

На правах рукописи

АНОХИНА

Екатерина Михайловна

**КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ
АНТИ-СТЛА-4 ТЕРАПИИ ДИССЕМНИРОВАННОЙ МЕЛАНОМЫ**

14.01.12 – онкология

14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург – 2019

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» Правительства Российской Федерации, заведующий кафедрой онкологии

Калинина Наталья Михайловна, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное учреждение «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А.М. Никифорова» МЧС России, главный научный сотрудник отдела лабораторной диагностики

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

Защита диссертации состоится «__» _____ 2019 г. в ____ часов на заседании Диссертационного совета Д 208.05.01 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: <https://www.niioncologii.ru>

Автореферат разослан «__» _____ 2019 г.

Ученый секретарь диссертационного совета:

доктор медицинских наук

Филатова Лариса Валентиновна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

Меланому характеризуют неуклонный рост показателей заболеваемости, агрессивность, высокий метастатический потенциал опухоли, резистентность к стандартной цитостатической терапии, крайне неблагоприятный прогноз при диссеминированных формах заболевания наряду с преимущественным поражением лиц молодого и среднего возраста, что обуславливает чрезвычайную социальную значимость поиска эффективных способов лечения данного заболевания (Barth A. et al., 1995; Balch C.M. et al., 2001).

Ипилимумаб (ИПИ) – ингибитор CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4), является первым препаратом из нового класса ингибиторов контрольных точек, одобренным FDA (Food and drug administration) в 2011 г. для лечения больных с распространенными формами меланомы. С вхождения ИПИ в клиническую практику началась новая эра онкоиммунологии в лечении злокачественных заболеваний.

С 2010 г. активно изучается эффективность и профиль иммуноопосредованных нежелательных явлений ИПИ. Ипилимумаб первым продемонстрировал увеличение общей выживаемости у небольшой группы больных диссеминированной меланомой, которая и после 3-летнего периода наблюдения сохраняется на уровне приблизительно 20-25% без заметной дальнейшей тенденции к снижению продолжительности жизни пациентов (Sherrill B. et al., 2013; Weber J.S. et al., 2013). Это дает надежду на возможное излечение данной категории больных.

Механизм действия ИПИ обуславливает его уникальный иммуноопосредованный спектр токсичности. Иммуноопосредованные нежелательные явления (иоНЯ) 3-4 ст. тяжести могут иметь жизнеугрожающий характер, но в целом профиль токсичности изучен и имеет приемлемый спектр (Bertrand A. et al., 2015; Davies M. et al., 2017).

Отличительной особенностью ИПИ по сравнению с более новыми и эффективными препаратами из группы ингибиторов PD-1 (programmed cell death protein 1) является его фиксированный курс лечения не более 4 введений, что также определяет его фармакоэкономические преимущества.

Вместе с тем, нерешенной задачей клинической онкоиммунологии остается поиск предиктивных и прогностических факторов с целью индивидуализации показаний к проведению терапии ИПИ. Для определения предрасполагающих к увеличению эффекта от иммунотерапии ИПИ факторов необходимо более глубокое изучение иммунологических процессов, протекающих на фоне лечения. Несомненно, в эпоху точной медицины понимание механизмов, благодаря которым пациенты резистентны или получают недостаточный эффект на фоне терапии ингибиторами контрольных точек, а также страдают от тяжелой формы

иммуноопосредованной токсичности, имеет первостепенное значение для персонализированного определения категории больных, наилучшим образом соответствующих этому варианту лечения.

Разработанность темы исследования

Начиная с 1908 г., когда Р. Ehrlich впервые предположил, что иммунная система способна подавлять канцерогенез, и до настоящего времени продолжается изучение внутренних механизмов подавления опухолевого роста, обеспечивающих «иммунологический надзор над раком».

Экспериментальные исследования, которые проводились J.F. Brunet, P.S. Linsley et al. с 1987 г., показали высокую значимость антигена цитотоксических Т-лимфоцитов 4 класса (CTLA-4) в качестве мишени для иммунотерапии. Ключевым событием, послужившим толчком к развитию исследований в области иммуноонкологии, стало открытие J. Allison в 1995 г. активирующего влияния на развитие Т-клеточного ответа блокады рецептора CTLA-4.

С момента внедрения ИПИ в клиническую практику в 2011 г. работы по поиску прогностических и предиктивных факторов и биомаркеров велись непрерывно: J.D. Wolchok (2017), J.S. Weber (2017), С. Hua (2016), S.K. Quirk (2015), D.M. Pardoll (2012), S. Kelderman (2014) и др.

В настоящее время интерес вызывает изучение на фоне терапии ингибиторами контрольных точек иммунного статуса онкологических больных и динамического изменения субпопуляций иммунокомпетентных клеток. В этот период существенный вклад в развитие этой темы внесли А. Martens (2016), А.А. Tarhini (2014), К. Wistuba-Hamprecht (2017) и другие. В Научном отделе онкоиммунологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова под руководством д.м.н. И.А. Балдуевой уже более 20 лет активно изучается иммунологический профиль больных меланомой на фоне различных видов иммунотерапии.

Цель исследования

Улучшение результатов лечения больных диссеминированной меланомой.

Задачи исследования

1. Оценить клиническую эффективность анти-CTLA-4 иммунотерапии ипилимумабом у больных диссеминированной меланомой во 2-й и последующих линиях противоопухолевого лечения.
2. Изучить токсичность иммунотерапии ипилимумабом у больных диссеминированной меланомой.
3. Оценить существующие алгоритмы диагностики и лечения иммуноопосредованных нежелательных явлений у этой категории пациентов.

4. Провести анализ иммунологических показателей периферической крови у больных диссеминированной меланомой, получавших ипилимумаб.
5. Изучить прогностические факторы иммунотерапии ипилимумабом у больных диссеминированной меланомой.

Научная новизна в диссертационной работе

- Изучены эффективность и токсичность анти-CTLA-4 терапии ипилимумабом на популяции больных диссеминированной меланомой.
- Выявлена связь динамики изменения иммунологических показателей до и после терапии ипилимумабом с увеличением продолжительности жизни у больных диссеминированной меланомой по результатам анализа 21 субпопуляции иммунокомпетентных клеток периферической крови.
- Комплексный кластерный анализ динамики показателей иммунного статуса выявил разнонаправленную динамику субпопуляционного состава иммунокомпетентных клеток у больных диссеминированной меланомой на фоне терапии ипилимумабом.
- Многофакторный регрессионный анализ Кокса позволил выделить независимые прогностические факторы, ассоциированные с иммунологическим ответом на терапию ипилимумабом у этой категории больных.
- Полученные результаты позволяют утверждать о важности планирования рандомизированных проспективных клинических исследований с целью подтверждения клинического значения исследованных общеклинических факторов и иммунологических биомаркеров терапии ипилимумабом у больных диссеминированной меланомой.

Научная и практическая значимость работы

1. Доказана практическая целесообразность применения анти-CTLA-4 терапии ипилимумабом у больных диссеминированной меланомой во 2-й и последующих линиях противоопухолевого лечения.
2. Целесообразно исследование иммунологических показателей периферической крови у больных диссеминированной меланомой на фоне терапии ипилимумабом (двойных положительных CD4+CD8+ Т-лимфоцитов) в качестве прогностических маркеров.
3. Разработаны принципы, алгоритмы диагностики и лечения иммуноопосредованных нежелательных явлений, которые внедрены в повседневную клиническую практику с целью оптимизации лекарственного лечения пациентов, получающих иммуноонкологические препараты. Для более детального разбора этих алгоритмов коллективом авторов разработано учебное пособие: «Алгоритмы диагностики и лечения иммуноопосредованных нежелательных явлений».

Основные положения, выносимые на защиту

1. Анти-CTLA-4 иммунотерапия препаратом ипилимумаб эффективна во 2-й и последующих линиях лекарственной терапии больных диссеминированной меланомой.
2. Терапия ипилимумабом обладает приемлемым и изученным спектром токсичности у пациентов с диссеминированной меланомой. Пол, возраст, индекс массы тела не являлись прогностическими факторами развития токсичности ипилимумаба ($p > 0,05$).
3. Общепринятые алгоритмы диагностики и лечения иммуноопосредованных нежелательных явлений применялись при развитии иммуноопосредованной токсичности и оказались эффективными во всех случаях своевременного обращения пациентов, не повлияв на показатели общей выживаемости ($p = 0,886$).
4. Увеличение 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 ассоциировались с более низкими показателями общей выживаемости у больных диссеминированной меланомой на фоне терапии ипилимумабом.
5. При проведении многофакторного анализа системная терапия глюкокортикостероидами на момент начала лечения ипилимумабом, низкий уровень лактатдегидрогеназы и увеличение относительной разницы двойных положительных CD4+CD8+ Т-лимфоцитов статистически значимо влияли на показатели общей выживаемости больных диссеминированной меланомой, получавших ипилимумаб ($p < 0,05$).

