

*На правах рукописи*

**ОГАНЕСЯН**  
**Ани Погосовна**

**ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ СОВРЕМЕННОЙ ИММУНОТЕРАПИИ СОЛИДНЫХ  
ОПУХОЛЕЙ**

3.1.6 – онкология, лучевая терапия

3.2.7 – аллергология и иммунология

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург – 2021

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научные руководители:**

доктор медицинских наук **Проценко Светлана Анатольевна**

доктор медицинских наук, доцент **Балдуева Ирина Александровна**

**Официальные оппоненты:**

**Орлова Рашида Вахидовна** – доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет», заведующий кафедрой онкологии медицинского факультета

**Михайловна Ирина Николаевна** – доктор медицинских наук, федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ведущий научный сотрудник отделения биотерапии НИИ клинической онкологии им. Н.Н. Трапезникова

**Ведущее учреждение:** федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «\_\_»\_\_\_\_\_2021 г. в \_\_\_\_ часов на заседании диссертационного совета 21.1.033.01 при ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России по адресу 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68, на сайте <http://niioncologii.ru>

Автореферат разослан «\_\_»\_\_\_\_\_2021 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,  
доктор медицинских наук

**Филатова Лариса Валентиновна**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность проблемы

Иммунотерапия опухолей — подход к лечению онкологических заболеваний с точки зрения иммунных реакций организма на появление опухолевых клеток. Учитывая впечатляющие результаты клинических исследований III фазы, изучающих эффективность данных методов лечения, иммунотерапия представляется перспективным подходом в онкологии за последнее десятилетие, которое способно подарить дополнительные годы жизни ранее инкурабельным пациентам (Larkin J. et al, 2015).

В течение последних нескольких лет достижения в области иммунотерапии опухолей неизменно позиционируются как важнейшие события в развитии практической онкологии. Благодаря развитию иммуноонкологии, появились новые опции для лечения больных с диссеминированной меланомой кожи, раком легкого и почечно-клеточным раком, что является весьма актуальным, учитывая, что на протяжении последних десятилетий в мире отмечается неуклонный рост заболеваемости данными злокачественными новообразованиями (Bray F. et al, 2018).

Важным компонентом является адекватная оценка эффективности лечения. В настоящее время существуют специализированные системы, позволяющие оценить эффективность лекарственной терапии в онкологии.

Применяемые, в настоящее время, критерии RECIST 1.1 (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors) основаны на результатах исследований эффективности цитостатических препаратов. Изначально система RECIST разрабатывалась для универсальной оценки активности лечения на ранних стадиях II фазы различных исследований (Seymour L. et al., 2017). Однако выявление особых паттернов ответа на лечение при применении нового класса противоопухолевых препаратов – модуляторов работы иммунологического синапса – потребовало пересмотра подходов к оценке опухолевых очагов и созданию системы IrRC (Immune-related Response Evaluation Criteria in Solid Tumors). Установлен феномен «псевдопрогрессирования» – явление выраженного и стойкого ответа на лечение после увеличения размера и/или количества очагов. Jedd D. Wolchok и соавт. (2009) занимались разработкой рекомендаций по оценке активности иммунной терапии в солидных опухолях, сравнивая ответы пациентов по системам ВОЗ и IrRC. По итогам их работы оказалось, что 10% пациентов, имеющих прогрессирование заболевания (ПЗ) по критериям ВОЗ, обладают лучшей выживаемостью по системе IrRC. Авторы объяснили такие результаты наличием воспаления в опухолевом очаге, что приводит к увеличению его размеров и лучшей визуализации. Поэтому Jedd D. Wolchok и соавт. предложили не учитывать новый очаг, как безусловный признак прогрессирования и обосновали необходимость новой оценки ответа на лечение.

Использование в клинической практике современной иммунотерапии, а также учитывая специфический механизм действия ингибиторов контрольных точек иммунного ответа, развитие особых паттернов ответа на проводимую терапию привело к необходимости пересмотра и создания новых критериев оценки эффективности.

### **Степень разработанности темы исследования**

Открытие эффективных способов воздействия на иммунный синапс и внедрение в практику новых классов противоопухолевых препаратов, воздействующих на костимулирующие сигналы, – модуляторов иммунного синапса позволило по-новому взглянуть на возможности иммунотерапии.

В настоящее время специфический механизм действия анти-CTLA-4/анти-PD-1 иммунотерапии диктует необходимость правильной оценки эффективности данного метода лечения, что подразумевает использование различных критериев этой оценки. Начиная с 1970-х годов, были разработаны и успешно применялись критерии оценки ВОЗ. Далее в связи с прогрессивным развитием лекарственного лечения в онкологии, появлением новых групп препаратов, были созданы и впоследствии модифицированы критерии RECIST. В эпоху иммуноонкологии и различных методов иммунотерапии потребовалось создание совершенно новых систем оценки – IrRC и IRECIST (Immune-related Response Evaluation Criteria In Solid Tumors), учитывающих специфические паттерны ответа. Каждые критерии эффективности наряду с достоинствами имеют определенные недостатки, что обосновывает целесообразность поиска наиболее оптимальных систем оценки эффективности противоопухолевой терапии.

### **Цель исследования**

Оптимизация оценки эффективности анти-CTLA-4/анти-PD-1 иммунотерапии с целью улучшения результатов лечения больных диссеминированной меланомой кожи, метастатическим НМРЛ и почечно-клеточным раком.

### **Задачи исследования**

1. Оценить эффективность анти-CTLA-4/анти-PD-1 иммунотерапии у больных метастатической меланомой кожи, НМРЛ, почечно-клеточным раком, используя современные критерии оценки RECIST 1.1, IrRC, IRECIST и сравнить полученные результаты.
2. Изучить токсичность современной иммунотерапии ингибиторами контрольных точек иммунного ответа.
3. Определить корреляцию между степенью тяжести иммуноопосредованных нежелательных явлений и эффективностью анти-CTLA-4/анти-PD-1 иммунотерапии.

4. Оценить динамические изменения субпопуляций иммунокомпетентных клеток периферической крови у больных диссеминированной меланомой кожи, как предиктивного маркера ответа на проводимую иммунотерапию модуляторами иммунного синапса.

### **Научная новизна исследования**

- Проведена оценка эффективности модуляторов иммунного синапса у больных с диссеминированной меланомой кожи, метастатическим НМРЛ и почечно-клеточным раком, используя критерии оценки RECIST 1.1, IrRC, IRECIST, выполнено сравнение полученных результатов.
- Выявлена корреляция между степенью тяжести иммуноопосредованных нежелательных явлений и паттернами ответа на иммунотерапию ингибиторами контрольных точек иммунного ответа.
- Произведен поиск предикторов токсичности 3-4 степени тяжести у пациентов с диссеминированной меланомой кожи, получавших иммунотерапию ингибиторами контрольных точек иммунитета.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

1. Доказана практическая целесообразность одновременного применения различных критериев оценки эффективности проводимой анти-CTLA-4/анти-PD-1 терапии у больных диссеминированной меланомой кожи, метастатическим НМРЛ и почечно-клеточным раком.
2. Выявлена прямая корреляция между степенью тяжести иммуноопосредованных нежелательных явлений и эффективностью иммунотерапии.
3. Целесообразно продолжение исследований иммунологических показателей периферической крови у данной категории больных на фоне проводимой иммунотерапии.

### **Методология и методы исследования**

В исследование были включены 137 больных диссеминированной меланомой кожи, метастатическим НМРЛ и почечно-клеточным раком, получавших лечение модуляторами иммунного синапса в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России с 2012 по 2020 гг. Оценка эффективности анти-CTLA-4/анти-PD-1 терапии проводилась у всех пациентов по трем системам: RECIST 1.1, IrRC, IRECIST. Анализ иммуноопосредованных нежелательных явлений иммунотерапии ингибиторами контрольных точек иммунного ответа проводился по шкале токсичности CTCAE v.5.

Проведен анализ основных субпопуляций иммунокомпетентных клеток периферической крови у 73 пациентов с диссеминированной меланомой кожи, получавших анти-CTLA-4/анти-PD-1 иммунотерапию. Оценка определенных иммунологических показателей была произведена до начала терапии и в момент выполнения контрольного радиологического обследования, с целью определения корреляции между паттернами ответа по данным рентгенологических методов и конкретными иммунологическими показателями.

