

## УТВЕРЖДАЮ

Директор  
ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова»

Минздрава России



*А.М. Беляев* А.М. Беляев

*августа* 20 21 г.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Диссертация «Оценка эффективности современной иммунотерапии солидных опухолей» выполнена в научном отделе инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

В период подготовки диссертации соискатель Оганесян Ани Погосовна проходила обучение в аспирантуре федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации по направлению подготовки «клиническая медицина» - 31.06.01, направленность программы - онкология.

В 2016 г. окончила федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации по специальности «лечебное дело».

Справка об обучении (сдаче кандидатских экзаменов) выдана в 2021 году федеральным государственным бюджетным учреждением «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научные руководители:

- Проценко Светлана Анатольевна, д.м.н., заведующий отделением химиотерапии и инновационных технологий федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации,



- Балудева Ирина Александровна, д.м.н., заведующий научным отделом онкоиммунологии федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

По итогам обсуждения диссертации «Оценка эффективности современной иммунотерапии солидных опухолей», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям: 3.1.6 – онкология, 3.2.7 – аллергология и иммунология, принято следующее заключение: диссертация является самостоятельно выполненной научно-квалификационной работой, имеющей элементы научной новизны, научно-практическое значение, посвященное улучшению результатов лечения больных солидными опухолями, получающих иммунотерапию ингибиторами контрольных точек иммунного ответа.

#### **Актуальность представленного исследования:**

Иммунотерапия опухолей — подход к лечению онкологических заболеваний с точки зрения иммунных реакций организма на появление в организме 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.

В течение последних нескольких лет достижения в области иммунотерапии опухолей неизменно позиционируются как важнейшие события в 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, неуклонный рост заболеваемости данными злокачественными новообразованиями.

Высокий метастатический потенциал данных подтипов опухолей, крайне неблагоприятный прогноз при диссеминированных формах обуславливают чрезвычайную социальную значимость использования эффективных способов лечения настоящих заболеваний, таких как иммунотерапия.

Важным компонентом является адекватная оценка эффективности данного вида лекарственного лечения. В настоящее время существуют специализированные критерии ответа на лечение, позволяющие оценить эффективность лекарственной терапии в онкологии. Применяемая система RECIST 1.1 (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors) основана на



результатах исследований эффективности цитостатических препаратов и имеет следующие особенности: измерение в одной проекции, суммарно не более пяти очагов, из которых не более двух на один орган, появление нового очага свидетельствует о прогрессировании заболевания. 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 иммунотерапии при 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.

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.

#### **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.

#### **Обоснованность и достоверность результатов исследования:**

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 конференции «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.).

### **Практическая значимость исследования:**

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.

Выявлена прямая корреляция между степенью тяжести иммуноопосредованных нежелательных явлений и эффективностью иммунотерапии.

Целесообразно продолжение исследований иммунологических показателей периферической крови у данной категории больных на фоне проводимой иммунотерапии.

### **Внедрение результатов исследования:**

Результаты исследования внедрены (акт внедрения от 07.07.2021 г.) в практическую деятельность отделения химиотерапии и инновационных технологий федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

### **Личное участие автора в получении результатов:**

Автор принимала непосредственное участие на всех этапах проведения научно-исследовательской работы: 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. На разных этапах работы полученные результаты были опубликованы и представлены на научно-практических конференциях.

#### **Соответствие содержания исследования заявленным специальностям:**

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

#### **Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем:**

Основное содержание работы изложено в 10 печатных работах, из них 5 в рецензируемых научных изданиях (ВАК).

В диссертации соискателя отсутствуют заимствования материалов или отдельных результатов без ссылок на автора или источник заимствования.

#### **Список научных работ соискателя ученой степени, в которых опубликованы результаты диссертационной работы:**

1. Современная иммунотерапия рака почки / Проценко С.А., Семенова А.И., Новик А.В., Оганесян А.П., Анохина Е. М. // Фарматека. – 2019. - Выпуск №7 – С. 73-78.
2. Оценка эффективности современной иммунотерапии / Оганесян А.П., Проценко С. А., Балдуева И.А. Анохина Е.М., Новик А.В. Семенова А.И. // Вопросы онкологии. – 2020. - Том 66 № 3 – С. 211-217.
3. Сравнение систем оценки эффективности современной иммунотерапии / Оганесян А.П., Проценко С.А., Балдуева И.А., Новик А.В., Латипова Д.Х., Семенова А.И., Телетаева Г.М. // Фарматека. – 2020. - Выпуск 27 №7 – С. 58-61
4. Применение ипилимумаба у больных диссеминированной меланомой в рамках программы расширенного доступа: опыт ФГБУ "НМИЦ онкологии им. И.И. Петрова" Минздрава России / Анохина Е.М., Новик А.В., Проценко С.А., Балдуева И.А., Семиглазова Т.Ю., Семенова А.И., Латипова Д.Х., Телетаева Г.М., Оганесян А.П., Рубинчик В.Н., Яременко Е.В. // Вопросы онкологии. – 2018. - Том 64, № 3 – С. 388-393
5. Современная комбинированная таргетная и иммунотерапия метастатической меланомы кожи / Проценко С.А., Имянитов Е.Н., Семенова А.И., Латипова Д.Х., Новик А.В., Юрлов Д.О., Оганесян А.П. // Медицинский совет. – 2020. - Выпуск 20. – С. 54-61
6. Современные критерии ответа солидных опухолей на лекарственное лечение» (учебное пособие) / Новик А.В., Проценко С.А., Оганесян А.П., Юрлов Д.О., Жукова А.Е., Джалилова Ш.А., Загоруйко В.А. // Библиотека педиатрического университета. – 2019. – 16 стр.



7. 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. 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
9. Роль иммунного статуса в оценке опухолевого ответа на иммунотерапии» (тезисы) / Оганесян А.П., Телетаева Г.М. Проценко С.А. Данилова А.Б. Семенова А.И. Анохина Е.М. Нехаева Т.Л. Новик А.В. Яременко Е.В. Балдуева И.А. Латипова Д.Х. // Материалы IV Петербургского международного онкологического форума "Белые ночи 2019". Тезисы. – 2019. – С. 451
10. Оценка взаимодействия звеньев иммунной системы в качестве факторов прогноза общей выживаемости у больных диссеминированными солидными опухолями» / Оганесян А.П., Гирдюк Д.В., Новик А.В., Проценко С.А., Балдуева И.А. // Материалы IV Петербургского международного онкологического форума "Белые ночи 2018". Тезисы. – 2018. – С. 311

### Заключение

Диссертационная работа «Оценка эффективности современной иммунотерапии солидных опухолей» Оганесян Ани Погосовны рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.6. – онкология, лучевая терапия, 3.2.7 – аллергология и иммунология.

Заключение принято на заседании научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации ФГБУ "НМИЦ онкологии им. И.И. Петрова" Минздрава России.

Присутствовало на заседании 24 чел.

Результаты голосования: «за» - 24 чел., «против» - нет, «воздержалось» - нет.

Протокол № 44 от «06» июля 2021 г.

Руководитель научного  
отделения общей онкологии  
и урологии ФГБУ «НМИЦ  
онкологии им. Н.Н. Петрова»,  
д.м.н.

 Г.И. Гафтон