Степень достоверности и апробации результатов

Основные положения диссертации представлены на VI Международном Молодежном Медицинском Конгрессе «Санкт-Петербургские научные чтения – 2015» (Санкт-Петербург, 2-4 декабря 2015 г.); V Всероссийском конкурсе научных работ молодых ученых (Санкт-Петербург, 25 марта 2015 г.); Научно-практической школе «Меланома кожи: современная диагностика и лечение» (Санкт-Петербург, 22-23 сентября 2016 г.); Научно-практической школе «Современная лекарственная терапия меланомы кожи» (Санкт-Петербург, 15 мая 2017 г.); Научно-практическом семинаре «Актуальные вопросы иммунотерапии солидных опухолей» (Санкт-Петербург, 22 сентября 2017 г.); Научно-практической школе SPOT-Science and Practice in Oncology Training (Санкт-Петербург, 04 декабря 2017 г.); Заседании Общества онкологов Санкт-Петербурга № 516 «Эволюция лекарственной терапии: от гормонотерапии до онкоиммунологии» (Санкт-Петербург, 16 декабря 2017 г.); VII Международном Молодежном Медицинском Конгрессе «Санкт-Петербургские научные чтения – 2017» (Санкт-Петербург, 6-8 декабря 2017 г.); Научно-практической конференции «Комбинированное лечение

меланомы кожи: современный взгляд» (Санкт-Петербург, 26-27 апреля 2018 г.); Научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы ранней диагностики и лечения опухолей кожи» (Санкт-Петербург, 14 мая 2018 г.); VI Петербургском онкологическом Форуме «Белые ночи – 2018» (Санкт-Петербург, 7 июля 2018 г.); Научно-практической конференции «Актуальные вопросы иммунотерапии солидных опухолей» (Санкт-Петербург, 21-22 сентября 2018 г.); Научно-практической школе SPOT-Science and Practice in Oncology Training (Санкт-Петербург, 05 февраля 2019 г.); 4-ой ежегодной международной онлайн конференции PRISM в рамках конгресса «Меланома и опухоли кожи» Ассоциации специалистов по проблемам меланомы (Москва, 17.05.2019 г.); V Петербургском онкологическом Форуме «Белые ночи – 2019» (Санкт-Петербург, 22 июня 2019 г.).

По результатам диссертации опубликовано 12 печатных работ соискателя, в том числе 6 статей – в журналах, рекомендованных ВАК МОН РФ для соискателей ученой степени кандидата медицинских наук.

Личный вклад автора

Автор лично принимала участие в определении лечебной тактики, объема обследования, иммунологических исследованиях, коррекции осложнений лечения и дальнейшем наблюдении за больными диссеминированной меланомой, получавшим анти-CTLA-4 иммунотерапию ипилимумабом в ФГБУ «НМИЦ 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.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационная работа «Клинико-иммунологические аспекты анти-CTLA-4 терапии диссеминированной меланомы», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, соответствует специальностям 14.01.12 – онкология, согласно Пунктам 2 и 6; 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология, в области фундаментальных исследований, посвященных изучению строения, функционирования иммунной системы и механизмов иммунной защиты.

Объем и структура диссертации

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.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

В исследование всего были включены 95 больных диссеминированной меланомой, с признаками прогрессирования опухолевого процесса после как минимум 1-й линии лечебной системной лекарственной терапии, получавших лечение ипилимумабом в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова с сентября 2012 г. по март 2016 г. Характеристика пациентов, включенных в исследование, приведена в таблице 1.

Таблица 1 – Характеристика пациентов, включенных в исследование

Характеристика	Абс. число	%
Всего больных	95	100
Меланома кожи	86	90,53
Меланома без первично выявленного очага	4	4,21
Увеальная меланома	3	3,16
Меланома слизистых	2	2,11
Пол:		
Мужской	51	53,68
Женский	44	46,32
Средний возраст	53 года	
Диапазон	18-77 лет	
Линия лечения:		
1	7	8,42
2	58	61,05
3	18	18,95
4	9	9,47
5	2	2,11
6	1	1,05
Линия иммунотерапии:		
1	45	47,37
2	33	34,74
3	11	11,58
4-7	6	6,32
Стадия заболевания:		
ПС	1	1,05
M1a	10	10,53
M1b	12	12,63
M1c	72	75,79

Продолжение таблицы 1

Характеристика	Абс. число	%
Мутация BRAF		
Есть	43	45,26
Нет	27	28,42
Не определялась	25	26,32
ECOG		
0	60	63,16
1	30	31,58
2	5	5,26
3	0	0

У 56 больных (58,9%) отмечалось повышение уровня лактатдегидрогеназы (ЛДГ) выше референсных значений до начала и в период терапии ИПИ, из них у 24 (25,2%) пациентов повышение уровня ЛДГ было зафиксировано в 2 раза выше верхней границы нормы (ВГН).

Из 95 больных, включенных в исследование, молекулярно-генетическое тестирование на наличие мутации в гене BRAF проведено у 70 пациентов (73,6%), у 25 больных (26,3%) анализ не проведен. В нашем исследовании у 45,3% больных определена мутация BRAF, мутация NRAS выявлена у 4 пациентов. Пациентов с мутацией C-Kit не было выявлено.

В рамках исследования терапия ИПИ проводилась во 2-й линии системного противоопухолевого лечения. Все больные ранее получили от 1 до 6 линий лекарственной терапии (химиотерапия, таргетная терапия, иммунотерапия). Линии иммунотерапии включают и ранее проведенную адъювантную иммунотерапию, и лечебные иммунологические режимы.

На рисунке 1 отображена методика лечения ИПИ в рамках исследования. Лечение продолжали до достижения 4 циклов терапии, появления достоверных признаков прогрессирования процесса (в сочетании с симптоматическим ухудшением состояния больного) или непереносимой токсичности лечения.

У 95 больных проведено 315 введений ИПИ в рамках индукционного лечения (в среднем – 3,3): 58 больных (61,1%) получили 4 введения препарата, 16 (16,8%) – 3 введения, 14 (14,7%) – 2 введения и по 1 введению у 7 пациентов (7,4%).

Для оценки клинической эффективности иммунотерапии ИПИ использовали критерии RECIST 1.1. Оценка общей выживаемости (ОВ) проводилась от начала терапии до смерти больного по любой причине. Под объективным ответом (ОО) понимали полный или частичный регресс, под клиническим эффектом (КЭ) понимали полный регресс, частичный регресс и стабилизацию опухолевого процесса, оцененные по системе RECIST 1.1.

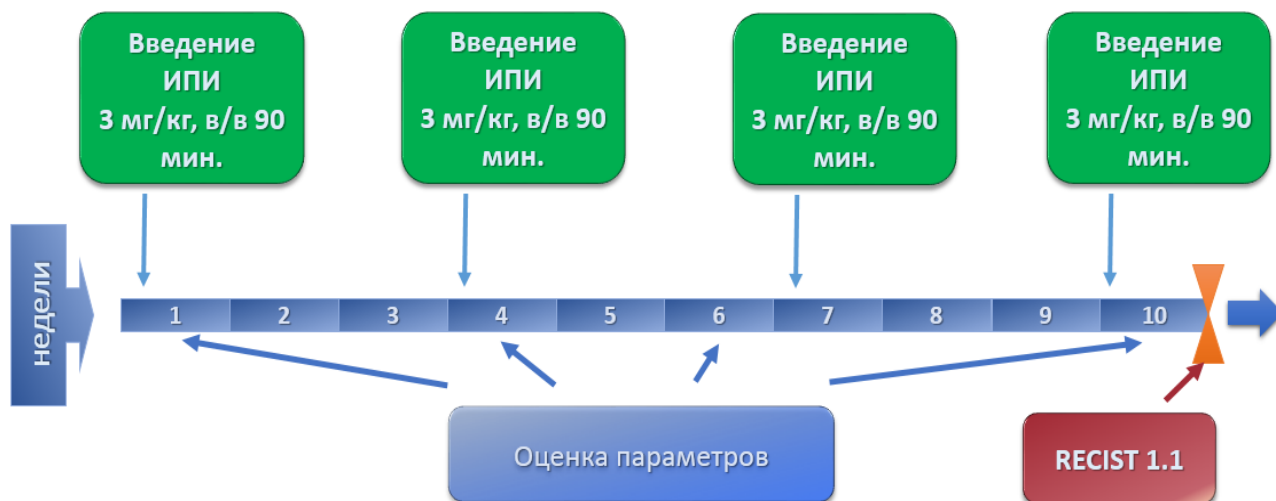


Рисунок 1 – Методика лечения ипилимумабом в рамках исследования.

При наличии признаков прогрессирования заболевания и в случае отсутствия при этом клинических признаков ухудшения состояния, проводилась повторная оценка эффективности через 1 мес.

Оценка нежелательных явлений проводилась по шкале токсичности СТСАЕ v.4.03.

Перед каждым введением ИПИ, при первой рентгенологической оценке эффекта на 12 неделе от начала лечения и в период динамического наблюдения за пациентом при достижении объективного ответа (1 раз в 3 мес.) проводилась оценка клинического анализа крови с подсчетом количества тромбоцитов и лейкоцитарной 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), гормонов щитовидной железы (ТТГ, свТ4), общего анализа мочи, иммунологического обследования в объеме 21 показателя.

Оценка эффективности и токсичности терапии ИПИ, а также анализ иммунологических показателей проведены у всех включенных в исследование пациентов. Выполнен не прямой сравнительный анализ эффекта и токсичности иммунотерапии ИПИ с результатами регистрационного исследования препарата ИПИ F.S. Nodi et al. (2010). Определено влияние пола, возраста, и индекса массы тела (ИМТ) на частоту возникновения иоНЯ 3-4 ст. тяжести.

Оценка содержания субпопуляций иммунокомпетентных клеток в свежих образцах периферической крови больных проводилась методом проточной цитофлуориметрии на цитометре BD FACS Canto™ II. Фенотипы определяемых субпопуляций иммунологических показателей представлены в таблица 2.