Для выполнения лабораторного исследования субпопуляций иммунокомпетентных клеток методом проточной цитофлуориметрии использовались свежие образцы периферической крови.

Статистическая обработка данных осуществлялась в программном пакете IBM SPSS Statistics версии 17.0. Предварительный сбор данных проводился с применением MS Excel.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Оценка эффективности иммунотерапии анти-CTLA-4/анти-PD-1 ингибиторами должна проводиться одновременно по различным критериям ввиду наличия высокого процента частоты расхождения ответов.
2. Степень развития иммуноопосредованных нежелательных явлений коррелирует с наилучшими паттернами ответа на проводимую иммунотерапию ингибиторами контрольных точек иммунного ответа.
3. Терапия анти-CTLA-4/анти-PD-1 ингибиторами обладает приемлемым и изученным спектром токсичности. Различные субпопуляции иммунокомпетентных клеток периферической крови не являлись предиктивными маркерами развития токсичности 3-4 степени тяжести.
4. Динамическая оценка количественного и качественного состава субпопуляций иммунокомпетентных клеток периферической крови показала явные изменения при развитии различных паттернов ответа на иммунотерапию ингибиторами контрольных точек иммунного ответа.

### **Степень достоверности и апробации результатов**

Достоверность результатов исследования подтверждается большим числом клинических наблюдений. В диссертационном исследовании использовали современные лабораторные и инструментальные методы диагностики, а также методы статистической обработки данных.

Основные положения диссертации представлены на научно-практической конференции «Современные подходы к диагностике и лечению меланомы кожи» (Санкт-Петербург, 20-21.02.2020 г.), научно-практической конференция «Актуальные вопросы иммунотерапии

солидных опухолей» (Санкт-Петербург, 16-17.10.2020 г.), научно-практической конференции «Современные подходы к диагностике и лечению меланомы кожи» (Санкт-Петербург, 01-02.04.2021 г.), VII Петербургском международном онкологическом форуме «Белые ночи» (Санкт-Петербург, 21-27.06.2021 г.).

### **Личный вклад автора**

Автор принимала непосредственное участие на всех этапах проведения научно-исследовательской работы, а именно: определение лечебной тактики, проведение иммунотерапии ингибиторами контрольных точек иммунного ответа у больных диссеминированной меланомой кожи, метастатическим НМРЛ и почечно-клеточным раком, анализ и коррекция иммуноопосредованной токсичности, оценка эффективности проводимой лекарственной терапии, а также динамическое наблюдение пациентов в дальнейшем. Автором самостоятельно выполнен сбор данных, статистическая обработка и анализ полученных результатов, на основании чего сформулированы выводы и практические рекомендации по материалам исследования.

### **Соответствие диссертации паспорту специальности**

Научные положения диссертации соответствуют паспорту специальности 3.1.6 – онкология, лучевая терапия («медицинские науки») и специальности 3.2.7 – аллергология и иммунология («медицинские науки»).

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на 121 страницах и состоит из 4 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 114 источников, из них 9 отечественных и 105 зарубежных изданий. Диссертация содержит 12 таблиц и иллюстрирована 22 рисунками.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Материал и методы исследования**

В исследование всего были включены 137 больных метастатической меланомой кожи, НМРЛ и почечно-клеточным раком, получавших лечение иммуноонкологическими препаратами (анти-CTLA-4/анти-PD-1 иммунотерапия) в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России с 2012 по 2020 гг. Исследование одобрено ЛЭК ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (протокол №13 от 18.10.2018).

В рамках исследования 88 пациентов с диссеминированной меланомой кожи получили лечение препаратом ипилимумаб, 8 пациентов были пролечены препаратом ниволумаб, 7 пациентов – пембролизумабом, 3 больных получили комбинированную иммунотерапию ипилимумабом в сочетании с ниволумабом. У 5 пациентов с меланомой кожи проводилось лечение в рамках 1-ой линии, у 101 пациента проводилось лечение в рамках 2-ой и последующих линий лекарственной терапии. Средний возраст больных составил 51,5 год (19-76 лет). Включено 53 (50%) пациента мужского пола, 53 (50%) – женского. У 88 больных проведено 282 введения ипилимумаба в рамках индукционного лечения (в среднем – 3,2 введения на одного больного). Препарат ниволумаб в монорежиме получили 8 пациентов. Суммарно было выполнено 159 введений (в среднем – 19,9 введения на одного больного). Препарат пембролизумаб получили 7 пациентов. Суммарно выполнено 169 введений препарата (в среднем – 24,1 введения на одного больного). В рамках комбинированной терапии ипилимумабом и ниволумабом суммарно было выполнено 65 введений у 3 больных (12 введений ипилимумаба и 53 введения ниволумаба, в среднем – 21,7 введения на одного больного).

В период с 2016 по 2019 гг. на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России также получили лечение 19 пациентов с диагнозом НМРЛ, имеющий прогрессирование заболевания после 1 линии системной противоопухолевой терапии. У 11 (57,9%) пациентов была диагностирована аденокарцинома различной степени дифференцировки, у 8 (41,1%) пациентов – плоскоклеточный рак. Средний возраст составил 55 лет (28-67 лет). Количество пациентов мужского пола составило 14 (73,7%), женского - 5 (26,3%). Все больные получали ниволумаб в дозе 3 мг/кг 1 раз в 2 недели. Суммарно выполнено 180 введения (от 1 до 34 введений, среднее количество – 9,5).

В период с 2015 по 2020 гг. на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России 12 пациентов раком почки получали иммунотерапию ниволумабом в качестве второй линии. Все больные имели светлоклеточный гистологический вариант опухоли и диссеминированный характер заболевания. Средний возраст составил 59,5 год (46-69 год). Количество пациентов мужского пола составило 9 (75%), женского – 3 (25%). Все больные получали ниволумаб в дозе 3 мг/кг 1 раз в 2 недели. Суммарно было выполнено 290 введений препарата (от 5 до 45 введений, среднее количество – 24,1 введения на одного больного).

Лечение продолжали до появления признаков прогрессирования процесса или непереносимой токсичности.

Перед каждым введением проводилась оценка следующих параметров периферической крови: клинического анализа крови с подсчетом количества тромбоцитов и лимфоцитарной формулы, биохимического анализа крови (общий белок, альбумин, щелочная фосфатаза,

амилаза, АСТ, АЛТ, билирубин общий, прямой билирубин, креатинин, глюкоза, липаза, мочевины, мочевая кислота, калий, натрий, кальций, С-реактивный белок, ЛДГ), оценка функции щитовидной железы (ТТГ, свТ4, свТ3), общий анализ мочи. Иммунологическое обследование в объеме 18 показателей выполнялось для пациентов с диссеминированной меланомой кожи. Исследование иммунологических показателей проводили с помощью метода проточной цитофлуориметрии. Далее установленное в том же объеме клинико-биохимическое и иммунологическое обследование проводилось при первой рентгенологической оценке эффекта иммунотерапии (на 12 неделе от начала лечения).

Оценка эффективности иммунотерапии проводилась у 137 больных по системе RECIST 1.1, IrRC, IRECIST. Оценка времени до прогрессирования заболевания (ВДП) проводилась от начала терапии до первых признаков прогрессирования или до смерти больного от основного заболевания. Оценка общей выживаемости (ОВ) проводилась от начала терапии до смерти больного от любой причины. Объективный ответ оценивался согласно критериям RECIST 1.1, IrRC, IRECIST на 8–12-й неделе после начала терапии и далее каждые 8–12 недель в течение лечения и после его окончания. В соответствии с требованиями систем оценки подтверждение эффектов проводилось не ранее чем через 4 недели при выявлении полного или частичного регресса по системе RECIST 1.1 и при выявлении полного ответа, частичного ответа или прогрессирования по системе IrRC и IRECIST. В качестве оценки ответа на лечение использовался наилучший достигнутый за время терапии и наблюдения результат. В случае выявления прогрессирования процесса оценка по системе RECIST 1.1 далее не проводилась.

В рамках исследования проводилось определение частоты расхождения ответов по данным критериям оценки эффективности проводимого лечения. Выполнено сравнение ОВ в зависимости от использования той или иной системы оценки эффективности.

