

включение в стандарты терапии неоперабельных и метастатических форм меланомы онкоиммунологического препарата ипилимумаба (ИПИ), который стал первым представителем нового класса высокоэффективных препаратов — ингибиторов контрольных точек иммунного ответа. Являясь моноклональным антителом к CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4), он блокирует передачу негативных сигналов от данного рецептора в цитотоксических Т-лимфоцитах и повышает эффективность противоопухолевого иммунного ответа. В клинических исследованиях было показано увеличение общей выживаемости больных диссеминированной меланомой, получавших иммунотерапию ИПИ, по сравнению с контрольной группой. Хотя для этого препарата характерен широкий спектр иммуноопосредованных нежелательных явлений (иоНЯ), тесно связанных с механизмом действия ИПИ, профиль его токсичности определяется как приемлемый. При этом отмечаются фармакоэкономические преимущества данного онкоиммунологического препарата за счет его эффективности и фиксированного курса терапии. Однако необходимо выявление предиктивных и прогностических факторов эффективности анти-CTLA-4 иммунотерапии ипилимумабом, основанное на понимании иммунологических процессов, которые ассоциированы с этим методом лечения. Индивидуализация показаний к назначению ИПИ позволит улучшить результаты лечения больных диссеминированной меланомой, что определяет цель данной диссертационной работы.

Научная новизна

В выполненной диссертационной работе показана эффективность применения анти-CTLA-4 иммунотерапии ИПИ у больных диссеминированной меланомой во 2-й и последующих линиях противоопухолевого лечения. Изучен профиль токсичности этого онкоиммунологического препарата. Проведена комплексная оценка иммунологических показателей периферической крови пациентов с

диссеминированной меланомой, получающих ИПИ, обнаружена разнонаправленная динамика этих показателей на фоне иммунотерапии и выявлена связь их изменения с увеличением продолжительности жизни данной категории больных. Были обнаружены независимые прогностические факторы, которые ассоциируются с иммунологическим ответом на терапию ИПИ у пациентов с диссеминированной меланомой.

Научно-практическая значимость

Диссертационное исследование продемонстрировало целесообразность анти-CTLA-4 терапии ипилимуабом во 2-й и последующих линиях противоопухолевого лечения больных диссеминированной меланомой.

Показано, что оценка субпопуляционного состава иммунокомпетентных клеток периферической крови, в частности, количества двойных положительных CD4+CD8+ Т-лимфоцитов, может быть использована для прогнозирования эффективности данного терапевтического подхода.

В результате работы были сформулированы принципы, алгоритмы диагностики и лечения иммуноопосредованных нежелательных явлений. Данные алгоритмы были внедрены в повседневную клиническую практику и позволили оптимизировать лекарственную терапию у пациентов с иоНЯ на фоне иммунотерапии. Было разработано учебное пособие «Алгоритмы диагностики и лечения иммуноопосредованных нежелательных явлений».

Достоверность и обоснованность

Цель и задачи диссертационного исследования, а также положения, выносимые на защиту, сформулированы точно и емко. Автор выполнил комплексный анализ клинических данных пациентов с диссеминированной меланомой, получавших анти-CTLA-4 терапию ипилимуабом, и изучил иммунологические показатели периферической крови этой категории больных, полученные методом проточной цитофлуориметрии. Используя

корректные математические методы, были выявлены независимые прогностические факторы иммунологического ответа на терапию ИПИ и определена связь динамики параметров иммунного статуса на фоне иммунотерапии с продолжительностью жизни больных диссеминированной меланомой. Разработанные принципы диагностики и лечения иоНЯ основаны на глубоком анализе иммунологических процессов, протекающих при иммунотерапии ингибиторами контрольных точек.

Тщательная и всесторонняя проработка научного и клинического материала и корректный выбор методологических подходов свидетельствует об обоснованности выводов, сформулированных автором данной диссертационной работы. Достаточный объем проанализированных данных и использование соответствующих современных методов статистической оценки позволяет сделать заключение о достоверности полученных результатов.

Оценка содержания работы

Диссертация написана согласно современным требованиям и включает введение, обзор литературы, описание материалов и методов исследования, собственные результаты исследования и обсуждение, заключение, выводы, практические рекомендации, список сокращений и список литературы. Диссертационная работа изложена на 132 страницах, содержит 39 рисунков и 17 таблиц. Список литературы включает 219 источников, в том числе 20 отечественных и 199 зарубежных публикаций.

