

Отзыв официального оппонента

д.м.н., профессора Калининой Наталии Михайловны на диссертацию и автореферат 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

Меланома – злокачественное новообразование, характеризующееся агрессивным течением, высоким метастатическим потенциалом и неблагоприятным прогнозом при диссеминированных формах заболевания. Рост показателей заболеваемости, молодой возраст больных меланомой в сочетании с резистентностью этой опухоли к стандартной химиотерапии указывает на социальную значимость исследований, направленных на повышение эффективности лечения этого заболевания. Современным многообещающим направлением противоопухолевой терапии является иммунотерапия, и первым препаратом из класса ингибиторов контрольных иммунологических точек, одобренным для лечения распространенных форм меланомы, стал ипилиумаб (ИПИ). Применение ингибитора цитотоксического Т-лимфоцит ассоциированного антигена 4 (CTLA-4) впервые позволило увеличить общую выживаемость больных диссеминированной меланомой и стало поворотным моментом в лечении этой патологии. в связи с тем, что ИПИ обладает приемлемым спектром иммуноопосредованных нежелательных явлений (иоНЯ), и высокими фармакоэкономическими преимуществами в связи с его фиксированным коротким курсом лечения. Актуальной проблемой остается персонализация показаний к иммунотерапии ИПИ. В этой связи крайне важным является поиск предиктивных и прогностических факторов эффективности препарата

при распространенной меланоме. В связи с выше сказанным соискателем были сформулированы задачи исследования, последовательное решение которых позволило достичь поставленной цели- улучшить результаты терапии больных диссеминированной меланомой.

Представленные результаты диссертационного исследования, выполненного под руководством доктора медицинских наук Проценко Светланы Анатольевны и доктора медицинских наук, доцента Балдуевой Ирины Александровны, обладают несомненной научной новизной и практической значимостью и позволяют выделить независимые прогностические факторы ассоциированные с иммунным ответом на терапию ипилимумабом у этой категории больных.

Диссертантом были сформулированы и вынесены на защиту пять научных положений, которые нашли свое отражение в выводах работы.

Оценка структуры и содержания работы

Диссертационная работа Анохиной Е.М. написана по традиционному плану, изложена на 132 страницах компьютерного текста и включает 39 рисунков и 17 таблиц. Работа состоит из введения, 3 глав (обзора литературы, главы «Материалы и методы исследования» и главы с собственными результатами исследования), заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы. В библиографическом указателе приведены 219 источников (20 отечественных и 199 зарубежных публикаций).

По теме диссертационной работы опубликовано 12 печатных работ, из них 6 в журналах, рекомендованных ВАК МОН РФ для публикации основных результатов кандидатских диссертаций. Основные результаты диссертационного исследования нашли свое отражение имеющихся публикациях.

В первой главе соискателем проведен обзор научной литературы, отражающий современные представления об анти-CTLA-4 иммунотерапии диссеминированной меланомы. В обзоре обобщены современные

представления о взаимодействии опухолевых клеток с иммунокомпетентными клетками, особое внимание уделяется механизмам «ускользания» опухоли от элиминации иммунной системой. Приведены иммунологические характеристики меланом и их роль в иммунотерапии этой опухоли. Также проведен исчерпывающий анализ результатов исследований, проведенных для определения эффективности анти-CTLA-4 иммунотерапии ипилимумабом, оценки токсичности этого препарата и поиска прогностических и предиктивных факторов для персонализации показаний к иммунотерапии. Обзор литературы исчерпывающий, соискатель приводит современные данные изучения взаимодействия клеток иммунной системы и меланомы. Обзор написан литературным языком.

В главе «Материалы и методы исследования» представлена характеристика включенных в диссертационное исследование 95 пациентов с диссеминированной меланомой и признаками прогрессирования опухолевого процесса после 1 линии лечебной системной противоопухолевой терапии. Для решения поставленных задач соискатель выполнил ретроспективный анализ данных больных, которые получали иммунотерапию ИПИ в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова в период с 2012 по 2016 гг. В главе приводится описание дизайна исследования, а также лабораторного метода проточной цитофлуориметрии, который был использован для оценки субпопуляционного состава мононуклеаров периферической крови пациентов, получавших ИПИ в связи с диссеминированной формой меланомы. Описаны статистические методы, которые были использованы для обработки полученных результатов с помощью программного обеспечения R.