У 137 больных диссеминированной меланомой, НМРЛ и почечно-клеточным раком, получавших иммунотерапию анти-CTLA4/анти-PD-1 ингибиторами, проводилась оценка нежелательных явлений по шкале токсичности CTCAE v.5. Определена корреляция между степенью развития нежелательных явлений и ответами на иммунотерапию ингибиторами контрольных точек иммунного ответа. В данном исследовании впервые была проанализирована взаимосвязь между различными параметрами иммунокомпетентных клеток периферической крови и степенью тяжести иммуноопосредованных нежелательных явлений.

Проведен анализ основных субпопуляций иммунокомпетентных клеток периферической крови у 73 пациентов с диссеминированной меланомой кожи, получавших анти-CTLA-4/анти-PD-1 иммунотерапию. Оценка основных показателей была произведена до начала лечения и при первой радиологической оценке, с целью выявления взаимосвязи между паттернами ответа по данным рентгенологических методов исследования и динамическим изменением конкретных

иммунологических показателей. Фенотипы определяемых субпопуляций иммунокомпетентных клеток периферической крови представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Основные субпопуляции иммунокомпетентных клеток и их фенотип

Номер	Показатель	Фенотип
1	В - лимфоциты	CD3-CD19+
2	Т- хелперы	CD3+CD4+
3	Активированные Т-хелперы	CD3+CD4+CD25+
4	Активированные CD38 Т-хелперы	CD3+CD38+CD4+
5	Цитотоксические Т-лимфоциты	CD3+CD8+
6	НК-клетки	CD3-CD16+56+
7	НКТ-клетки, НКТ-подобные лимфоциты, $\gamma\delta$ -Т-клетки	CD3+CD16+56+
8	Эффекторные Т-клетки памяти	CD3+CD45RA-CD62L-
9	Соотношение НКТ-клеток к цитотоксическим Т-лимфоцитам	CD3+CD16+CD56+/CD3+CD8+
10	Активированные цитотоксические Т-лимфоциты	CD3+CD8+HLA-DR+
11	Активированные Т-хелперы	CD3+CD4+HLA-DR+

Исследование проводилось в лаборатории научного отдела онкоиммунологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. Для исследования использовалась цельная кровь больных с установленным диагнозом распространенной меланомы. Оценка содержания субпопуляций иммунокомпетентных клеток проводилась методом проточной цитофлуориметрии.

Статистическая обработка данных осуществлялась в программном пакете IBM SPSS Statistics версии 17.0. Предварительный сбор данных проводился с применением MS Excel. Описание данных осуществлялось с помощью стандартной дескриптивной статистики в зависимости от типа данных и особенностей распределения имеющихся переменных. Анализ данных проводился с помощью методов параметрической и непараметрической статистики. Межгрупповые различия считали значимыми при  $p < 0,05$ . Анализ выживаемости проводился с применением методов событийного анализа. Сравнение выживаемости в группах осуществлялось с помощью лог-ранк теста. Также для сравнения рисков событий в группах проводился регрессионный анализ Кокса для вычисления относительного риска и 95% доверительных интервалов.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 1. Сравнение систем оценки эффективности иммунотерапии ингибиторами контрольных точек иммунного ответа

В данном исследовании была проанализирована эффективность анти-CTLA-4/анти-PD-1 ингибиторов при таких злокачественных новообразованиях, как меланома кожи, НМРЛ и почечно-клеточный рак.

Учитывая специфический механизм действия ингибиторов контрольных точек иммунного ответа, для реализации объективного ответа необходим более длительный период времени, а также целесообразно применение различных критериев оценки эффективности, поскольку каждая из применяемых в клинической практике систем является несовершенной.

В данной работе были оценены паттерны ответа на иммунотерапию ингибиторами контрольных точек иммунного ответа у пациентов с меланомой кожи, НМРЛ, почечно-клеточным раком по трем наиболее часто используемым в клинической практике системам оценки эффективности лекарственного лечения солидных опухолей, а именно: RECIST 1.1, IrRC, IRECIST (таблица 2).

*Таблица 2 – Частота ответов на иммунотерапию ингибиторами контрольных точек иммунитета по системам RECIST 1.1, IrRC, IRECIST*

Критерии оценки	Варианты ответов на иммунотерапию	Частота встречаемости, n (%)
RECIST 1.1	Прогрессирование	95 (69,9%)
	Стабилизация	14 (10,3%)
	Частичный регресс	15 (11,0%)
	Полный регресс	12 (8,8%)
IrRC	Прогрессирование	73 (53,7%)
	Стабилизация	38 (27,9%)
	Частичный регресс	13 (9,6%)
	Полный регресс	12 (8,8%)
IRECIST	Прогрессирование	73 (53,7%)
	Стабилизация	37 (27,2%)
	Частичный регресс	14 (10,3%)
	Полный регресс	12 (8,8%)

Таким образом, согласно представленным данным, мы видим расхождение ответов по различным критериям оценки эффективности иммунотерапии ингибиторами контрольных точек иммунного ответа. По системе RECIST 1.1 69,9% больных имели прогрессирование заболевания, 10,3% – стабилизацию заболевания, 11,0% – частичный регресс, 8,8% – полный

регресс. По системе IrRC у 53,7% пациентов наблюдалось прогрессирование заболевания, 27,9% – стабилизация заболевания, 9,6% – частичный регресс, 8,8% – полный регресс. По системе IRECIST у 53,7% больных зарегистрировано прогрессирование заболевания, 27,2% – стабилизация заболевания, 10,3% – частичный регресс, 8,8% – полный регресс. На представленных рисунках (1, 2, 3) продемонстрировано графическое изображение частоты расхождения ответов на иммунотерапию ингибиторами контрольных точек иммунного ответа по трем используемым оценочным критериям (RECIST 1.1, IrRC, IRECIST).



*Рисунок 1 – Распределение ответов на иммунотерапию ингибиторами контрольных точек иммунного ответа по критериям RECIST 1.1*



*Рисунок 2 – Распределение ответов на иммунотерапию ингибиторами контрольных точек иммунного ответа по критериям IrRC*



*Рисунок 3 – Распределение ответов на иммунотерапию ингибиторами контрольных точек иммунного ответа по критериям IRECIST*

Таким образом, 16,2% пациентов по критериям RECIST 1.1 были расценены как пациенты с прогрессированием заболевания, в то время как по системам IrRC и IRECIST данные больные имели стабилизацию опухолевого процесса. Возможно, эти пациенты впоследствии могли получить эффект от лечения, однако лечение было прервано в связи с «прогрессированием». Игнорирование формальных признаков неэффективности по критериям RECIST 1.1 может позволить продолжить эффективное лечение у ряда пациентов с условным прогрессированием.

## 2. Анализ общей выживаемости пациентов в зависимости от паттернов ответа по различным критериям оценки эффективности

В рамках данного исследования выполнено сравнение ОВ в зависимости от паттернов ответа по различным критериям оценки эффективности (RECIST 1.1, IrRC, IRECIST) иммунотерапии ингибиторами контрольных точек иммунного ответа. Пациенты были разделены на две группы: первая группа – больные с отсутствием прогрессирования заболевания, т.е. имеющие стабилизацию заболевания, частичный и полный регресс, вторая – больные с наличием прогрессирования заболевания по трем системам оценки эффективности (RECIST 1.1, IrRC, IRECIST). Показатели ОВ у пациентов на фоне иммунотерапии ингибиторами контрольных точек иммунного ответа представлены на рисунках 5–7.

В группе пациентов с отсутствием прогрессирования заболевания по критериям RECIST 1.1 медиана ОВ составила 54 месяца (95% ДИ 35,274-72,726), в группе с наличием прогрессирования – 6 месяцев (95% ДИ 4,100-7,900).

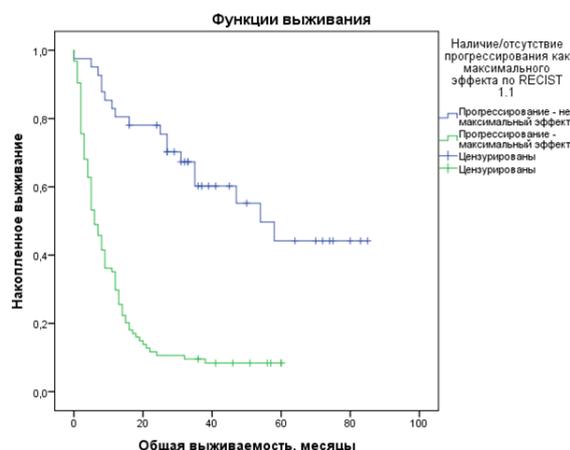


Рисунок 4 – График ОВ в зависимости от ответа на иммунотерапию ингибиторами контрольных точек иммунного ответа по критериям RECIST 1.1

Кумулятивная (5-летняя) ОВ составила 45% в группе пациентов с максимальным ответом в виде стабилизации, частичного или полного ответа по критериям RECIST 1.1, и 11% в группе больных с наличием прогрессирования опухолевого процесса по системе RECIST 1.1.