Таблица 2 – Основные субпопуляции иммунокомпетентных клеток и их фенотип

Номер	Показатель	Фенотип
1	Т-лимфоциты	CD3+CD19-
2	В-лимфоциты	CD3-CD19+
3	Т-хелперы	CD3+CD4+
4	Активированные Т-хелперы	CD3+CD4+CD25+
5	Активированные CD38+ Т-хелперы	CD3+CD38+CD4+
6	Цитотоксические Т-лимфоциты	CD3+CD8+
7	Активированные CD38+ цитотоксические Т-лимфоциты	CD3+CD38+CD8+
8	Двойные положительные CD4+CD8+ Т-лимфоциты	CD3+CD4+CD8+
9	НК-клетки	CD3-CD16+CD56+
10	Активированные NKG2D+ НК-клетки	CD3+CD16+CD56+NKG2D+
11	НКТ-клетки, НКТ-подобные лимфоциты, $\gamma\delta$ -Т-клетки	CD3+CD16+CD56+
12	Т-регуляторные лимфоциты	CD4+CD25 ^{bright} FoxP3+
13	Т-регуляторные лимфоциты	CD4+CD25 ^{bright} CD127+
14	Иммунорегуляторный индекс	CD4+/CD8+
15	Наивные Т-клетки	CD3+CD45RA+CD62L+
16	Центральные Т-клетки памяти	CD3+CD45RA-CD62L+
17	Эффекторные Т-клетки памяти	CD3+CD45RA-CD62L-
18	CD1d+ лимфоциты	CD3-CD1d+
19	CD3+CD4+CTLA4+	
20	CD3+CD27+CD62L+	
21	CD3+CD28+CD62L+	

В исследовании у 67 пациентов были изучены в качестве прогностических следующие факторы: уровень ЛДГ на момент начала лечения ИПИ, количество ранее проведенных линий иммунотерапии, факт проведения системной терапии глюкокортикостероидами (ГКС) на фоне терапии ИПИ, изменение уровня СРБ, абсолютного числа эозинофилов и лимфоцитов на фоне лечения, изменение следующих иммунологических показателей на фоне лечения: Т-лимфоциты (CD3+CD19-), В-лимфоциты (CD3-CD19+), Т-хелперы (CD3+CD4+), цитотоксические Т-лимфоциты (CD3+CD8+), двойные положительные CD4+CD8+ Т-лимфоциты (CD3+CD4+CD8+).

Данные по пациентам, включенным в исследование, хранились в базе данных Microsoft Office Access 2010. Статистическую обработку данных проводили с использованием программы R (ver. 3.5.2). Использовали основные описательные статистики, критерий Шапиро-Уилка, точный тест Фишера (в случае дихотомических переменных) и рандомизационный критерий Монте-Карло, t-критерий Стьюдента, анализ равенства дисперсий посредством F-

критерия, проводился иерархический кластерный анализ (в качестве меры близости было выбрано расстояние Манхэттена), результаты которого визуализировались в формате тепловой карты, построение кривых выживаемости проводили при помощи процедуры Каплана–Мейера, применяли логранговый критерий. Для оценки взаимосвязи между предикторными переменными и общей выживаемостью использовали регрессию Кокса (она же модель пропорциональных рисков Кокса). Все различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБСУЖДЕНИЕ

1. Оценка клинической эффективности анти-CTLA-4 иммунотерапии ипилимумабом у больных диссеминированной меланомой во 2-й и последующих линиях противоопухолевого лечения

Из 95 пациентов, получивших анти-CTLA-4 иммунотерапии ИПИ в рамках исследования, объективный ответ на проведенное лечение зарегистрирован у 12 больных: у 4 больных зарегистрирован полный регресс заболевания (ПР), у 8 – частичный регресс (ЧР), у 15 – стабилизация процесса (СЗ), у 62 – прогрессирование заболевания (ПЗ). По системе RECIST 1.1 частота объективного ответа составила 12,6% (4,2% – ПР, 8,4% – ЧР), у 15,8% наблюдалась СЗ. Частота клинического эффекта составила 28,4%. Минимальное время наблюдения за больными составило 36 мес., максимальное время наблюдения – 73,63 мес., медиана времени наблюдения – 10,27 мес. При анализе ВДП и ОВ цензурировано 21% и 16,8% наблюдений, соответственно. При оценке ВДП по системе RECIST 1.1 медиана составила 3,43 мес. (95% ДИ, 3,0-4,16 мес.). Медиана общей выживаемости равнялась 10,46 мес. (95% ДИ, 8,5-13,8 мес.). Доля пациентов, переживших 3-летний период составила 20%, а 6 (6,3%) пациентов после окончания терапии ИПИ более не получали системного противоопухолевого лечения ввиду сохранения клинического эффекта. На рисунках 2 и 3 представлена графическая интерпретация полученных данных.

При проведении непрямого сравнительного анализа эффекта иммунотерапии ИПИ с результатами регистрационного исследования препарата ипилимумаб F.S. Nodi et al. (2010) было отмечено при оценке частоты объективных ответов увеличение количества полных регрессов (4,2% против 1,5%), более низкий уровень стабилизации (15,8% против 18,3%) и частичных регрессов заболевания (8,4% против 9,9%). При сравнительной оценке показателей ОВ и ВДП выявлено увеличение медианы ВДП (3,43 мес.) в нашем исследовании по сравнению с регистрационными (2,86 мес.), значимых различий в медианах ОВ не отмечено (10,46% против 10,1%).

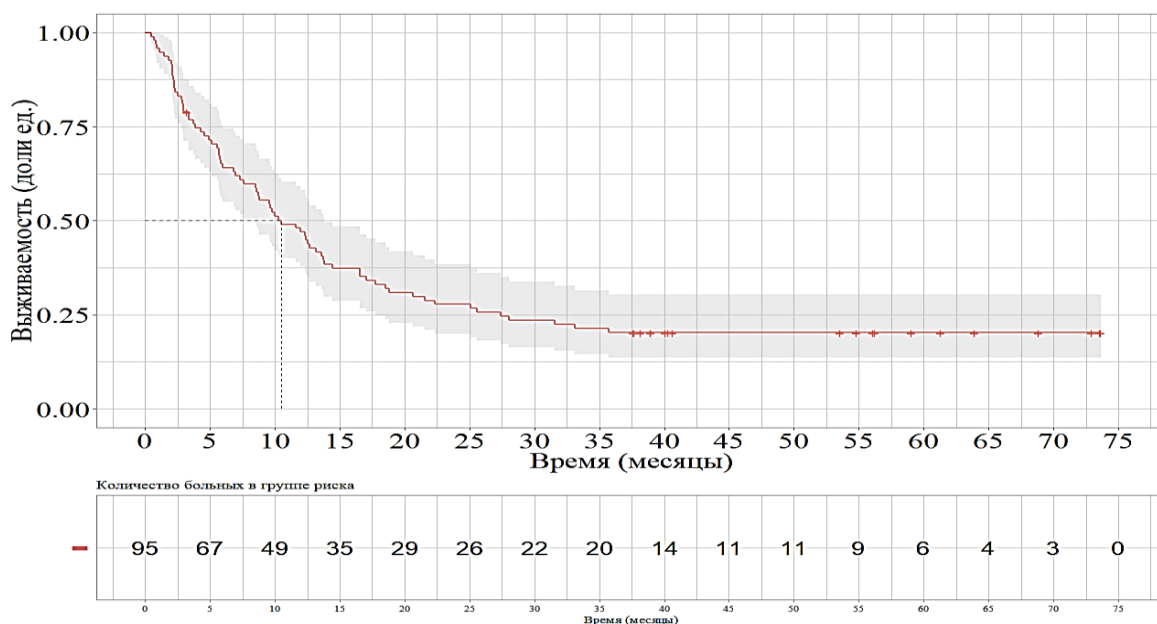


Рисунок 2 – График кривой общей выживаемости пациентов с диссеминированной меланомой, получивших анти-CTLA-4 иммунотерапию ИПИ в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России.

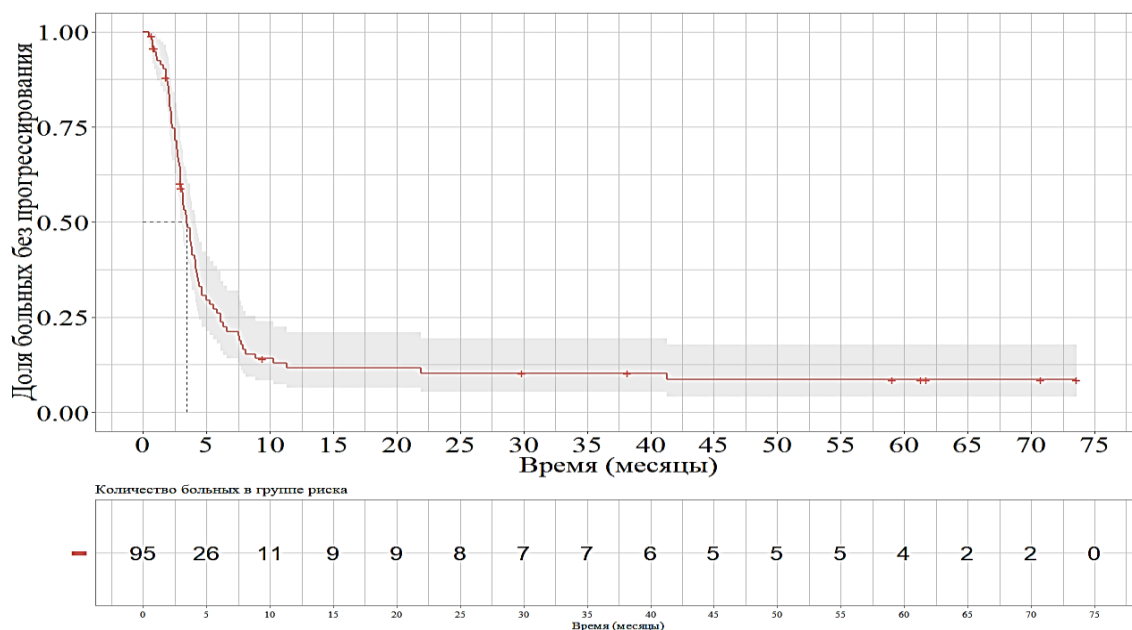


Рисунок 3 – График кривой времени до прогрессирования пациентов с диссеминированной меланомой, получивших анти-CTLA-4 иммунотерапию ИПИ в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России.