Введение содержит изложение актуальности темы исследования, степень ее разработанности, формулировки цели и задач. Автор показывает научную новизну, теоретическую и практическую значимость, степень достоверности и результаты апробации работы, формулирует положения, выносимые на защиту.

Глава 1 представляет собой обзор литературы, изложенный на 17 страницах, который отражает современное состояние изучаемой проблемы.

Автор приводит актуальные эпидемиологические и биологические сведения о диссеминированной меланоме, о методах ее лечения, описывает современную концепцию иммунологического надзора и феномена ускользания опухоли. На основании проведенного анализа автор определяет место противоопухолевой иммунотерапии в существующей системе терапевтических подходов при диссеминированной меланоме. Подробно рассмотрены проведенные ранее клинические исследования эффективности ипилимумаба, описаны иоНЯ, связанные с лечением данным препаратом, и обоснована необходимость поиска прогностических и предиктивных факторов, влияющих на эффективность анти-CTLA-4 иммунотерапии, при этом подчеркивается перспективность оценки иммунологических параметров периферической крови в качестве таких факторов. В заключении автор обобщает существующие научные знания для обоснования цели исследования и определения путей ее достижения. Обзор написан литературным языком и демонстрирует глубокое знание изучаемого вопроса.

Во второй главе «Материалы и методы исследования» (глава 2) приведена клиническая характеристика пациентов, включенных в диссертационное исследование. Всего в исследование было включено 95 пациентов с диссеминированными формами меланомы, у которых наблюдались признаки прогрессирования опухолевого процесса после как минимум 1 линии лечебной системной противоопухолевой терапии. Пациенты получали анти-CTLA-4 иммунотерапию ипилимумабом в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России с сентября 2012 года по март 2016 года, с проспективным динамическим наблюдением за пациентами до марта 2019 года. В данной главе приведен дизайн проведенного исследования, также дано описание метода проточной цитофлуориметрии для анализа субпопуляций клеток иммунной системы в периферической крови.

Данные пациентов, включенных в диссертационное исследование, хранились в базе данных Microsoft Office Access 2010. Для математического

анализа данных с помощью программы R (ver. 3.5.2) применяли основные описательные статистики, критерий Шапиро – Уилка, точный тест Фишера и рандомизационный критерий Монте-Карло, t-критерий Стьюдента, анализ равенства дисперсий посредством F-критерия. Также был проведен иерархический кластерный анализ, результаты которого были визуализированы в формате тепловой карты. Построение кривых выживаемости проводили при помощи процедуры Каплана – Мейера, применяли логранговый критерий. Оценку взаимосвязи между предикторными переменными и общей выживаемостью осуществляли с использованием регрессии Кокса. Объем выборки и избранные методы статистического анализа, используемые для обработки полученных результатов, не вызывают сомнений в значимости полученных результатов.

Третья глава диссертационной работы содержит результаты исследования и их обсуждение на основе существующих научных знаний. Продемонстрирована эффективность анти-CTLA-4 терапии ИПИ на популяции больных диссеминированной меланомой. Автором был проведен сравнительный не прямой анализ полученных результатов с результатами регистрационного исследования изучаемого препарата, показана аналогичная медиана 3-летней общей выживаемости и увеличение медианы выживаемости до прогрессирования. Приводится описание спектра иоНЯ на фоне иммунотерапии ИПИ и его сравнение с результатами оценки токсичности другими авторами. Особое внимание уделяется алгоритмам диагностики и лечения иоНЯ иммунотерапии ингибиторами контрольных точек, показана эффективность их применения. Проведена оценка субпопуляций иммунокомпетентных клеток периферической крови, включавшая 21 параметр, у больных диссеминированной меланомой на фоне лечения ИПИ. Выявлена связь динамики показателей иммунного статуса пациентов, получающих иммунотерапию ИПИ, с увеличением продолжительности жизни при диссеминированной меланоме. Иерархический кластерный анализ показал разнонаправленные изменения

субпопуляционного состава клеток иммунной системы у больных с распространенной меланомой во время лечения исследуемым препаратом. Поиск независимых прогностических факторов, ассоциированных с ответом на анти-CTLA-4 иммунотерапию ИПИ, с помощью многофакторного регрессионного анализа Кокса позволил выделить повышение уровня двойных положительных CD4+CD8+ Т-лимфоцитов в качестве неблагоприятного прогностического маркера. Результаты исследования свидетельствуют о целесообразности определения показателей иммунного статуса у пациентов с диссеминированной меланомой, получающих иммунотерапию ИПИ, в клинической практике для прогнозирования эффективности лечения.