В группе пациентов с отсутствием прогрессирования заболевания по критериям IrRC медиана ОВ составила 35 месяцев (95% ДИ 12,022-57,978), в группе с наличием прогрессирования – 5 месяцев (95% ДИ 3,633-6,367).

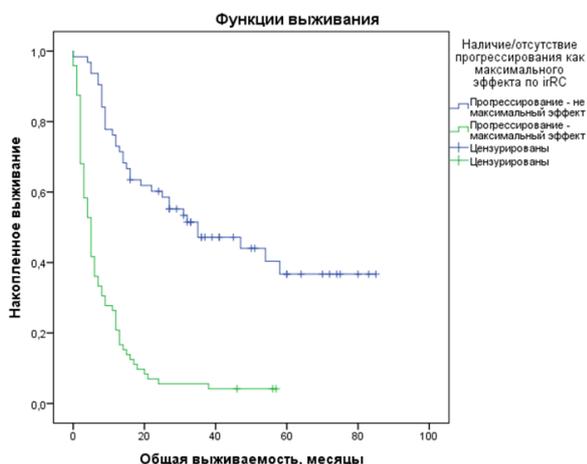


Рисунок 5 – График ОВ в зависимости от ответа на иммунотерапию ингибиторами контрольных точек иммунного ответа по критериям IrRC

Кумулятивная (5-летняя) ОВ составила 35% в группе пациентов с максимальным ответом в виде стабилизации, частичного или полного ответа по критериям IrRC, и 6% – в группе пациентов с прогрессированием опухолевого процесса по системе IrRC.

В группе пациентов с отсутствием прогрессирования заболевания по критериям IRECIST медиана ОВ составила 35 месяцев (95% ДИ 12,702-57,298), в группе с наличием прогрессирования – 5 месяцев (95% ДИ 3,633-6,367).

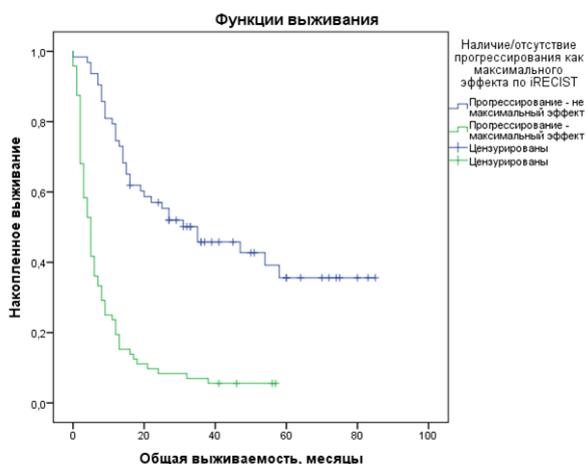


Рисунок 6 – График ОВ в зависимости от ответа на иммунотерапию ингибиторами контрольных точек иммунного ответа по критериям IRECIST

Кумулятивная (5-летняя) ОВ составила 36% в группе пациентов с максимальным ответом в виде стабилизации, частичного или полного ответа по критериям IRECIST, и 6% – в группе пациентов с прогрессированием опухолевого процесса по системе IRECIST.

Ожидаемо, что наличие прогрессирования заболевания было ассоциировано с большей вероятностью смерти и более низкими показателями ОВ.

### **3. Общая характеристика токсичности иммунотерапии ингибиторами контрольных точек иммунного ответа**

Применение ингибиторов контрольных точек иммунного ответа наряду с высокой эффективностью обладает и токсичностью широкого спектра. Имуноопосредованные нежелательные явления (иоНЯ) могут возникать в различных органах-мишенях. Развитие аутоиммунного воспаления как проявление аутоагрессии против своих же клеток и тканей организма обусловлено чрезмерной активацией иммунного ответа, что возникает в связи со специфическим механизмом действия ингибиторов контрольных точек иммунного ответа.

В рамках данного исследования была проведена оценка токсичности ингибиторов контрольных точек иммунного ответа у пациентов с диссеминированной меланомой кожи, метастатическим НМРЛ и почечно-клеточным раком.

В период с 2012 по 2020 г. у 137 пациентов, пролеченных анти-CTLA-4/анти-PD-1 ингибиторами в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России выявлено 202 подтвержденных случая токсичности иммуноопосредованного характера. У 100% пациентов выявлены различные степени иоНЯ, а именно: 1-2 степени тяжести были отмечены у 107 пациентов (78,1%), 3-4 степени тяжести – у 30 пациентов (21,9%).

В целом проводимая иммунотерапия имела управляемый профиль токсичности. Основными и наиболее частыми иоНЯ являлись такие осложнения, как: гепатит (34,3%), астения (28,5%), кожная токсичность (25,6%), диарея (13,1%), гипотиреоз (11,7%), пульмонит (10,2%), повышение уровня билирубина (9,5%), гриппоподобный синдром (8,1%), колит (3,6%), сахарный диабет (2,2%), нефрит/почечная дисфункция (0,7%).

Различные группы препаратов характеризовались несколько разным профилем токсичности. Проведен сравнительный анализ анти-CTLA4 и анти-PD-1 терапии, представленный в таблице 3.

Таблица 3 – Сравнительная характеристика спектра токсичности анти-CTLA4 и анти-PD-1 терапии

ИоНЯ	Степень тяжести по СТСАЕ	Группа препаратов	
		анти-CTLA-4	анти-PD-1
		Частота встречаемости иоНЯ, n (%)	Частота встречаемости иоНЯ, n (%)
Гепатит	1-2 ст.	29 (33,0%)	6 (11,5%)
	3-4 ст.	6 (6,8%)	4 (7,4%)
Астения	1-2 ст.	30 (34,1%)	3 (5,6%)
	3-4 ст.	4 (4,5%)	2 (3,7%)
Кожная токсичность	1-2 ст.	12 (13,6%)	9 (16,7%)
	3-4 ст.	8 (9,1%)	3 (5,6%)
Диарея	1-2 ст.	14 (15,9%)	1 (1,9%)
	3-4 ст.	2 (2,3%)	1 (1,9%)
Гипотиреоз	1-2 ст.	7 (8,0%)	8 (14,8%)
Пульмонит	1-2 ст.	6 (6,8%)	3 (5,6%)
	3-4 ст.	2 (2,3%)	2 (3,7%)
Повышение уровня билирубина	1-2 ст.	10 (11,4%)	3 (5,6%)
Гриппоподобный синдром	1-2 ст.	4 (4,6%)	6 (11,1%)
	3-4 ст.	0 (0,0%)	1 (1,9%)
Колит	1-2 ст.	2 (2,3%)	1 (1,9%)
	3-4 ст.	1 (1,1%)	0 (0,0%)
Сахарный диабет	1-2 ст.	1 (1,1%)	1 (1,9%)
Нефрит/почечная недостаточность	3-4 ст.	1 (1,1%)	0 (0,0%)

Выявлено 139 случаев (68,8%) ИоНЯ при анти-CTLA4-терапии. При этом токсичность 1-2 степени тяжести составила 115 случаев (56,9%), 3-4 степени тяжести – 24 случая (11,9%). При терапии анти-PD-1 ингибиторами выявлено 54 случая (26,7%) проявления токсичности. При этом 13 случаев (6,4%) приходится на ИоНЯ 1-2 степени тяжести, 39 случаев (19,3%) – на ИоНЯ 3-4 степени тяжести.

Таким образом, профиль токсичности анти-CTLA-4/анти-PD-1 ингибиторов является весьма разнообразным. При этом выявлены отличительные особенности спектра токсичности у разных групп препаратов. Например, терапия анти-CTLA-4 ингибитором ипилимумабом характеризуется более частым проявлением гастроинтестинальной токсичности и в целом является более токсичным вариантом лечения. На фоне иммунотерапии анти-PD-1 ингибиторами ниволумабом и пембролизумабом отмечено более частое возникновение пневмонитов различной степени тяжести. Терапия анти-PD-1 моноклональными антителами является менее токсичной по сравнению с анти-CTLA-4 ингибитором ипилимумабом.