Все пациенты в регистрационном исследовании F.S. Nodi et al. (2010) получали монотерапию ИПИ в 1-й линии противоопухолевого лечения по поводу диссеминированной меланомы кожи. Доля пациентов в настоящем исследовании, получавших ИПИ в рамках

3-й и последующих линий лечения составила 31%. Группы пациентов в обоих исследованиях сбалансированы по стадированию заболевания на момент начала лечения, распределению по полу и среднему возрасту пациентов. Количество пациентов в группе сравнения с повышением уровня ЛДГ выше ВГН на момент начала лечения ИПИ была ниже, чем в нашем исследовании (39% против 59%). Основное количество пациентов в группе сравнения начали терапию ИПИ с уровнем ECOG 0 (52%) и ECOG 1 (47%). В настоящем исследовании доля пациентов с уровнем ECOG 1-2 на момент начала терапии ИПИ составила 37%.

Таким образом, анти-CTLA-4 иммунотерапия ИПИ обладает значимой клинической эффективностью в качестве 2-й и последующих линий лекарственной терапии у пациентов диссеминированной меланомой. Результаты показателей ОВ, 3-летней ОВ, медианы ВДП, полученные в нашем исследовании, соответствуют данным международных клинических исследований, включая показатели регистрационного исследования ИПИ F.S. Hodi et al. (2010).

2. Оценка токсичности иммунотерапии ипилимуабом у больных диссеминированной меланомой

У 95 пациентов диссеминированной меланомой, получавших анти-CTLA-4 иммунотерапию ИПИ, было зарегистрировано 388 случаев иоНЯ. Любой степени иоНЯ наблюдались практически у всех пациентов (97,9%). Преимущественное большинство иоНЯ были 1-2 ст. тяжести и отмечены у 66 пациентов (69,47%). Осложнения лечения иммуноопосредованного характера 3-4 ст. тяжести были зарегистрированы у 25 пациентов (26,31%).

Наиболее частыми общими иоНЯ всех ст. тяжести являлись: слабость – 28 случаев (29,47%), сыпь – 19 (20%), диарея – 17 (17,9%), болевой синдром – 14 (14,74%). По данным клинико-биохимического лабораторного обследования наиболее часто выявлялись: повышение липазы – 25 (26,32%), повышение АЛТ – 23 (24,21%), повышение креатинина – 18 (18,95%).

Доля иоНЯ 3-4 ст. тяжести от всех зарегистрированных составила 41 (10,56%). Терапия ИПИ была завершена до окончания индукционной фазы лечения у 7 пациентов по причине развития жизнеугрожающих иоНЯ 3-4 ст. тяжести: 2 случая бессимптомного повышения уровня трансаминаз (АЛТ и АСТ) 4 ст., аллергическая реакция 2 ст. у 1-го больного, 2 случая иммуноопосредованного колита 4 ст. тяжести, потребовавших специфического иммуносупрессивного лечения инфликсимабом (моноклональное антитело против фактора некроза опухоли α), 1 случай пневмонита 3 ст., 1 случай гипопизита 3 ст. тяжести. Ввиду прогрессирующей слабости 3 ст. на фоне терапии ИПИ, расцененной как иоНЯ, у 1 пациента было завершено лечение после 3-го введения препарата. В 10 случаях (10,53%) отмечено развитие отека головного мозга на фоне проведения терапии ИПИ у пациентов

с метастатическим поражением головного мозга, что потребовало проведения противоопухолевой терапии ГКС. Четверо больных (4,21%) умерли от установленных НЯ, возможно связанных с проводимой терапией: от почечной недостаточности (n=1), от тромбоэмболии легочной артерии (n=1), от отека головного мозга на фоне прогрессирования процесса (n=2). У восьми пациентов зарегистрирована смерть по невыясненной причине на фоне лечения. Учитывая характер заболевания и степень распространения опухолевого процесса, оценить влияние терапии ИПИ на танатогенез у этих больных не представляется возможным.

При сравнительном анализе спектра иоНЯ с данными регистрационного исследования F.S. Nodi et al. (2010) отмечено меньшее количество явлений слабости, эндокринопатий, диареи и колитов и большее количество гепатитов тяжелой степени на фоне проведения иммунотерапии ИПИ. Данные сравнительного анализа частоты возникновения иоНЯ при проведении иммунотерапии ИПИ у больных диссеминированной меланомой с результатами регистрационного исследования препарата ипилиумаб представлены в таблице 3.

Таблица 3 – Сравнительный анализ частоты возникновения иммуноопосредованных нежелательных явлений при проведении иммунотерапии ИПИ у больных диссеминированной меланомой с результатами регистрационного исследования препарата ипилиумаб F.S. Nodi et al. (2010)

Нежелательное явление	F.S. Nodi et al., 2010				НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, 2019			
	n=137				n=95			
	1-2 ст., %		3-4 ст., %		1-2 ст., %		3-4 ст., %	
Слабость/астения	46	35,1%	9	6,9%	28	29,4%	6	6,3%
Диарея	24	18,3%	6	4,6%	14	14,7%	3	3,1%
Колит	3	2,3%	7	5,3%	1	1,05%	2	1,9%
Сыпь	24	18,3%	1	0,8%	13	13,6%	6	6,31%
Эндокринные нарушения	7	5,3%	3	2,3%	4	4,2%	0	0,0%
Пневмонит	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	1	1,05%
Повышение АЛТ и АСТ	3	2,3%	0	0,0%	27	28,4%	9	9,4%
Гепатит	1	0,8%	0	0,0%	0	0,0%	2	2,1%

2.1 Оценка влияния пола, возраста, и индекса массы тела на частоту возникновения иммуноопосредованных нежелательных явлений 3-4 степени тяжести на фоне анти-CTLA-4 иммунотерапии ипилимумабом у больных диссеминированной меланомой кожи

В исследовании рассматривались пол, возраст, категории ИМТ в качестве потенциальных маркеров развития иоНЯ 3-4 ст. тяжести у 91 больного диссеминированной меланомой, получавших терапию ИПИ. Из анализа были исключены пациенты с летальным исходом и 5 ст. иоНЯ ввиду недоказанности связи танатогенеза с проводимым лечением у данных больных.

При оценке влияния пола на частоту развития иоНЯ 3-4 ст. тяжести пациенты были распределены в группы в зависимости от наличия или отсутствия данной степени осложнений по половому признаку. За индукционный период лечения у 12 мужчин и 13 женщин отмечено развитие иоНЯ 3-4 ст. тяжести, у 37 мужчин и 29 женщин иммунологических осложнений лечения ИПИ 3-4 ст. не было зарегистрировано. Распределение по группам пациентов, включенных в исследование влияния пола на частоту возникновения иоНЯ 3-4 ст. тяжести на фоне терапии ИПИ, отображено на рисунке 4.

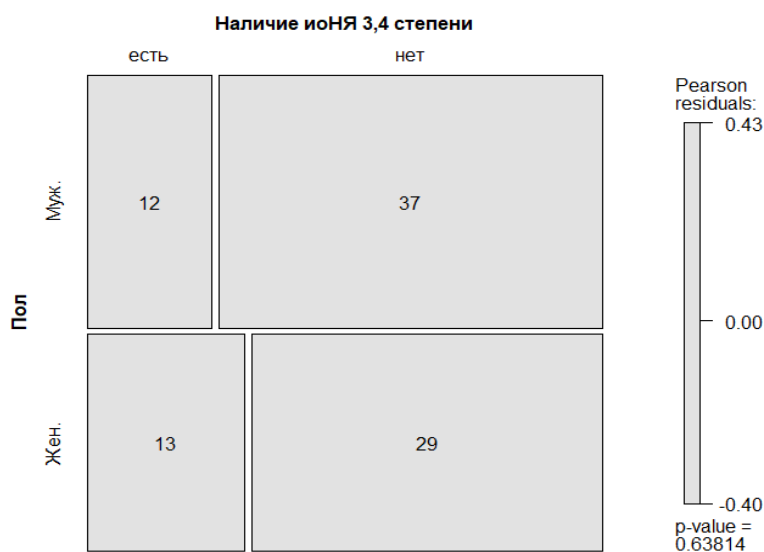


Рисунок 4 – Мозаичная диаграмма для пола и наличия иоНЯ 3-4 степени тяжести.

При анализе данных не было выявлено влияния пола на частоту возникновения иоНЯ 3-4 ст. тяжести на фоне лечения ИПИ (точный критерий Фишера, $p=0,63$, отношение шансов 0,73, 95% ДИ 0,26-2,02).

