

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 специальностям 14.01.12 – онкология и 14.03.09 – клиническая
иммунология, аллергология

С появлением нового класса противоопухолевых лекарственных препаратов - ингибиторов иммунных контрольных точек – значительно расширились возможности лечения многих солидных опухолей, в том числе – меланомы. По данным многочисленных исследований, общая выживаемость пациентов, получающих терапию ингибиторами иммунных контрольных точек, после 2 лет от начала лечения сохраняется на одном уровне (до 30 % и более) без заметной дальнейшей тенденции к снижению продолжительности жизни. Первым препаратом этого класса, вошедшим в клиническую практику в 2010 году и впервые продемонстрировавшим высокую эффективность именно при диссеминированной меланоме, стал ингибитор CTLA-4 Ипилимумаб. Вместе с тем, по сей день препарат не получил такого широкого распространения, как препараты из группы ингибиторов PD-1. Возможной причиной этого послужил новый, малоизученный на тот момент и, следовательно, плохо контролируемый профиль токсичности, а именно – иммуноопосредованные нежелательные явления.

Иммуноопосредованная токсичность к настоящему времени достаточно хорошо изучена, поддается контролю и не является препятствием для применения ингибиторов CTLA-4. В то же время, курс лечения Ипилимумабом фиксирован и предусматривает не более 4 введений препарата при эффективности, сравнимой с применяемыми длительно ингибиторами PD-1, что определяет ряд преимуществ его применения, как клинических, так и фармакоэкономических. Поиск же предиктивных и прогностических факторов с целью индивидуализации показаний к проведению терапии ингибиторов иммунных контрольных точек является одной из наиболее значимых проблем иммуноонкологии.

В связи с этим, исследование, посвященное изучению иммунного статуса онкологических больных и динамического изменения субпопуляций иммунокомпетентных клеток на фоне терапии ингибиторами контрольных точек у больных с диссеминированной меланомой, а также поиску предикторов

эффективности терапии ингибитором CTLA-4, представляется, несомненно, актуальным.

Научная новизна проведенного диссертантом исследования и практическая значимость работы не вызывают сомнений.

Автором выявлена корреляция динамики иммунологических показателей до и после терапии ипилимумабом с увеличением продолжительности жизни у больных диссеминированной меланомой по результатам анализа 21 субпопуляции иммунокомпетентных клеток периферической крови. Установлены достоверные различия показателей общей выживаемости у больных диссеминированной меланомой на фоне терапии ипилимумабом при увеличении значений двойных положительных CD4+CD8+ Т-лимфоцитов (CD3+CD4+CD8+), NK-клеток (CD3-CD16+CD56+), активированных NK-клеток (CD3-CD16+CD56+NKG2D+) по сравнению с исходным уровнем.

Проведенный автором многофакторный регрессионный анализ позволил выделить независимые прогностические факторы, ассоциированные с иммунологическим ответом на терапию ипилимумабом у этой категории больных, а именно: системную терапию кортикостероидами на момент начала терапии ипилимумабом, уровень лактатдегидрогеназы и увеличение относительной разницы двойных положительных CD4+CD8+ Т-лимфоцитов.

В работе убедительно доказана практическая целесообразность анти-CTLA-4 терапии ипилимумабом во второй и последующих линиях противоопухолевого лечения при диссеминированной меланоме. Кроме того, разработаны принципы и уточнены алгоритмы диагностики и лечения иммуноопосредованных нежелательных явлений, которые позволяют оптимизировать лекарственную терапию пациентов, получающих иммуноонкологические препараты. Коллективом авторов с участием диссертанта разработано учебное пособие «Алгоритмы диагностики и лечения иммуноопосредованных нежелательных явлений». Данные диссертационной работы и учебное пособие могут быть эффективно использованы в рутинной практике врачей - онкологов.

Замечаний по автореферату нет.

Таким образом, диссертационная работа Анохиной Е.М. «Клинико-иммунологические аспекты анти-CTLA-4 терапии диссеминированной меланомы», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям: 14.01.12 – онкология и 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология по актуальности, научной новизне, практической значимости, методологическому уровню исследований соответствует всем требованиям пункта 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 года N 335 и от 02 августа 2016 года № 748), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а её автор, Анохина Екатерина Михайловна, заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.12 – «онкология» и 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология.

Руководитель
Отдела противоопухолевой
лекарственной терапии
ФГБУ «РНИОИ Минздрава России»,
д.м.н., профессор


Владимирова Л.Ю.

Подпись
д.м.н., профессора Владимировой Л.Ю. удостоверяю:

Ученый секретарь
ФГБУ «РНИОИ Минздрава России»
д.б.н., доцент


31.10.2019 
Дженкова Е.А.

Адрес:

344037 Российская Федерация, Ростовская область, Ростов-на-Дону, 14 линия,
63, тел.: +7(863) 295-53-62, e-mail: rnioi@list.ru