Итак, спектр токсичности терапии ингибиторами контрольных точек иммунного ответа, в целом, является приемлемым и управляемым, а растущий опыт клинического применения современных иммуноонкологических препаратов способствует дальнейшему снижению частоты несвоевременно выявленных иоНЯ, что улучшает общие результаты лечения.

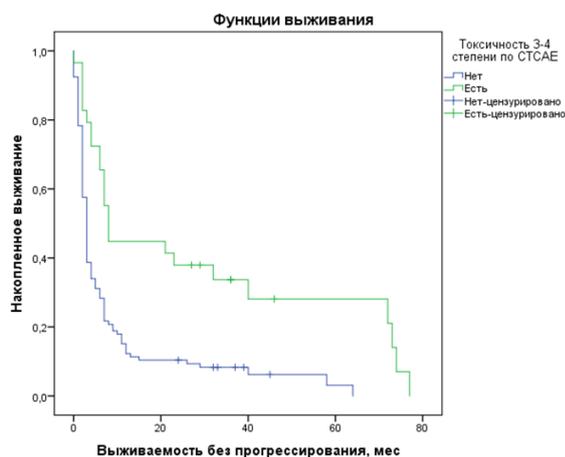
#### **4. Анализ корреляции иоНЯ 3-4 степени тяжести и паттернов ответа на иммунотерапию ингибиторами контрольных точек иммунитета**

При оценке взаимосвязи токсичности 3-4 степени тяжести по СТСАЕ иммунотерапии ингибиторами контрольных точек иммунитета и ответа на лечение выявлено, что большая эффективность (достижение полного и частичного регресса) ассоциирована с более частыми показателями выраженной токсичности, т.е. иоНЯ 3-4 степени тяжести.

При оценке эффективности иммунотерапии ингибиторами контрольных точек иммунного ответа по RECIST 1.1 частота встречаемости иоНЯ 3-4 степени тяжести наблюдается в 10 случаях (83,3%) при прогрессировании заболевания и в 6 (40,0%) при частичном регрессе. При использовании критериев IrRC также в 10 случаях (83,3%) при прогрессировании заболевания выявлена токсичность 3-4 степени тяжести, в 5 случаях (38,5%) при частичном регрессе. При проведении оценки эффективности ингибиторов контрольных точек иммунного ответа по системе IRECIST выявлено, что частота развития иоНЯ 3-4 степени тяжести составила 10 случаев (83,3%) при прогрессировании опухолевого процесса и 6 случаев (42,9%) при частичном ответе.

Выявлено, что наибольшее количество случаев развития токсичности 3-4 степени тяжести отмечается при объективном ответе на иммунотерапию ингибиторами контрольных точек иммунного ответа.

В данном исследовании были обнаружены статистически значимые различия во ВДП у пациентов с наличием и отсутствием иоНЯ 3-4 степени тяжести. На рисунке 9 представлены медианы безрецидивной выживаемости у пациентов группе с наличием и отсутствием токсичности 3-4 степени тяжести.



*Рисунок 7 – График кривой времени до прогрессирования у пациентов с наличием/отсутствием токсичности 3-4 степени тяжести по СТСАЕ*

Медиана ВДП составила 3 месяца у пациентов без выраженной токсичности против 8 месяцев у пациентов с иоНЯ 3-4 степени тяжести. Риски прогрессирования у пациентов при отсутствии токсичности 3-4 степени тяжести в 2,5 раза выше по сравнению с группой больных с наличием иоНЯ 3-4 степени тяжести (ОР=2,507, 95% ДИ [1,534-4,097]).

Также была проанализирована 5-летняя безрецидивная выживаемость: в группе пациентов с наличием иоНЯ 3-4 степени тяжести по СТСАЕ на фоне иммунотерапии ингибиторами контрольных точек иммунного ответа 5-летняя ВДП составила 29%, в группе больных с отсутствием токсичности 3-4 степени тяжести 5-летняя безрецидивная выживаемость составила 4%.

Полученные результаты доказывают достоверную корреляцию между степенью тяжести иоНЯ и ответом на иммунотерапию ингибиторами контрольных точек иммунного ответа. Отчасти подобный результат может быть связан с тем, что пациенты, у которых был зарегистрирован объективный ответ на иммунотерапию ингибиторами контрольных точек иммунного ответа, получали ее более продолжительное время, в целом имели более благоприятный прогноз, а также более высокую вероятность появления токсичности.

## **5. Поиск предиктивных маркеров токсичности иммунотерапии ингибиторами контрольных точек иммунного ответа**

В нашем исследовании мы рассматривали субпопуляции иммунокомпетентных клеток периферической крови как потенциальные предиктивные биомаркеры токсичности 3-4 степени тяжести с целью определения группы пациентов, которым необходим более детальный мониторинг развития иоНЯ в процессе лечения анти-CTLA-4/анти-PD-1 ингибиторами.

В подгруппе из 73 больных диссеминированной меланомой кожи, получавших терапию ингибиторами контрольных точек иммунного ответа в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России с 2012 по 2020 гг. был выполнен анализ иммунологических параметров. Были отобраны следующие показатели субпопуляций иммунокомпетентных клеток периферической крови в качестве потенциальных маркеров развития иммуноопосредованной токсичности 3-4 степени тяжести:

- В-лимфоциты (CD3-CD19+);
- Т-хелперы (CD3+CD4+);
- Активированные Т-хелперы (CD3+CD4+CD25+);
- Активированные CD38 Т-хелперы (CD3+CD38+CD4+);
- Цитотоксические Т-лимфоциты (CD3+CD8+);
- NK-клетки (CD3-CD16+56+);
- NKT-клетки, NKT-подобные лимфоциты,  $\gamma\delta$ -Т-клетки (CD3+CD16+56+);
- Эффекторные Т-клетки памяти (CD3+CD45RA-CD62L-);
- Соотношение NKT-клеток к цитотоксическим Т-лимфоцитам (CD3+CD16+CD56+/CD3+CD8+);
- Активированные цитотоксические Т-лимфоциты (CD3+CD8+HLA-DR+);
- Активированные Т-хелперы (CD3+CD4+HLA-DR+).

Пациенты были распределены на две группы с наличием токсичности 3-4 степени тяжести и, соответственно, с отсутствием иоНЯ 3-4 степени тяжести. По каждому показателю субпопуляций иммунокомпетентных клеток периферической крови было проведено тестирование на нормальность распределения. В связи с небольшой выборкой пациентов данные показатели имели ненормальное распределение. Сравнение показателей субпопуляций иммунокомпетентных клеток периферической крови в двух группах проводилось при помощи непараметрического критерия Манна-Уитни.

Таблица – 4 Сравнительная оценка субпопуляций иммунокомпетентных клеток периферической крови у пациентов с наличием и отсутствием токсичности 3-4 степени тяжести по СТСАЕ на фоне иммунотерапии ингибиторами контрольных точек иммунного ответа

Субпопуляции иммунокомпетентных клеток периферической крови	Токсичность 3-4 степени тяжести по СТСАЕ						p-value
	Отсутствие иоНЯ			Наличие иоНЯ			
	Среднее	Станд. отклонение	Медиана	Среднее	Станд. отклонение	Медиана	Значение
В-лимфоциты	,1843	,1346	,1428	,2622	,2359	,1800	0,269
γδ-Т-клетки (CD3+CD16+CD56+)	,10431929824 56141	,0962784418804 507	,068400000000 0000	,0867388888888 889	,068845104391618 2	,06140000000 00000	0,682
Соотношение НКТ-клеток к цитотоксическим Т-лимфоцитам CD3+CD16+CD56+/CD3+CD8+	,19295357142 85714	,1480216703597 953	,155450000000 0000	,1730555555555 556	,121263108313734 5	,11185000000 00000	0,875
Активированные CD38 Т-хелперы (CD3+CD38+CD4+)	,25709272727 27273	,1537880574452 861	,250900000000 0000	,2928823529411 765	,211704795160897 7	,21730000000 00000	0,776

Продолжение таблицы 4

Т-хелперы (CD3+CD4+)	,8534	,3938	,8085	,9121	,4752	,8140	0,738
Активированные Т-хелперы (CD3+CD4+CD25+)	,14557058823 52941	,1184760284515 271	,121500000000 0000	,1534294117647 059	,087679792175177 7	,16200000000 00000	0,492
Активированные Т-хелперы (CD3+CD4+HLA-DR+)	,11103461538 46154	,1296067761551 817	,070000000000 0000	,0896388888888 889	,055776899486614 3	,08515000000 00000	0,904
Цитотоксические Т-лимфоциты (CD3+CD8+)	1,0002	2,3052	,6021	,5784	,4310	,5020	0,229
Активированные цитотоксические Т-лимфоциты (CD3+CD8+HLA-DR+)	,1434	,1298	,1242	,1059	,0960	,0793	0,399
НК-клетки (CD3-CD16+CD56+)	,2749	,1873	,2324	,2765	,1934	,1906	0,785
Эффекторные Т-клетки памяти (CD3+CD45RA-CD62L-)	,27978909090 90909	,1882531763272 705	,240400000000 0000	,3010375000000 000	,317192351473570 9	,25115000000 00000	0,973

Таким образом, в нашем исследовании не выявлено статистически значимого влияния количественного состава субпопуляций иммунокомпетентных клеток периферической крови на риск развития иоНЯ 3-4 степени тяжести ( $p > 0,05$ ).