У 89 из 95 пациентов, получавших ИПИ, проведен анализ влияния возраста на риск развития иоНЯ 3-4 ст. тяжести. В группе пациентов ($n=24$) с наличием иоНЯ 3-4 ст. тяжести средний возраст составил 55,2 лет, у пациентов без осложнений лечения тяжелой степени – 51,1 год. Статистически значимого влияния возраста на риск развития иоНЯ не было выявлено

($t_{(89)}=1,33$, $p=0,19$). Ящичковые диаграммы возраста пациентов по наличию или отсутствию иоНЯ 3-4 ст. тяжести изображены на рисунке 5.

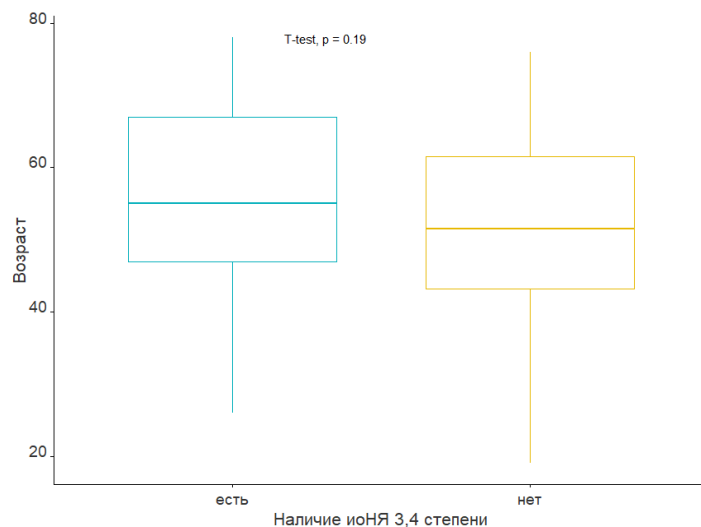


Рисунок 5 – Ящичковые диаграммы возраста пациентов по наличию или отсутствию иоНЯ 3-4 степени.

В качестве возможного прогностического фактора развития иммуноопосредованной токсичности ИПИ 3-4 ст. тяжести у 64 пациентов рассматривался ИМТ. Пациенты были распределены в группы с наличием ($n=16$) и отсутствием иоНЯ 3-4 ст. тяжести ($n=48$) в зависимости от категорий ИМТ: дефицит веса, нормальный вес, избыточный вес, ожирение. По результатам анализа не выявлено влияния ИМТ на частоту возникновения иоНЯ 3-4 ст. тяжести на фоне лечения ИПИ (рандомизационный критерий Монте-Карло, $p=0,80$). Характеристика групп пациентов для оценки влияния ИМТ на появление иоНЯ 3-4 ст. тяжести представлена на рисунке 6.



Рисунок 6 – Мозаичная диаграмма для групп ИМТ и наличия иоНЯ 3-4 степени.

Таким образом, по результатам нашего исследования анти-CTLA-4 иммунотерапии ИПИ обладает приемлемым и изученным спектром токсичности у пациентов с диссеминированной меланомой. ИоНЯ наблюдались практически у всех пациентов (97,9%), однако у большинства (69,47%) соответствовали 1-2 ст. тяжести.

В нашем исследовании не выявлено влияния пола, возраста и индекса массы тела на риск развития иоНЯ 3-4 ст. тяжести ($p > 0,05$).

3. Применение алгоритмов диагностики и лечения иммуноопосредованных нежелательных явлений современной иммунотерапии у больных диссеминированной меланомой, получавших анти-CTLA-4 иммунотерапию ипилимумабом

За время проведения исследования у 7 (7,36%) пациентов потребовалось стационарное лечение иоНЯ 3-4 ст. тяжести ввиду их жизнеугрожающего характера, но летальных исходов по данным эпизодам зарегистрировано не было. У всех пациентов в нашем исследовании иоНЯ 3-4 ст., были успешно купированы при помощи применения международных алгоритмов лечения иоНЯ. В процессе клинической апробации международных рекомендаций по лечению иоНЯ нами были сформулированы основные принципы данного вида терапии, конкретизированы алгоритмы диагностики, описана поэтапная модель купирования различных видов иоНЯ.

При лечении развившегося иоНЯ необходимо придерживаться нескольких общих принципов.

1. Ступенчатая терапия. Начальная ступень выбирается исходя из тяжести развившегося иоНЯ, переход на более высокие ступени осуществляется при неэффективности проводимой терапии. Понижение терапии на более низкую ступень не осуществляется.

Иммуноопосредованные осложнения лечения 1 и 2 ст. тяжести, как правило (за исключением иммуноопосредованных пневмонитов), не требуют прекращения иммунотерапии и применения системных ГКС. В случае отсутствия улучшения в течение 7-10 дней на фоне проводимой симптоматической терапии осложнений 2 ст. целесообразно назначение преднизолона в дозе 1 мг/кг массы тела пациента до купирования иоНЯ или уменьшения степени их тяжести до легкой. При выраженной ст. тяжести осложнений терапия иммуноонкологическими препаратами приостанавливается или прекращается, назначается лечение высокими дозами преднизолона (1-2 мг/кг массы тела пациента).

2. Во время лечения иоНЯ могут использоваться любые ГКС в эквивалентных преднизолону дозах.

3. Для отдельных, наиболее частых, иоНЯ, разработаны детализированные алгоритмы, отдавать предпочтение которым следует при лечении соответствующих иоНЯ.

4. Дозы ингибиторов контрольных точек не редуцируются в зависимости от развития иоНЯ. Терапия либо продолжается в прежних дозах, либо полностью отменяется.

5. Обязательно проводятся противоязвенная терапия, коррекция электролитного состава крови с целью профилактики осложнений системного применения ГКС.

6. Длительная терапия ГКС, проводимая для купирования иоНЯ, может приводить к появлению нежелательных ятрогенных осложнений (в частности, стероидного диабета), требующих коррекции и наблюдения эндокринолога.

7. Перед началом системной терапии ГКС необходимо исключить инфекционную этиологию осложнений.

8. При 3-4 ст. тяжести иоНЯ и длительной (более 3 нед.) терапии ГКС целесообразно назначение противомикробных препаратов для профилактики оппортунистических инфекций.

9. При выраженной ст. тяжести аутоиммунных осложнений при неэффективности терапии ГКС в высоких дозах в течение 3-5 дней и при условии исключения перфорации кишечника, перитонита, внутреннего кровотечения и активного инфекционного процесса, необходимо проведение терапии иммунодепрессантами (инфликсимаб, микофенолата мофетил).

10. Пациенты, получающие ГКС внутривенно, могут быть переведены на пероральный прием в эквивалентной дозе в начале периода постепенной отмены препарата или после достижения стойкого клинического улучшения.

11. Во время перерыва в лечении из-за иоНЯ возобновление терапии возможно только после купирования иоНЯ до 1 ст. или полного разрешения иоНЯ. При возобновлении иммунотерапии на фоне лечения системными ГКС доза последних к моменту начала терапии должна составлять не более 10 мг/сут (эквивалентно преднизолону). Увеличивать скорость снижения дозы ГКС для более быстрого начала терапии недопустимо.

В настоящем исследовании статистически значимых различий риска смерти между группами пациентов, у которых применялись алгоритмы купирования иоНЯ с применением ГКС, по сравнению с больными, не получавшими ГКС на фоне терапии ИПИ, не было выявлено ($p=0,8861$). Это означает, что в данном исследовании применение терапии ГКС для купирования иоНЯ тяжелой ст. не снижало показатели ОВ.

Разработаны принципы, алгоритмы диагностики и лечения иоНЯ, которые внедрены в повседневную клиническую практику с целью оптимизации лекарственного лечения пациентов, получающих иммуноонкологические препараты. Для более детального разбора этих алгоритмов коллективом авторов разработано учебное пособие: «Алгоритмы диагностики и лечения иммуноопосредованных нежелательных явлений».

4. Анализ иммунологических показателей периферической крови у больных диссеминированной меланомой, получавших ипилимумаб

В рамках настоящего исследования была оценена 21 популяция лимфоцитов периферической крови у 67 больных диссеминированной меланомой на фоне лечения ИПИ. Важным аспектом исследования являлся факт использования свежих образцов периферической крови, так как это может повышать точность анализа. Проводилась оценка относительной разницы измерений иммунологических показателей перед началом лечения ИПИ и максимально приближенного теста к рентгенологической оценке эффекта. Рассматриваемые популяции иммунокомпетентных клеток представлены в таблице 2. Графический анализ предусматривал разделение динамического изменения основных популяций лимфоцитов периферической крови по уровню продолжительности жизни больных метастатической меланомой, получавших лечение ИПИ.

Анализ субпопуляций иммунокомпетентных клеток периферической крови у больных диссеминированной меланомой до и после терапии ИПИ позволил выделить группы пациентов с более низкими показателями ОБ при увеличении значений двойных положительных CD4+CD8+ Т-лимфоцитов более чем на 100%, NK-клеток выше референсных значений, увеличении показателя активированных NK-клеток (CD3-CD16+CD56+NKG2D+) более чем на 50% по сравнению с исходными значениями. Графический анализ двойных положительных CD4+CD8+ Т-лимфоцитов, NK-клеток, активированных NK-клеток (CD3-CD16+CD56+NKG2D+) представлен на рисунках 7-9. Шкалы на вертикальных осях правых графиков на указанных рисунках преобразованы с помощью гиперболического арксинуса.