В обсуждении автор проводит сравнительный анализ существующих в научной литературе данных и детальный разбор результатов исследования, на основании чего формулирует полноценные выводы.

Выводы диссертационной работы статистически обоснованы и полностью соответствуют задачам исследования. Автореферат и научные работы, опубликованные по теме диссертационного исследования, достаточно полно отражают содержание диссертации.

Вопросы и замечания. Замечания принципиального характера по содержанию и оформлению диссертационной работы отсутствуют.

Вопрос 1. Учитывая существующие в настоящее время иммуноонкологические препараты с более высокими показателями эффективности, какие Вы видите перспективы для практического применения ипилимумаба и результатов данной научно-квалификационной работы?

Вопрос 2. Существуют ли научные данные относительно прогностической значимости двойных положительных CD4+CD8+ Т-лимфоцитов при применении иммунотерапии для лечения неоперабельных злокачественных опухолей?

Внедрение результатов исследования

На основании полученных результатов диссертационного исследования автор сформулировал практические рекомендации, которые используются в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России.

Рекомендации по внедрению результатов исследования

Практические рекомендации, основанные на полученных данных, могут служить основой для внедрения результатов исследования в клиническую практику. Оценка иммунологических показателей (двойных положительных CD4+CD8+ Т-лимфоцитов) в периферической крови больных диссеминированной меланомой методом проточной цитофлуориметрии может быть рекомендована с целью прогнозирования клинической эффективности анти-CTLA-4 иммунотерапии ИПИ. Результаты исследования могут быть использованы при планировании рандомизированных проспективных клинических исследований для подтверждения клинического значения общеклинических показателей и иммунологических биомаркеров терапии ИПИ у больных диссеминированной меланомой. Разработанное коллективом авторов учебное пособие «Алгоритмы диагностики и лечения иммуноопосредованных нежелательных явлений» может быть включено в образовательные программы высших медицинских учебных учреждений, а также использовано в клинической практике медицинских учреждений онкологического профиля в качестве руководства по ведению пациентов с иоНЯ на фоне иммунотерапии.

Заключение

Диссертация Анохиной Екатерины Михайловны на тему «Клинико-иммунологические аспекты анти-CTLA-4 терапии диссеминированной меланомы», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является самостоятельной законченной квалификационной научно-исследовательской работой. В диссертационном

исследовании получены результаты, позволяющие предложить решение актуальной задачи клинической онкологии – улучшения результатов лечения больных диссеминированной меланомой путем индивидуализации показаний к иммунотерапии ипилимумабом. Актуальность темы исследования, научная новизна, практическая значимость, объем полученных данных и их научная интерпретация позволяют заключить, что данная диссертационная работа полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842, с изменениями и дополнениями от 21 апреля 2016 г. № 335, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор, Анохина Екатерина Михайловна, заслуживает присуждения ученой степени по специальностям 14.01.12 – онкология и 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология.

Отзыв на диссертацию обсужден и одобрен на совместном заседании кафедр онкологии и иммунологии ФГБОУ ВО Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И.П. Павлова Минздрава России 14.10.2019 г. (протокол № 10).

Профессор кафедры онкологии
ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ
им. акад. И.П. Павлова» Минздрава
России, доктор медицинских наук



В.А. Тришкин

Подпись руки заверяю: *В.А. Тришкин*
Спец. по кадрам: *В.А. Тришкин*
«29» 10 2019.

Заведующий кафедрой иммунологии
ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ
им. акад. И.П. Павлова» Минздрава
России, академик РАН, доктор
медицинских наук, профессор



А.А. Тотолян

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Министерства Здравоохранения Российской Федерации
Россия, 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8
Телефон: 8(812)338-78-95, e-mail: info@lspbgnu.ru, сайт: www.lspbgnu.ru

Подпись руки заверяю: *А.А. Тотолян*
Спец. по кадрам: *А.А. Тотолян*