В настоящее время публикуются результаты ретроспективных исследований, целью которых является определение вероятных предиктивных биомаркеров ответа и токсичности на терапию модуляторами иммунного синапса. Учитывая высокую эффективность ингибиторов контрольных точек иммунного ответа, проспективные исследования в данной области являются важным направлением научных изысканий, которому целесообразно уделить особое внимание.

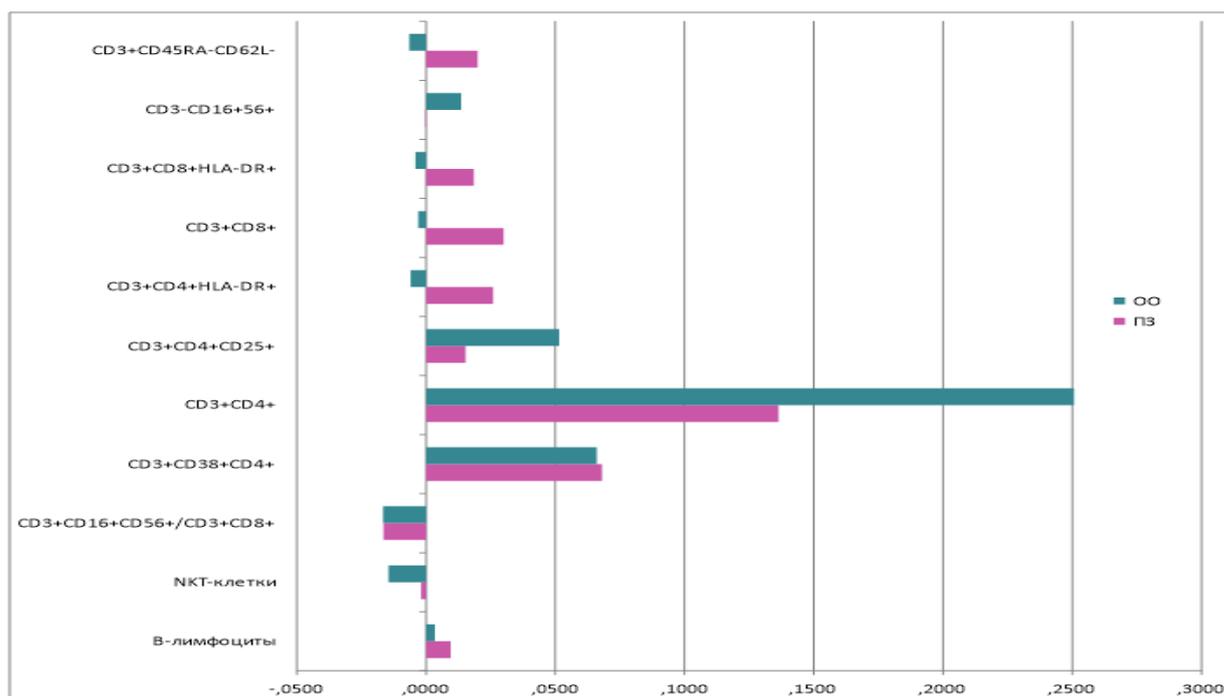
### **6. Оценка динамического изменения субпопуляций иммунокомпетентных клеток периферической крови в качестве предиктивного фактора ответа у больных диссеминированной меланомой кожи на фоне анти-CTLA-4/анти-PD-1 иммунотерапии**

В рамках исследования была выполнена оценка 11 субпопуляций иммунокомпетентных клеток периферической крови у 73 больных диссеминированной меланомой кожи, получавших анти-CTLA-4/анти-PD-1 иммунотерапию в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. Проводился анализ абсолютной и относительной разницы величин иммунологических показателей перед началом лечения и максимально приближенного теста к радиологической оценке эффективности лекарственной терапии. Рассматривались следующие субпопуляции иммунокомпетентных клеток в абсолютных значениях:

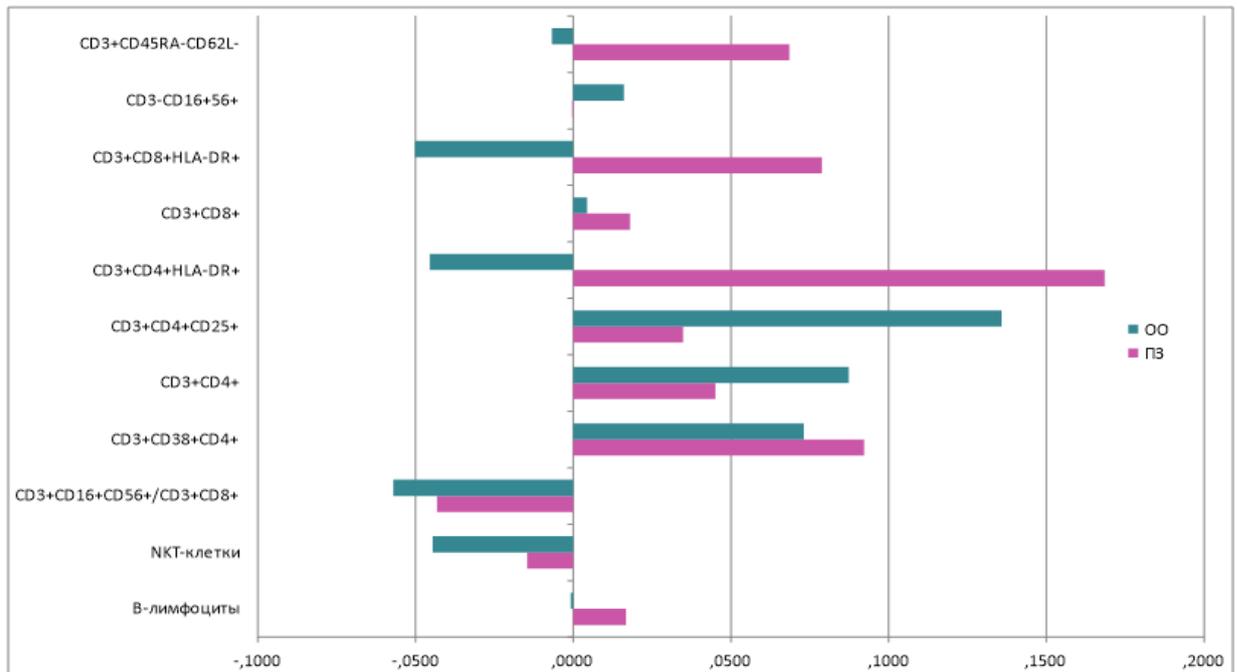
- В-лимфоциты (CD3-CD19+);
- Т-хелперы (CD3+CD4+);
- Активированные Т-хелперы (CD3+CD4+CD25+);
- Активированные CD38 Т-хелперы (CD3+CD38+CD4+);
- Цитотоксические Т-лимфоциты (CD3+CD8+);
- NK-клетки (CD3-CD16+56+);
- NKT-клетки (CD3+CD16+56+);
- Эффекторные Т-клетки памяти (CD3+CD45RA-CD62L-);
- Соотношение NKT-клеток к цитотоксическим Т-лимфоцитам (CD3+CD16+CD56+/CD3+CD8+);
- Активированные цитотоксические Т-лимфоциты (CD3+CD8+HLA-DR+);
- Активированные Т-хелперы (CD3+CD4+HLA-DR+).