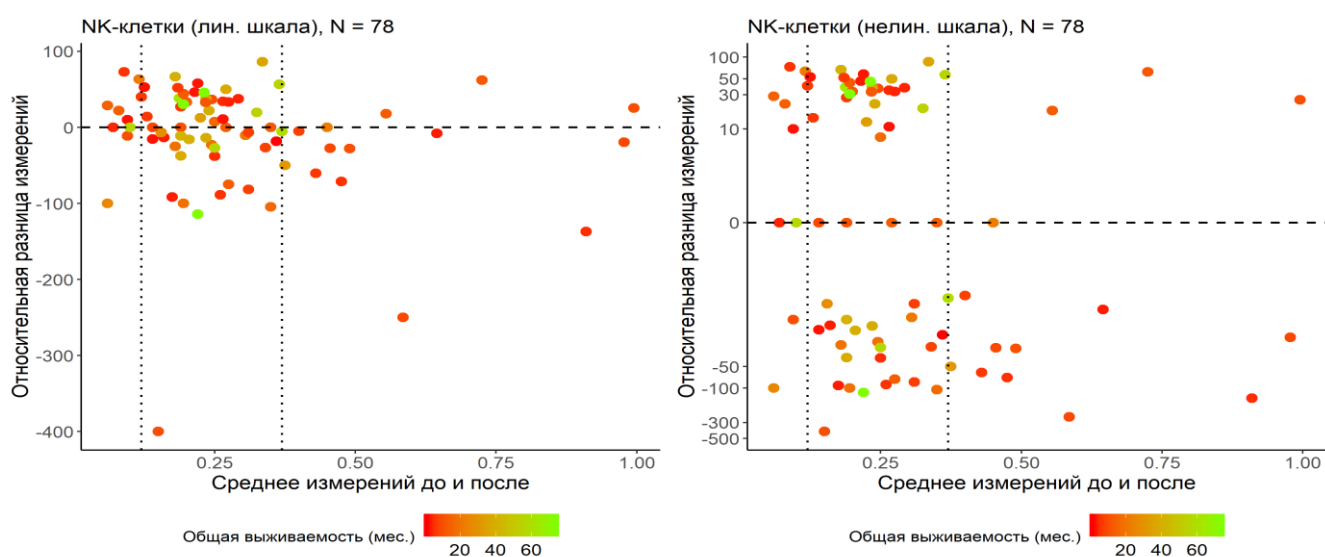


Рисунок 7 – Диаграмма рассеяния относительной разницы значений NK-клеток (CD3-CD16+CD56+) периферической крови с указанием общей выживаемости у больных диссеминированной меланомой, получавших ипилимумаб.

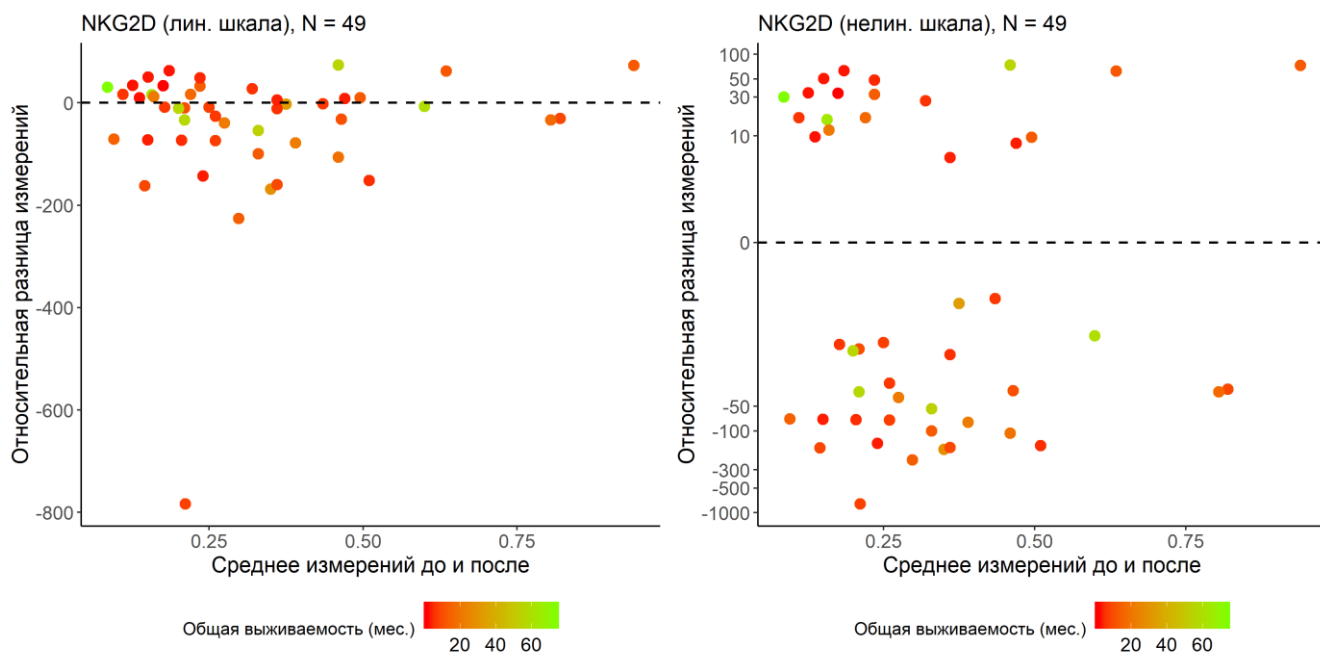


Рисунок 8 – Диаграмма рассеяния динамики показателей активированных НК-клеток (CD3-CD16+CD56+NKG2D+) периферической крови на фоне терапии ипилимумабом с указанием общей выживаемости у больных диссеминированной меланомой.

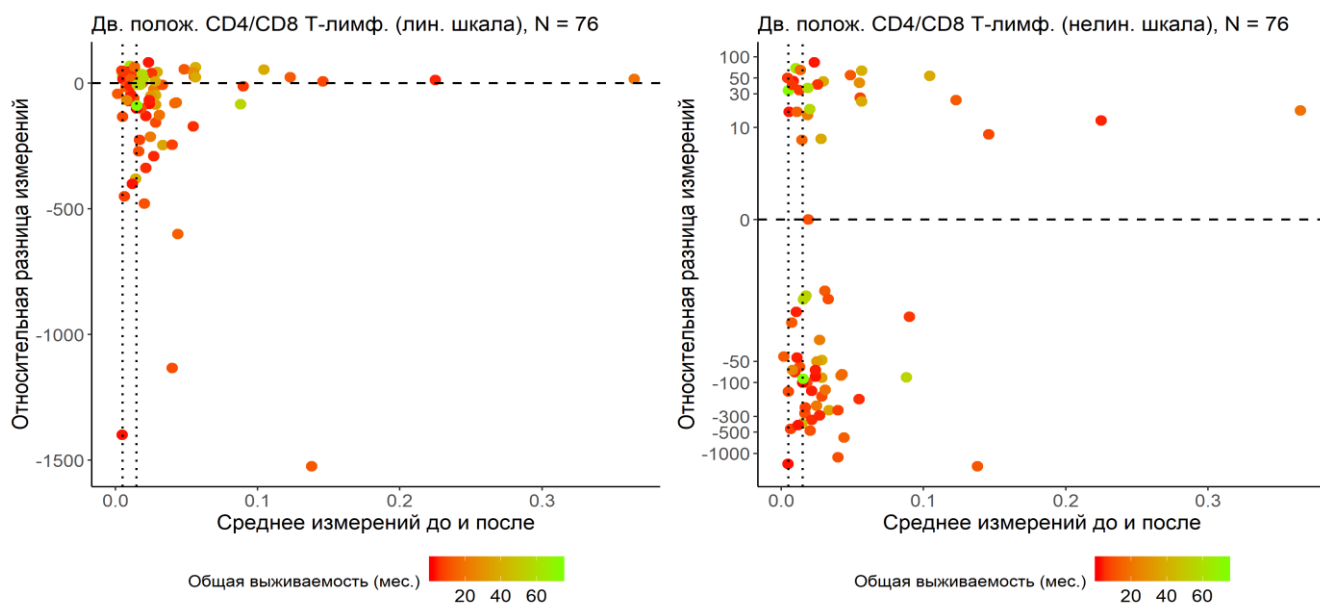


Рисунок 9 – Диаграмма рассеяния относительной разницы субпопуляции двойных положительных CD4+CD8+ Т-лимфоцитов (CD3+CD4+CD8+) периферической крови на фоне терапии ипилимумабом с указанием общей выживаемости у больных диссеминированной меланомой.

При дальнейшем графическом анализе отмечено гиперповышение различных показателей на 500% и более от исходного уровня у некоторых больных меланомой на фоне лечения ИПИ.

Анализ каждого отдельного показателя иммунного статуса выявил один или несколько подобных эпизодов, а при изучении всей серии иммунологических тестов и идентификации пациентов была отмечена тенденция к появлению отдельной группы больных со значительным повышением в динамике от начала терапии ИПИ большинства субпопуляций лимфоцитов. Общее количество пациентов в исследовании с подобными изменениями в иммунологических показателях составило не более 12 (12,6%) человек, у которых клиническая картина протекания заболевания на фоне лечения ИПИ характеризовалась низкими значениями ОВ.

Таким образом, было выдвинуто предположение, что в общей группе пациентов с единой характеристикой по основному онкологическому заболеванию могут быть выделены различные подгруппы, которые по-разному отвечают на терапию ИПИ ввиду иммунологических особенностей.

С целью попытки объединения пациентов в группы по признаку близости изменений в значениях иммунологических показателей был проведен иерархический кластерный анализ в группе из 67 больных диссеминированной меланомой, получавших ИПИ. Градиент изменения оттенка в сторону белого цвета указывает на повышение иммунологического показателя в динамике. Тепловая карта 20 показателей иммунного статуса на фоне терапии ипилимумабом у больных диссеминированной меланомой представлена на рисунке 10.

