиуллина, Г.М. Телетаева, Е.М. Анохина, З.С. Котова, Н.А.

- Авдонкина, А.М. Беляев // Эффективная фармакотерапия. Онкология, гематология и радиология. Спецвыпуск «Меланома». — 2017. — С.32-41.
5. Проценко, С.А. Опыт лечения пациентов с иммуноопосредованными нежелательными явлениями на фоне применения ингибиторов контрольных точек / С.А. Проценко, Е.М. Анохина, А.В. Новик, А.И. Семенова // Эффективная фармакотерапия. Онкология, гематология и радиология. Спецвыпуск «Меланома». — 2017. — С.42 - 48.
 6. Анохина, Е.М. Применение ипилимумаба у больных диссеминированной меланомой в рамках программы расширенного доступа: опыт ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России / Е.М. Анохина, А.В. Новик, С.А. Проценко, И.А. Балдуева, Т.Ю. Семиглазова, А.И. Семенова, Д.Х. Латипова, Г.М. Телетаева, В.Н. Рубинчик, А.П. Оганесян, Е.В. Яременко // Вопросы онкологии. — 2018. — Том 64. — №3. — С. 388-393.
 7. Анохина, Е.М. Изучение клинико-лабораторных показателей в качестве прогностических и предиктивных факторов у больных диссеминированной меланомой кожи, получавших терапию ипилимумабом / Е.М. Анохина // Сборник научных трудов молодых ученых, 25 марта 2015 г., Санкт-Петербург. «Ладога», СПб.: 2015. — С.6-8.
 8. Новик, А.В. Факторы прогноза эффективности терапии ипилимумабом (ИПИ) у больных диссеминированной меланомой кожи в качестве 2-й и последующих линий терапии / А.В. Новик, С.А. Проценко, А.И. Семенова, И.А. Балдуева, Е.М. Анохина, Ю.И. Комаров, З.Ю. Ахаева // 1-й российский научно-образовательный форум с международным участием «Белые ночи-2015». Сборник тезисов -М: «Меди-Экспо». — 2015. — С.219-220.
 9. Анохина, Е.М. Влияние изменения режимов терапии ингибиторами тирозинкиназы у больных с диссеминированной меланомой кожи на переносимость и эффективность / Е.М. Анохина, А.В. Новик, С.А. Проценко // Сборник научных работ III Петербургского международного онкологического форума «Белые ночи 2017». Санкт-Петербург, АННМО «Вопросы онкологии». — С.147.
 10. Анохина, Е.М. Роль мутаций в гене BRAF при терапии ипилимумабом у больных с диссеминированной меланомой кожи / Е.М. Анохина, Д.Х. Латипова, Г.М. Телетаева, А.И. Семенова, Е.Н. Имянитов, И.А. Балдуева, С.А. Проценко, А.В. Новик // Материалы IV Петербургского международного онкологического форума «Белые ночи 2018», 5-8 июля 2018 г., Санкт-Петербург, АННМО, СПб.: 2018. — С.286.
 11. Novik, A.V. Comparison of the RECIST 1.1 and irRC response assesment systems in patients with disseminated melanoma treated with ipilimumab (IPI) or dendritic cell vaccine (DCV) /

A.V. Novik, E.V. Yaremenko, E.M. Anohina, A.I. Semenova, Y.I. Komarov, T.L. Nehaeva, I.A. Baldueva, S.A. Protsenko // poster session - 8th European Post-Chicago Melanoma/Skin Cancer Meeting, 28-29 June 2018 — Europe, Germany, Munich.

12. Анохина, Е.М. Лекарственное лечение меланомы: редкий вид токсичности иммунотерапии. Что делать? / Е.М. Анохина, С.А. Проценко, А.В. Новик, А.П. Оганесян // Трудный случай в онкологии: Сборник научных трудов. Под редакцией Р.В. Орловой, С.И. Кутуковой, Гиппократ, СПб.: 2019. — С.99-102.

Заключение

Диссертационная работа «Клинико-иммунологические аспекты анти-CTLA-4 терапии диссеминированной меланомы» Анохиной Екатерины Михайловны является самостоятельным законченным исследованием, соответствует требованиям пунктов 9 и 14 «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) и рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.12 – онкология, 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология.

Заключение принято на расширенном заседании научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Присутствовало на заседании 28 чел.

Результаты голосования: «за» – 28 чел., «против» – 0 чел., «воздержалось» – 0 чел.

Протокол № 4 от «06 » мая 2019 г.

Заведующий научным отделом
инновационных методов терапевтической
онкологии и реабилитации,
д.м.н., доцент



Т.Ю. Семиглазова