Графический анализ предусматривал разделение динамического изменения основных популяций лимфоцитов периферической крови в зависимости от паттернов ответа по двум

критериям оценки эффективности (RECIST 1.1, IrRC) у больных метастатической меланомой, получавших лечение ипилимумабом и ниволумабом. Выполнено разделение пациентов на группы с прогрессированием заболевания и ОО (частичный и полный регресс), а также на группы с прогрессированием и клиническим эффектом, что включало стабилизацию, частичный и полный регресс. Сравнение показателей субпопуляций иммунокомпетентных клеток периферической крови в двух группах проводилось при помощи непараметрического критерия Манна-Уитни. Графический анализ исследуемых иммунологических параметров представлен на рисунках 8-11.

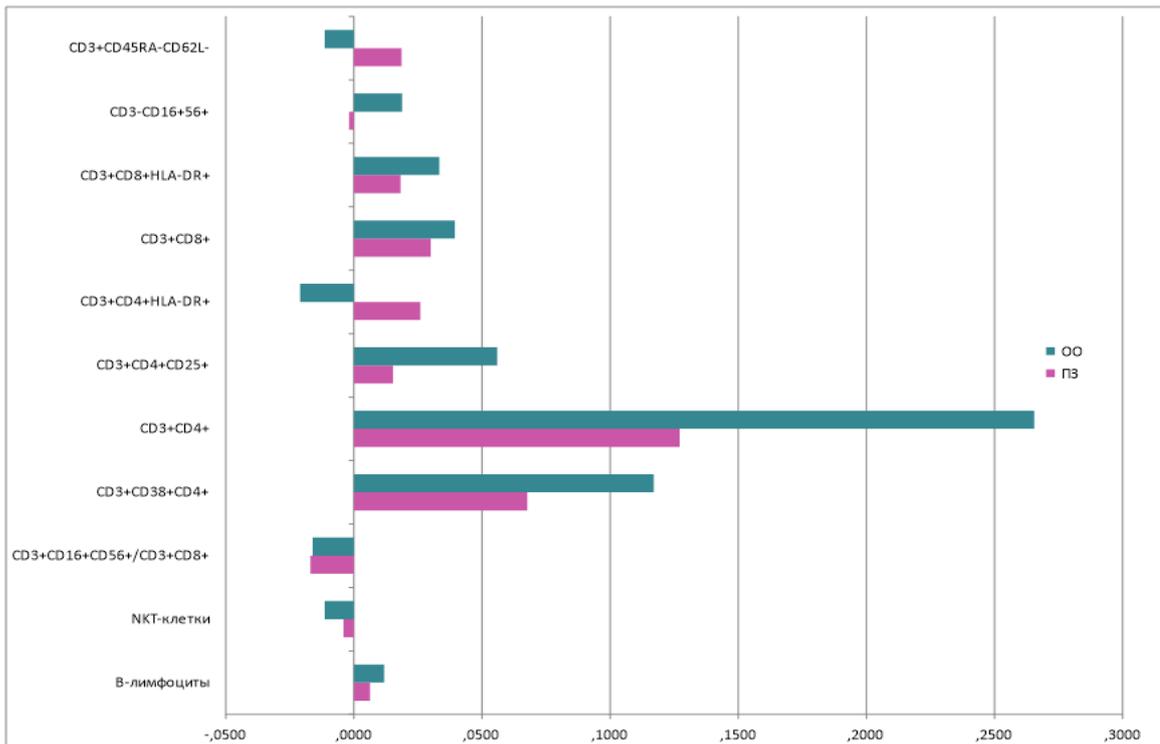


*Рисунок 8 – Абсолютная разница значений субпопуляций иммунокомпетентных клеток периферической крови при ПЗ и ОО по критериям RECIST 1.1 у больных диссеминированной меланомой кожи*

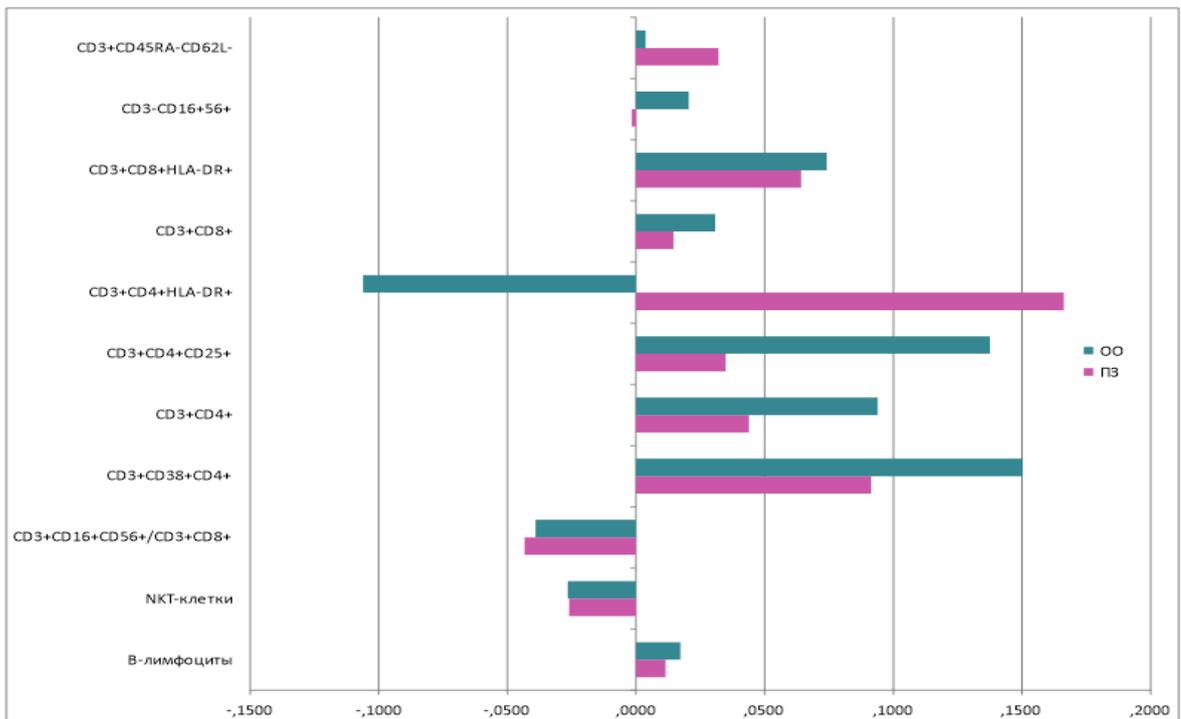


*Рисунок 9 – Относительная разница значений субпопуляций иммунокомпетентных клеток периферической крови при ПЗ и ОО по критериям RECIST 1.1 у больных диссеминированной меланомой кожи*

При построении линейчатых диаграмм, отображающих динамическое изменение абсолютной разницы значений иммунокомпетентных клеток периферической крови при прогрессировании заболевания и ОО по критериям RECIST 1.1, не выявлено явных закономерностей ( $p > 0,05$ ). Однако в случае определения относительной разницы величин выявлены качественные различия: отмечается повышение уровня активированных цитотоксических Т-лимфоцитов (CD3+CD8+HLA-DR+) ( $p = 0,477$ ) и активированных Т-хелперов (CD3+CD4+HLA-DR+) при прогрессировании заболевания и снижение при ОО ( $p = 0,095$ ). Однако значения оказались статистически не значимыми, что вероятно, сопряжено с малой мощностью настоящего исследования.



*Рисунок 10 – Абсолютная разница значений субпопуляций иммунокомпетентных клеток периферической крови при ПЗ и ОО по критериям IrRC у больных диссеминированной меланомой кожи*



*Рисунок 11 – Относительная разница значений субпопуляций иммунокомпетентных клеток периферической крови при ПЗ и ОО по критериям IrRC у больных диссеминированной меланомой кожи*

При анализе линейчатых диаграмм, отображающих динамическое изменение абсолютной разницы величин иммунокомпетентных клеток периферической крови при прогрессировании опухолевого процесса и ОО по критериям IrRC, не выявлено явных закономерностей. Однако в случае определения относительной разницы величин выявлены качественные различия: отмечается явное повышение уровня активированных цитотоксических Т-лимфоцитов (CD3+CD8+HLA-DR+) при прогрессировании заболевания и снижение при ОО ( $p=0,095$ ). Результаты статистически не значимы, что обусловлено небольшой выборкой больных, включенных в данный анализ.