При проведении анализа не было отмечено явного выделения кластера пациентов с идентичными изменениями иммунного статуса, которые были бы сопоставимы с клинической картиной заболевания. Мы можем предположить наличие разделения больных с диссеминированной меланомой, получавших анти-CTLA-4 иммунотерапию ИПИ, на группы в зависимости от реактивности показателей иммунного профиля пациентов, но представить достоверных данных в пользу этой гипотезы невозможно ввиду малой мощности нашего исследования.

Наши наблюдения свидетельствуют о важности проведения иммунологического обследования у данной категории пациентов перед и на фоне проведения терапии ингибиторами контрольных точек для поиска достоверных биомаркеров, которые будут возможно использовать в прогностических целях и для персонализации иммунотерапии.

Для дальнейшего изучения в качестве одного из таких прогностических биомаркеров было предложено рассмотреть динамическое изменение уровня двойных положительных CD4+CD8+ Т-лимфоцитов у больных диссеминированной меланомой, получавших ИПИ.

5. Поиск прогностических факторов иммунотерапии ипилимуабом у больных диссеминированной меланомой

В нашем исследовании мы рассматривали возможность влияния на показатели общей выживаемости у 67 больных метастатической меланомой, получавших ИПИ, следующих общеклинических факторов и потенциальных биомаркеров: уровень ЛДГ на момент начала лечения ИПИ, количество ранее проведенных линий иммунотерапии, факт проведения системной терапии глюкокортикостероидами на фоне терапии ИПИ, изменение уровня СРБ, абсолютного числа эозинофилов и лимфоцитов на фоне лечения, сравнение динамики показателей Т-лимфоцитов (CD3+CD19-), В-лимфоцитов (CD3-CD19+), Т-хелперов (CD3+CD4+), цитотоксические Т-лимфоцитов (CD3+CD8+), двойных положительных CD4+CD8+ Т-лимфоцитов (CD3+CD4+CD8+) до начала лечения и максимально приближенного теста перед первой рентгенологической оценкой эффекта ИПИ.

Для оценки влияния выбранных потенциальных прогностических факторов на общую выживаемость 67 пациентов с диссеминированной меланомой, получавших ИПИ, мы применили регрессию Кокса. На основе теста отношения правдоподобия модель являлась статистически значимой ($p=0,0005$).

По результатам проверки предположений модели было принято решение исключить переменную Т-хелперы. Результаты модели без Т-хелперов представлены в таблице 4.

Из анализируемых потенциальных прогностических факторов влияние на общую выживаемость больных с диссеминированной меланомой, получавших ИПИ, оказали факт проведения системной терапии ГКС с противоопухолевой целью и в качестве противоболевой и гепатотропной терапии, уровень ЛДГ на момент начала лечения ИПИ ниже верхней границы нормы и динамика изменения показателей двойных положительных CD4+CD8+ Т-лимфоцитов ($p<0,05$).

Таблица 4 – Результаты множественного регрессионного анализа Кокса для оценки факторов риска смерти больных диссеминированной меланомой, получавших ипилимуаб

Фактор в модели	Beta	se(Beta)	exp(Beta)	Верхний ДИ 95%	Нижний ДИ 95%	p- значение
ГКС (1)	1,4140	0,4046	4,1110	1,8601	9,0835	0,0005
ГКС (2)	-0,0610	0,4258	0,9408	0,4084	2,1675	0,8861
Линия иммунотерапии (3+)	-0,2543	0,4712	0,7754	0,3079	1,9528	0,5894
С-реактивный белок	0,0000	0,0000	1,0000	1,0000	1,0000	0,0622
ЛДГ (ниже ВГН)	-1,0020	0,3516	0,3673	0,1844	0,7315	0,0044

Продолжение таблицы 4

Фактор в модели	Beta	se(Beta)	exp(Beta)	Верхний ДИ 95%	Нижний ДИ 95%	p- значение
Эозинофилы	-0,0001	0,0001	0,9999	0,9997	1,0002	0,5265
Лимфоциты	0,0047	0,0071	1,0050	0,9909	1,0187	0,5071
T-лимфоциты	0,0030	0,0033	1,0030	0,9965	1,0095	0,3676
B-лимфоциты	-0,0014	0,0015	0,9986	0,9957	1,0015	0,3399
Цитотоксические лимфоциты	-0,0029	0,0027	0,9971	0,9919	1,0024	0,2833
Дв. полож. CD4+CD8+ T-лимфоциты	-0,0019	0,0008	0,9981	0,9965	0,9996	0,0117
Примечание – Beta – коэффициент в регрессионной модели Кокса при соответствующем факторе; Exp(Beta) – экспонента Beta или отношение рисков. Допускает следующую интерпретацию: при увеличении значения исследуемого фактора на 1 единицу измерения риск более раннего наступления исхода увеличивается в Exp(B); границы 95% ДИ отражают, в каких пределах с вероятностью 95% находится значение этого коэффициента для популяции, из которой была сформирована изучаемая выборка; ГКС(1) – проведение системной терапии глюкокортикостероидами при метастазах в головном мозге и в костях позвоночника с противоотечной целью и при проведении противоболевой и гепатотропной терапии; ГКС(2) – проведение системной терапии глюкокортикостероидами для купирования иммуноопосредованных нежелательных явлений; линия иммунотерапии (3+) – проведение до начала лечения ИПИ от 3 до 7 линий иммунотерапии; ЛДГ (ниже ВГН) – уровень ЛДГ на момент начала терапии ниже верхней границы нормы.						

Риск смерти достоверно увеличивался в 4,11 раза в группе пациентов метастатической меланомой, получавших системную терапию ГКС с противоотечной целью при наличии метастазов в головном мозге и в костях позвоночного столба или с включением ГКС в схемы при проведении противоболевой и гепатотропной терапии по сравнению с пациентами, которые за период лечения ИПИ не получали системной терапии ГКС ($p=0,0005$, 95% ДИ, 1,86-9,08). Графическое отображение анализа переменной представлено на рисунке 11.

В нашем исследовании у пациентов с уровнем ЛДГ ниже верхней границы нормы перед началом лечения ИПИ риск смерти был ниже на 63,3% по сравнению с больными, которые характеризовались изначальным повышением уровня ЛДГ выше референсных значений ($p=0,0044$, 95% ДИ, 0,18-0,73). Графическое представление анализа переменной изображено на рисунке 12.

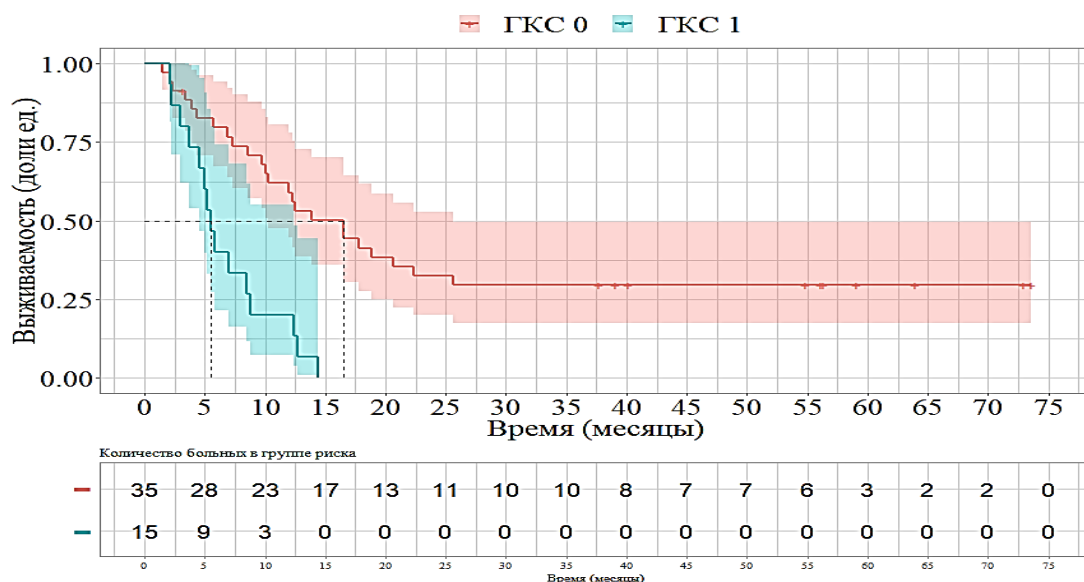


Рисунок 11 – Кривые Каплана-Мейера влияния на общую выживаемость применения ГКС с противоотечной целью на фоне терапии ипилимумабом у больных диссеминированной меланомой.