В третьей главе приведены собственные результаты соискателя. Результаты оценки эффективности и токсичности анти-CTLA-4 терапии ИПИ в популяции больных диссеминированной меланомой были сравнимы с данными, полученными при регистрационном исследовании этого препарата. Было показано, что пол, возраст и масса тела не оказывают

влияния на риск развития иоНЯ 3-4 ст. тяжести. Была продемонстрирована эффективность общепринятых алгоритмов диагностики и лечения иоНЯ у пациентов, получающих онкоиммунологические препараты. Анализ субпопуляционного состава мононуклеаров периферической крови, проведенный методом проточной цитофлуорометрии и включавший 21 параметр, показал связь изменений иммунологических показателей на фоне применения ИПИ и увеличения продолжительности жизни у больных диссеминированной меланомой. Кроме того, соискателем был выполнен иерархический кластерный анализ динамики показателей иммунного статуса, который выявил разнонаправленную динамику этих параметров у пациентов с диссеминированной формой меланомы, получавших ИПИ. В результате поиска независимых прогностических факторов, которые ассоциированы с ответом на анти-CTLA-4 иммунотерапию у больных диссеминированной меланомой, доказано значение увеличения количества двойных положительных CD4+CD8+ Т-лимфоцитов как неблагоприятного прогностического маркера.

На основе полученных результатов в диссертационной работе сформулировано 6 выводов. Выводы объективны, статистически обоснованы и точно сформулированы. Диссертация заканчивается практическими рекомендациями, направленными на улучшение результатов лечения больных диссеминированной меланомой.

Результаты диссертационной работы «Клинико-иммунологические аспекты анти-CTLA-4 терапии диссеминированной меланомы» Анохиной Екатерины Михайловны внедрены в практическую деятельность отдельных клинических подразделений ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. В практической деятельности диссертантом рекомендуется использовать данные иммунологических показателей периферической крови у больных неоперабельной или метастатической меланомой на фоне терапии ипилимумабом в качестве прогностических

маркеров, а также применять разработанные принципы и алгоритмы диагностики и лечения иоНЯ.

Материалы диссертационной работы полностью отражены в автореферате. Основные результаты исследования были представлены на 15 научных конференциях. Принципиальных замечаний по существу и оформлению работы нет. В ходе ознакомления с результатами работы возникли ряд вопросов, которые не снижают достоинства диссертационного исследования:

1. Каковы клинические особенности больного, которому Вы бы порекомендовали анти-CTLA-4 иммунотерапию ипилимумабом?
2. Описаны ли в научной литературе другие прогностические факторы развития иммуноопосредованной токсичности тяжелой степени кроме пола, возраста и индекса массы тела, изученных в диссертационной работе?
3. Какие Вы видите перспективы применения исследования популяций иммунокомпетентных клеток периферической крови в лечении онкологических больных?

Заключение

Диссертационное исследование Анохиной Екатерины Михайловны «Клинико-иммунологические аспекты анти-CTLA-4 терапии диссеминированной меланомы», представляемое на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.12 – онкология, 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология, является законченной научно-квалификационной работой, в которой предложено решение актуальной задачи – индивидуализации показаний к проведению иммунотерапии ипилимумабом у больных диссеминированной меланомой. Диссертационную работу Анохиной Е. М. характеризуют научная новизна и практическая значимость, достаточный объем выборки и использование

корректных методов статистического анализа полученных данных, а также адекватная научная трактовка результатов исследования. Представленная 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 кандидатским диссертациям. Автор данной диссертационной работы, Анохина Екатерина Михайловна, несомненно, заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.12 – онкология и 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология.

Главный научный сотрудник
отдела лабораторной диагностики
ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной
медицины имени А.М. Никифорова» МЧС России,
доктор медицинских наук, профессор

194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева д.4/2
тел. (911) 992-65-61
e-mail: Kalinina@arcerm.spb.ru

Н.М. Калинина

Подпись Калининой Наталии Михайловны, заверяю:
Начальник отдела кадров ФГБУ
«Всероссийский центр экстренной и радиационной
медицины имени А.М. Никифорова» МЧС России,



Е.Н. Смирнова

30 «октябрь» 2019г.