Учитывая полученные данные и определенную тенденцию к изменению иммунологических показателей в динамике, является целесообразным продолжение проведения исследований в данной области на большей когорте пациентов для поиска достоверных биомаркеров, которые будет возможно использовать в прогностических целях и для персонализации иммунотерапии.

## **ВЫВОДЫ**

1. Определена частота расхождения ответов опухоли на иммунотерапию ингибиторами контрольных точек иммунного ответа у больных диссеминированной меланомой кожи, метастатическим НМРЛ, почечно-клеточным раком при использовании различных систем оценки эффективности (RECIST 1.1, IrRC, IRECIST) и составляет 16,2%, что определяет целесообразность их одновременного применения.
2. Установлено, что анти-CTLA-4/анти-PD-1 иммунотерапия обладает приемлемым и управляемым профилем токсичности у пациентов диссеминированной меланомой кожи, метастатическим НМРЛ и почечно-клеточным раком. ИоНЯ наблюдались у 100% пациентов, однако у большинства (78,1%) соответствовали 1-2 степени тяжести. Нежелательные явления 3-4 степени тяжести развились у 21,9% больных.
3. Выявлена корреляция между развитием иоНЯ 3-4 степени тяжести и эффективностью проводимой терапии иммуноонкологическими препаратами. Обнаружены статистически значимые различия во времени без прогрессирования у пациентов, у которых развилась токсичность 3-4 степени тяжести. Медиана времени без прогрессирования составила 3 месяца у пациентов без выраженной токсичности против 8 месяцев у пациентов с токсичностью 3-4 степени тяжести (OR=2,507, 95% ДИ [1,534-4,097]).

4. При определении предиктивных факторов развития токсичности 3-4 степени тяжести на проводимую иммунотерапию ингибиторами контрольных точек иммунного ответа, в качестве которых рассматривались субпопуляции иммунокомпетентных клеток периферической крови, не выявлено статистически значимого влияния количественного состава иммунологических показателей на риск развития иоНЯ 3-4 степени тяжести ( $p > 0,05$ , во всех случаях).
5. При оценке динамического изменения относительной разницы величин субпопуляций иммунокомпетентных клеток периферической крови до начала лечения ингибиторами контрольных точек иммунного ответа и при первой радиологической оценке выявлены качественные различия – повышение уровня активированных цитотоксических Т-лимфоцитов (CD3+CD8+HLA-DR+) ( $p=0,477$ ) и активированных Т-хелперов (CD3+CD4+HLA-DR+) при ПЗ и снижение при ОО ( $p=0,095$ ) при оценке по критериям RECIST 1.1 и повышение уровня активированных цитотоксических Т-лимфоцитов (CD3+CD8+HLA-DR+) при ПЗ и снижение при ОО по критериям IrRC ( $p=0,095$ ).

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Доказана практическая целесообразность применения одновременно нескольких систем оценки эффективности иммунотерапии ингибиторами контрольных точек иммунного ответа с целью исключения несвоевременной отмены эффективного лекарственного лечения. Для более детального анализа оценки эффективности противоопухолевого лечения коллективов автором создано учебное пособие: «Методическое руководство по применению критериев ответа солидных опухолей на лекарственное лечение».
2. Развитие иоНЯ 3-4 степени тяжести коррелирует с эффективностью проводимой терапией ингибиторами контрольных точек иммунного ответа, что свидетельствует о необходимости раннего выявления и коррекции иммуноопосредованной токсичности с целью предупреждения жизнеугрожающих состояний и как следствие более полной и долгосрочной реализации эффективности иммунотерапии.
3. Своевременное применение существующих алгоритмов по диагностике и лечению иммуноопосредованной токсичности является основополагающим в клинической практике при применении современных иммуноонкологических препаратов.

4. Для персонализированного подхода к лечению каждого конкретного пациента необходим детальный анализ лабораторных показателей, радиологических данных, с целью выявления определенной когорты больных, для которых применение современных методов иммунотерапии будет являться максимально эффективным и безопасным.

### **ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗРАБОТКИ ДАННОЙ ТЕМЫ**

Необходимо дальнейшее изучение вопроса оценки эффективности иммунотерапии ингибиторами контрольных точек иммунного ответа на большей выборке пациентов с целью совершенствования интегрального подхода к решению данной проблемы. Целесообразно продолжение поиска предиктивных маркеров токсичности и ответа на терапию модуляторами иммунного синапса с целью выделения определенной когорты больных, для которых данная опция лекарственного лечения будет являться максимально безопасной и эффективной.

### **СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. Проценко, С.А. Современная иммунотерапия рака почки / С.А. Проценко, А.И. Проценко, А.В. Новик, А.П. Оганесян, Е.М. Анохина // Фарматека. – 2019. – №7. – С. 73-78.
2. Оганесян, А.П. Оценка эффективности современной иммунотерапии / А.П. Оганесян, С.А. Проценко, И.А. Балдуева, Е.М. Анохина, А.В. Новик, А.И. Семенова // Вопросы онкологии. – 2020. – Т.66 – № 3. – С. 211-217.
3. Оганесян, А.П. Сравнение систем оценки эффективности современной иммунотерапии / А.П. Оганесян, С.А. Проценко, И.А. Балдуева, А.В. Новик, Д.Х. Латипова, А.И. Семенова, Г.М. Телетаева // Фарматека. – 2020. – Vol.27 – №7. – С. 58-61.
4. Анохина, Е.М. Применение ипилимумаба у больных диссеминированной меланомой в рамках программы расширенного доступа: опыт ФГБУ "НМИЦ онкологии им. И.И. 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, А.П. Оганесян, В.Н. Рубинчик, Е.В. Яременко // Вопросы онкологии. – 2018. – Т.64 – № 3. – С. 388-393.
5. Оганесян, А.П. Современная комбинированная таргетная и иммунотерапия метастатической меланомы кожи / А.П. Оганесян, С.А. Проценко, Е.Н. Имянитов, А.И. Семенова, Д.Х. Латипова, А.В. Новик, Д.О. Юрлов // Медицинский совет. – 2020. – Vol.20. – С. 54-61.
6. Новик, А.В. «Современные критерии ответа солидных опухолей на лекарственное лечение» (учебное пособие) / А.В. Новик, С.А. Проценко, А.П. Оганесян, Д.О. Юрлов, А.Е. Жукова,

Ш.А. Джалилова, В.А. Загоруйко // Библиотека педиатрического университета. – 2019. – 16 с.

7. Tsimafeyeu, I. Nivolumab in metastatic renal cell carcinoma patients with chronic hepatitis C virus infection: a matched cohort study / I. Tsimafeyeu, R. Gafanov, S. Protsenko, A. Semenova, A. Oganesyanyan, N. Nurgaliyev, S. Krasny, A. Bondarenko, S. Safina, K. Zakurdaeva // Cancer Immunology Immunotherapy. – 2020. – Vol.69. – №6. – P. 983-988.
8. Tsimafeyeu, I. Nivolumab in metastatic renal cell carcinoma (mRCC) patients with chronic hepatitis C virus / I. Tsimafeyeu, R. Gafanov, S. Protsenko, A. Semenova, A. Oganesyanyan, N. Nurgaliyev, S. Krasny, A. Bondarenko, S. Safina, K. Zakurdaeva // European Urology Supplements. – 2019. – Vol.18 – Issue 11. – P. 3518-3519.
9. Оганесян, А.П. Роль иммунного статуса в оценке опухолевого ответа на иммунотерапии» (тезисы) / А.П. Оганесян, Г.М. Телетаева, С.А. Проценко, А.Б. Данилова, А.И. Семенова, Е.М. Анохина, Т.Л. Нехаева, А.В. Новик, Е.В. Яременко, И.А. Балдуева, Д.Х. Латипова // Материалы IV Петербургского международного онкологического форума "Белые ночи 2019". Тезисы. – 2019. – С. 451.
10. Оганесян, А.П. Оценка взаимодействия звеньев иммунной системы в качестве факторов прогноза общей выживаемости у больных диссеминированными солидными опухолями» / А.П. Оганесян, Д.В. Гирдюк, А.В. Новик, С.А. Проценко, И.А. Балдуева // Материалы IV Петербургского международного онкологического форума "Белые ночи 2018". Тезисы. – 2018. – С. 311.