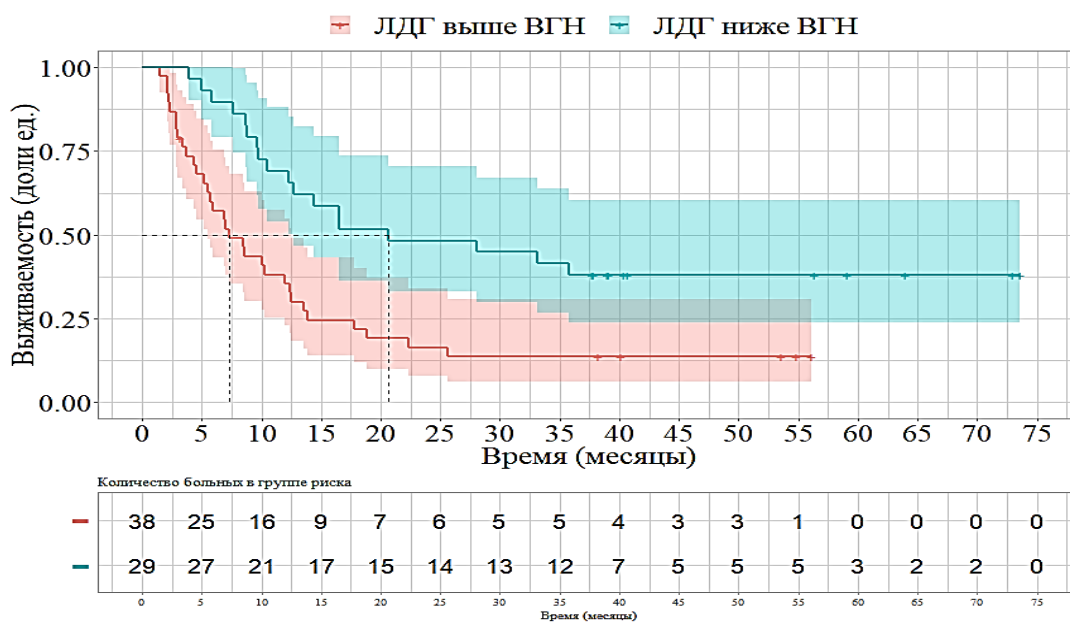


Рисунок 12 – График Каплана-Мейера влияния на общую выживаемость повышения уровня ЛДГ до начала лечения ипилимумабом у больных диссеминированной меланомой.

При увеличении относительной разницы двойных положительных CD4+CD8+ Т-лимфоцитов на единицу измерения риск смерти больных меланомой, получавших ИПИ, уменьшался на 0,2% ($p=0,0117$, 95% ДИ, 0,9965-0,9996), а при увеличении относительной разницы двойных положительных CD4+CD8+ Т-лимфоцитов на 100% риск смерти снижался на 17,3%.

Для графического отображения анализа переменной было выполнено разделение больных на 2 группы относительно медианы относительной разницы двойных положительных CD4+CD8+ Т-лимфоцитов (рисунок 13).

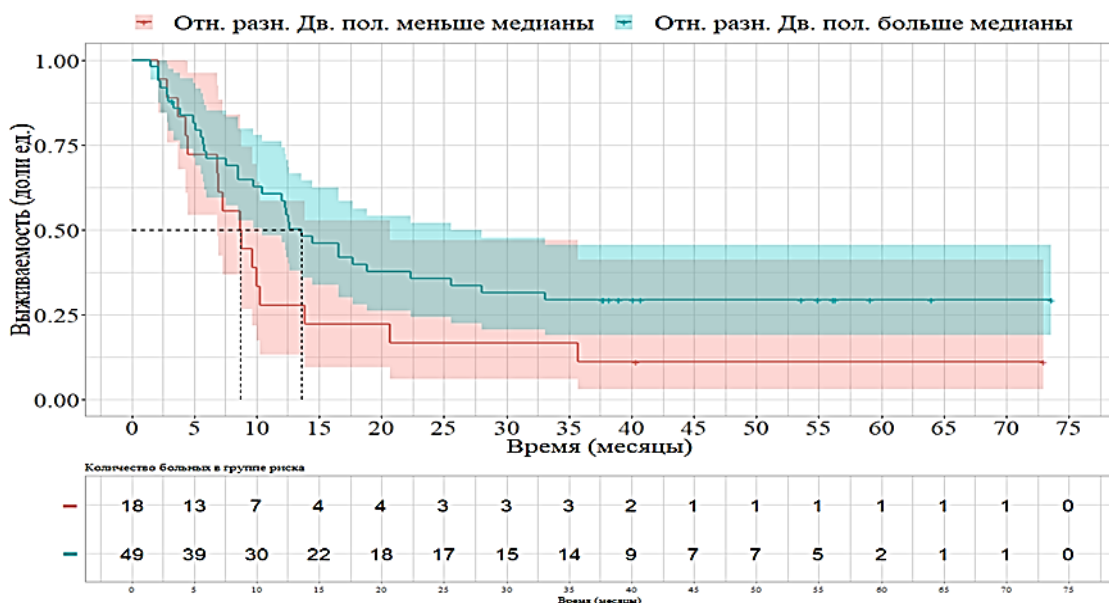


Рисунок 13 – Кривые Каплана–Мейера влияние на общую выживаемость изменения медианы относительной разницы двойных положительных CD4+CD8+ Т-лимфоцитов на фоне лечения ипилимумабом у больных диссеминированной меланомой.

Таким образом, результаты нашей работы способствовали выделению спектра прогностических факторов терапии ИПИ у больных диссеминированной меланомой, особенности характеристики которых были максимально приближены к реальной клинической практике.

ВЫВОДЫ

1. Анти-CTLA-4 иммунотерапия препаратом ипилимумаб является эффективным методом лечения больных диссеминированной меланомой во 2-й и последующих линиях терапии. Медиана времени до прогрессирования по системе RECIST 1.1 составила 3,43 мес. (95% ДИ, 3,0-4,16 мес.). Медиана общей выживаемости равнялась 10,46 мес. (95% ДИ, 8,5-13,8 мес.). Частота объективного ответа составила 12,6% (4,2% – полный регресс, 8,4% – частичный регресс), у 15,8% наблюдалась стабилизация заболевания. Доля пациентов, переживших 3-летний период составила 20%, что сопоставимо с данными международных клинических исследований.
2. Терапия ипилимумабом обладает приемлемым и изученным спектром токсичности у пациентов с диссеминированной меланомой. Иммуноопосредованные нежелательные

явления наблюдались у 97,9% пациентов, однако у большинства (69,47%) соответствовали 1-2 ст. тяжести. Влияния изучаемых прогностических факторов (пола, возраста и индекса массы тела) на риск развития иммуноопосредованных нежелательных явлений 3-4 ст. тяжести ($p>0,05$) не было выявлено.

3. В исследуемой группе пациентов стационарное лечение по поводу жизнеугрожающих иммуноопосредованных нежелательных явлений 3-4 ст. тяжести потребовалось 7 (7,36%) больным. Эффект купирования иммуноопосредованных нежелательных явлений наблюдался у всех пациентов. Применение общепринятых алгоритмов диагностики и лечения иммуноопосредованных нежелательных явлений оказалось эффективным во всех случаях своевременного обращения пациентов и не повлияло на показатели общей выживаемости ($p=0,886$).
4. Анализ субпопуляций иммунокомпетентных клеток периферической крови у больных диссеминированной меланомой до и после терапии ипилимумабом позволил выделить группы пациентов с более низкими показателями общей выживаемости при увеличении значений двойных положительных CD4+CD8+ Т-лимфоцитов (CD3+CD4+CD8+) более чем на 100%, NK-клеток (CD3-CD16+CD56+) выше референсных значений, увеличении показателя активированных NK-клеток (CD3-CD16+CD56+NKG2D+) более чем на 50% по сравнению с исходными значениями. Кластерный анализ не выявил групп пациентов с идентичными изменениями иммунного статуса, сопоставимыми с клинической картиной заболевания.
5. Многофакторный анализ общей выживаемости выявил независимые прогностические факторы:
 - системная терапия глюкокортикостероидами на момент начала лечения ипилимумабом ($p=0,0005$, 95% ДИ, 1,86-9,08);
 - низкий уровень лактатдегидрогеназы ($p=0,0044$, 95% ДИ, 0,18-0,73);
 - увеличение относительной разницы двойных положительных CD4/CD8 Т-лимфоцитов ($p=0,0117$, 95% ДИ, 0,9965-0,9996).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Доказана практическая целесообразность применения анти-CTLA-4 терапии ипилимумабом у больных диссеминированной меланомой во 2-й и последующих линиях противоопухолевого лечения.
2. Для определения клинической эффективности проводимой иммунотерапии у больных диссеминированной меланомой целесообразно проводить исследование иммунологических

показателей (двойных положительных CD4+CD8+ Т-лимфоцитов) периферической крови методом проточной цитофлуориметрии.

3. Для внедрения в повседневную клиническую практику разработаны принципы и уточнены алгоритмы диагностики и лечения иоНЯ пациентов, получающих иммуноонкологические препараты. Для более детального разбора этих алгоритмов коллективом авторов разработано учебное пособие: «Алгоритмы диагностики и лечения иммуноопосредованных нежелательных явлений».

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

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 // *Вопр. онкологии.* – 2016. – Т. 62, № 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. 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.
4. 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. Щербakov, А.М. Беляев // *Вопр. онкологии.* – 2017. – Т. 63, № 2. – С. 336-345.
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 // *Вопр. онкологии.* – 2018. – Т. 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 // *Сб. науч. тр. молодых ученых.* – 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 // *Белые ночи – 2015 : 1-й Рос. науч.-образовательный форум с междунар. участием. Сб. тез.* – М.: «Меди-Экспо», 2015. – С. 219-220.
9. 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 // *Белые ночи – 2018 : материалы IV Петербургского междунар. онкологического форума.* – СПб., 2018. – С. 286.
10. 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 : сб. науч. тр.* – СПб.: Гиппократ, 2019. – С. 99-102.
11. Новик, А.В. Управление нежелательными реакциями иммунотерапии и таргетной терапии / А.В. Новик, Е.М. Анохина, А.А. Шулятьева, А.И. Семенова, С.А. Проценко, И.А. Балдуева // *Евразийский онкологический журн.* – 2019. – Т. 7, № 2 – С. 284-285.
12. 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.* – Europe, Germany, Munich, 2018.