

На правах рукописи

НОВИК
Алексей Викторович

**ПЕРСОНАЛИЗАЦИЯ СИСТЕМНОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ
У БОЛЬНЫХ СОЛИДНЫМИ ОПУХОЛЯМИ
НА ОСНОВЕ ОЦЕНКИ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ**

3.1.6 – онкология, лучевая терапия

3.2.7 – аллергология и иммунология

Автореферат
диссертации на соискание учёной степени
доктора медицинских наук

Санкт-Петербург – 2022

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

Научные консультанты:

доктор медицинских наук **Проценко Светлана Анатольевна**

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

Официальные оппоненты:

Кадагидзе Заира Григорьевна – доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории клинической иммунологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва)

Манихас Георгий Моисеевич – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры онкологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Санкт-Петербург)

Калинина Наталия Михайловна – доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник Федерального государственного бюджетного учреждения «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова» Министерства Российской Федерации по делам гражданской обороны, чрезвычайным ситуациям и ликвидации последствий стихийных бедствий (Санкт-Петербург)

Ведущее учреждение:

Научно-исследовательский институт онкологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» (Томск)

Защита диссертации состоится «___» _____ 2022 года в ___ часов на заседании диссертационного совета 21.1.033.01 при ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (197758, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68).

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

Автореферат разослан «___» _____ 2022 года.

Учёный секретарь

диссертационного совета 21.1.033.01,

доктор медицинских наук

Филатова Лариса Валентиновна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Лечение злокачественных опухолей, особенно при распространённых стадиях заболевания, представляет труднорешаемую проблему. В настоящее время становится очевидным, что методы химиотерапии (ХТ), равно как и воздействие на различные внутриклеточные сигнальные пути с помощью таргетных препаратов, не позволяют достигнуть длительного сохранения полученных терапевтических эффектов и требуют постоянного продолжения лечения. Причиной такой ограниченной эффективности является гетерогенность и эволюция опухолевых процессов в организме человека [Davis A., 2017]. Внутри одной нозологической формы могут быть выделены отдельные группы больных, характеризующихся принципиально разным течением заболевания. Даже в пределах одного опухолевого очага существует высокая гетерогенность опухолевых клеток, характеризующихся различными генетическими нарушениями [Gerlinger M., 2015; Shi H., 2014; Swanton C., 2012]. Развитие опухолевого процесса в динамике ещё более увеличивает гетерогенность метастатических очагов, усложняет биологические особенности опухоли и усиливает разнообразие возможных генетических и иммунных нарушений, требующих коррекции.

В последнее время достигнуты существенные успехи в области иммунотерапии злокачественных новообразований [Couzin-Frankel J., 2013; DeVita V.T., 2019; Tan A.C., 2021]. Показана возможность увеличения продолжительности жизни больных различными солидными опухолями при применении клеточных технологий (противоопухолевые вакцины, клоны Т-лимфоцитов, НК-клеток), моноклональных антител (антитела к EGFR, HER2, VEGF, CD20, CTLA4, PD-1, PD-L1 и др.), цитокинов (интерферон-альфа, интерлейкин-2) [Моисеенко В.М., 2016]. Принципиально важным достижением является прорыв в лечении диссеминированной меланомы благодаря воздействию исключительно на клетки иммунной системы (ИС) с помощью ипилимумаба и открытие анти-PD1 терапии, послужившее основанием для присуждения Нобелевской премии по медицине за 2018 год Д. Аллисону из США и представителю Японии Т. Хондзе. Применение данных видов лечения приводит к достижению длительных ответов у отдельных больных, что вселяет надежду на излечение злокачественных опухолей даже на поздних стадиях болезни.

Однако новые подходы к лечению ставят ряд проблем, требующих разрешения для успешного проведения данных лечебных методов. В первую очередь это проблема отбора пациентов. Гетерогенность популяции больных, несмотря на, казалось бы, равные диагнозы и стадии болезни, очень велика, что обусловлено эволюцией опухоли с течением времени [Davis A., 2017; Wang S., 2021]. Вместе с тем выявляемые изменения иммунной системы часто оказываются схожими при разных локализациях злокачественных новообразований [Blank C.U., 2016]. Это позволяет предположить, что иммунологические нарушения могут не зависеть от локализации первичной опухоли, но определяться дефектом в том или ином звене иммунной системы [Blank C.U., 2016; Mitsuhashi A., 2018]. Такие нарушения в конечном итоге могут определять эффективность разных видов лекарственной терапии.

Применение современных средств иммунотерапии выявило возможность позднего развития эффекта лечения и наличие особых типов ответа на лечение [Wolchok J.D., 2009]. Кроме того, феномен иммунологической памяти [Атретханы К.-С.Н.К., 2021] позволяет предположить возможность длительного влияния иммунотерапевтических средств на контроль за течением опухолевого процесса. В настоящее время учёт таких результатов затруднителен, что может приводить к отмене высокоэффективной терапии. С другой стороны, известно много случаев повышения качества лечения при сочетанном использовании цитостатиков, лучевой терапии и иммунотерапии [Bhutipia S.K., 2010]. Описано влияние каждого из существующих на сегодняшний день методов лечения злокачественных опухолей на иммунную систему. Можно предположить, что учёт данных влияний позволит оптимизировать не только выбор метода или комбинации лечебных воздействий, но и адаптивно менять подходы к лечению в зависимости от ответа больного на терапию и вносить коррекции до формальной оценки эффекта на основании размеров опухолевых очагов [Emens L.A., 2017].

Таким образом, использование оценки состояния ИС для решения клинических задач назначения и проведения противоопухолевой терапии представляется важной научно-практической проблемой, не имеющей разработанного практического решения на сегодняшний день. Для решения данной проблемы и предполагается проведение данного диссертационного исследования.

Степень разработанности темы

Изучение взаимосвязи ИС и злокачественной опухоли началось практически сразу после открытия самой ИС [Cancer: Principles and practice of Oncology, 2015; Иммунология по Ярилину, 2021]. Несмотря на эффективность различных терапевтических подходов, могут быть выделены больные с первичной и вторичной резистентностью к противоопухолевому лечению [Suda K., 2019]. Кроме того, существенно изменились сами представления об ответе опухоли на иммунотерапию, позволяющие выделить феномены гиперпрогрессирования и псевдопрогрессирования [Wang Q., 2018]. Таким образом, становится очевидной необходимость определения биомаркеров, позволяющих индивидуализировать лечебную тактику у онкологических больных.

Несмотря на длительные поиски подобных решений и немалое число исследований, свидетельствующих о взаимосвязи изменений в ИС практически с любым видом противоопухолевой терапии, оценка иммунологических параметров до сих пор не является частью рекомендаций по ведению онкологических больных. Практическое использование накопленных знаний о взаимодействии опухоли и иммунной системы затрудняется обилием возможных параметров, характеризующих последнюю. Таким образом, необходим поиск новых решений для трансляции информации о состоянии иммунной системы в алгоритмы принятия решений при ведении конкретного онкологического пациента.

Цель

Улучшение результатов лечения больных солидными опухолями путём использования оценки состояния иммунной системы при планировании и проведении системной противоопухолевой терапии.

Задачи

1. Провести анализ релевантности включённых в исследование больных меланомой, саркомами мягких тканей, раком почки и колоректальным раком, получавших лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России за тридцатилетний период, на основании оценки показателей эффективности противоопухолевого лечения.

2. Оценить роль иммунологического механизма действия препаратов, вида терапии, подтипа опухоли и достигнутого эффекта терапии в качестве динамических прогностических и предиктивных маркеров у больных меланомой, раком почки, саркомами мягких тканей.

3. Оценить состояние иммунной системы у больных различными типами солидных опухолей (меланома кожи, рак почки, саркомы мягких тканей, колоректальный рак).

4. Изучить вариабельность измерений основных субпопуляций лимфоцитов (Т-лимфоцитов, В-лимфоцитов, цитотоксических лимфоцитов, НК-клеток, НКТ-клеток, регуляторных Т-лимфоцитов) и её влияние на результаты статистического анализа.

5. Определить ключевые показатели иммунной системы, позволяющие формировать иммунологические синдромы у больных меланомой, раком почки, саркомами мягких тканей и колоректальным раком.

6. Установить предиктивное и прогностическое значение иммунологических показателей (фракций лейкоцитов, субпопуляций лимфоцитов, функциональных тестов активности иммунной системы, уровней иммуноглобулинов и циркулирующих иммунных комплексов) и отдельных иммунологических синдромов при использовании различных видов терапии у больных меланомой, раком почки и саркомами мягких тканей.

7. Разработать способ индивидуализации противоопухолевого лечения с использованием иммунологических показателей.

Научная новизна исследования

Дана оценка эффективности различных методов лечения меланомы, сарком мягких тканей, рака почки и колоректального рака в условиях реальной клинической практики.

Показано влияние методов усиления презентации антигена на выживаемость больных раком почки при использовании их в качестве адъювантной терапии.

Впервые проведена оценка variability измерений иммунологических параметров у онкологических больных и её значения для оценки результатов исследований. Определены факторы, влияющие на variability. На основании полученных данных создан способ прогнозирования variability измерений (патент на изобретение № 2720411, приоритет от 23.12.2019).

Установлена высокая распространённость иммунологических нарушений у онкологических больных и дана их характеристика. Определена частота отклонений в показателях иммунного статуса у больных злокачественными опухолями, в том числе у пациентов с первично-множественными опухолями.

Охарактеризована частота и значимость изменений показателей иммунной системы на разных этапах лечения больных меланомой, раком почки, колоректальным раком и саркомами мягких тканей.

Дана характеристика динамических маркеров выживаемости, отражающих текущее состояние иммунной системы (субпопуляции иммунных клеток и их соотношение, иммунологические синдромы) у больных меланомой, раком почки, саркомами мягких тканей. Показано, что динамические маркеры, оценённые на фоне терапии, могут иметь противоположное влияние на выживаемость по сравнению с теми же показателями, оценка которых была проведена до лечения. Доказана возможность разного прогностического значения абсолютных и относительных значений одного показателя в многофакторных моделях выживаемости, что требует их отдельного учёта и анализа в последующих исследованиях.

Подтверждена индивидуальность отклонений показателей иммунного статуса при комплексной оценке состояния иммунной системы у больных злокачественными опухолями.

Показаны качественные и количественные различия в показателях ИС в периферической крови между отдельными злокачественными опухолями, их влияние на течение заболевания и эффективность лечения.

Дана комплексная оценка состояний иммунной системы и выделены основные группы иммунологических синдромов при развитии злокачественной опухоли.

Создана модель прогнозирования течения заболевания на горизонте 3 мес. с учётом клинических и иммунологических факторов.

Теоретическая и практическая значимость работы

Определены референсные параметры эффективности терапии для планирования будущих клинических исследований. Подтверждено ухудшение результатов лечения больных меланомой с применением адъювантной химиотерапии. Показаны преимущества комбинированной химиотерапии сарком мягких тканей перед монохимиотерапией в условиях реальной клинической практики при учёте значимых факторов прогноза.

Разработанная система прогнозирования variability иммунологических изменений представляет собой инструмент для оценки клинической значимости различий, выявленных при оценке иммунного статуса как у одного больного во время последовательно оцениваемых результатов лабораторного анализа в клинической практике, так и в анализируемых группах пациентов в клинических исследованиях и систематических обзорах.

Отклонения в иммунологических показателях и иммунологические синдромы, определённые в работе, демонстрируют различия в иммунном патогенезе злокачественных новообразований и их отличительные признаки в изменённом состоянии ИС не только при разных типах солидной опухоли, но и при разных стадиях заболевания, что отражает гетерогенность течения опухолевого процесса. Выявленные различия при использовании параметров иммунного статуса в качестве предиктивных факторов позволяют выделить группы больных с определёнными иммунологическими нарушениями и синдромами, получающих максимальную пользу от таргетного иммунологического воздействия, и определить направления дальнейшего поиска новых методов воздействия для пациентов с неблагоприятным прогнозом, определённым с учётом состояния их иммунной системы.

Проведённая в исследовании оценка различных классификаций иммунологических синдромов и их сопряжённости способствовала выявлению трёх основных классов подобных отклонений, что позволяет структурировать и детализировать их дальнейшее изучение, произвести оценку изменений в динамике и использовать для разработки адаптивных подходов к персонализированной терапии злокачественных опухолей. Определён минимальный перечень параметров, характеризующих состояние иммунной системы. Подтверждена важность учёта как абсолютных, так и относительных значений показателей при анализе состояния иммунной системы. Выявленная роль компонентов врождённой иммунной системы даёт основание для разработки таргетных методов воздействия на эти компоненты с целью создания новых методов противоопухолевого лекарственного лечения. Показана возможность использования динамических маркеров для определения тактики лечения в процессе терапии. Адаптивная система оценки состояния ИС в процессе лечения открывает новое направление использования технологий машинного обучения в разработке риск-адаптированных и комплексных стратегий воздействия на иммунную систему для увеличения эффективности стандартной терапии, достижения стойкого и длительного безрецидивного периода, увеличения общей выживаемости онкологических больных.

Разработанная в ходе работы модель прогнозирования прогрессирования процесса в течение 3 мес. позволяет эффективно и многократно оценивать прогноз у пациентов, получающих различные виды терапии, и выделять группы больных с благоприятным и неблагоприятным прогнозом. Это способствует своевременному переходу на новый вид лечения, не дожидаясь клинического ухудшения, что может существенно увеличить эффективность последующей линии терапии. Также результаты системы прогнозирования предоставляют объективную информацию для принятия решения о завершении или продолжении лечения (прежде всего, иммунотерапии).

Методология и методы исследования

Объектом исследования было изучение состояния иммунной системы у больных меланомой, почечноклеточным раком, саркомами мягких тканей и колоректальным раком, проведённое до, во время и после окончания лекарственного лечения. Это результаты нескольких проспективных и наблюдательных программ. Изучались частота отклонений иммунологических параметров от референсных значений, её связь с заболеванием и его стадией, роль качественных (относительно референсных значений) и количественных оценок иммунологических параметров, как факторов прогноза эффективности терапии. Эффективность противоопухолевой терапии определялась путём оценки частоты объективного ответа на лечение по системе RECIST 1.1, показателей времени до прогрессирования и общей выживаемости. Для определения прогностической и предиктивной роли факторов использовались методы семейства Хи-квадрат и метод пропорциональных рисков Кокса. Изучалась связь между иммунологическими показателями методом кластерного анализа. Были проведены оценки различных классификаций и анализ соответствий для выявления основных синдромов иммунологических нарушений. Для использования полученных в исследовании результатов в клинической практике методами машинного обучения (Random Forest) была построена модель прогнозирования прогрессирования онкологического заболевания на горизонте 3 мес. Оценка влияния результатов модели на показатели выживаемости проводилась с использованием метода Каплана–Майера.

Положения, выносимые на защиту

1. Эффективность лекарственной терапии больных меланомой, раком почки, саркомами мягких тканей и колоректальным раком, получавших лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России в период с 1998 по 2017 год, соответствует по эффективности результатам реальной клинической практики и уступает результатам регистрационных исследований. Относительная эффективность методов остаётся неизменной.

2. При динамической оценке выживаемости особенности иммунологического действия препаратов являются важными независимыми параметрами в многофакторных моделях общей выживаемости и времени до прогрессирования наряду со стадией и прогностической группой

заболевания, наличием мутаций, гистологическим подтипом опухоли, видом терапии и линией лечения.

3. Нарушения в работе иммунной системы – это частая проблема у онкологических больных, которая оказывает влияние на течение заболевания и эффективность терапии. Профили иммунологических нарушений и их значимость отличаются при различных типах злокачественных опухолей и стадиях заболевания.

4. Вариабельность измерений основных субпопуляций лимфоцитов влияет на результаты оценок состояния иммунной системы в динамике (зависимые наблюдения), но не оказывает существенного влияния на сравнения отдельных групп пациентов в один момент времени (независимые наблюдения). Вариабельность может быть спрогнозирована на основании размера популяции и характера оцениваемого показателя.

5. Отклонения лабораторных показателей иммунной системы онкологических пациентов могут быть объединены в отдельные иммунологические синдромы. Основными компонентами синдромов являются показатели активации и супрессии иммунной системы. Для их оценки достаточным является использование иммунологических тестов первого уровня (лимфоциты, Т-лимфоциты, В-лимфоциты, NK-клетки, Th, цитотоксические лимфоциты).

6. Иммунологические параметры являются важными независимыми факторами прогнозирования выживаемости больных и эффективности терапии.

7. Совместное использование клинических и лабораторных иммунологических факторов позволяет прогнозировать прогрессирование в ближайшие 3 мес. с точностью в 80% и может быть использовано для определения лечебной тактики у больных меланомой кожи, саркомами мягких тканей и раком почки.

Степень достоверности и апробация результатов

Результаты диссертационного исследования достоверны и обоснованы, что обеспечивается достаточным объёмом материала (в исследовании использованы 3040 оценок состояния иммунной системы у 558 больных), проверкой гипотез с использованием различных методов анализа и конечных точек наблюдения, применения адекватных методов статистического анализа данных. Результаты работы были представлены в докладах на различных форумах: VIII съезд онкологов и радиологов СНГ и Евразии (16–18 сентября 2014, Казань, РФ), Международная конференция «Perspectives in Melanoma XVIII» (19–20.09.2014, Дублин, Ирландия), XVIII Eurasian Oncopathology Seminar «Melanoma & Skin Tumors» (10–12.10.2014, Суздаль, РФ), Конференция «Современные взгляды на лечение больных меланомой кожи» (24.10.2014, Санкт-Петербург, РФ), XVIII Российский онкологический конгресс (11–13.11.2014, Москва, РФ), Научно-практическая конференция «Рациональная фармакотерапия в онкологии на современном этапе» (02.04.2015, Санкт-Петербург, РФ), Первый российский научно-образовательный форум с международным участием «Белые ночи – 2015» (08–10.06.2015, Санкт-Петербург, РФ), IV Eurasian Melanoma & Skin Tumors Forum (13.09.2015, Суздаль, РФ), 11th EADO Congress and 8th World meeting of interdisciplinary melanoma/skin cancer centers (28–31.10.2015, Marseille, France), V Eurasian Melanoma & Skin Tumors Forum (26.03.2016, Суздаль, РФ), II Петербургский онкологический форум «Белые ночи – 2016» (22–24.06.2016), BIT's Annual World Cancer Congress (15–16.05.2016, Шанхай, Китай), IX Съезд онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии (15–17.06.2016, Минск, Беларусь), Международная научно-практическая конференция «Современные технологии в диагностике и лечении онкологических заболеваний» (13–14 сентября 2016, Иркутск, РФ), Научно-практическая школа «Меланома кожи: современная диагностика и лечение» (22–23.09.2016, Санкт-Петербург, РФ), Научно-практическая школа-конференция «Иммунология в клинической практике» (18.10.2016, Красноярск, РФ), XX Российский онкологический конгресс (16.11.2016, Москва, РФ), Конференция «Вузовская наука. Инновации. 2017» (06–07.02.2017, Москва, РФ), Конференция RUSSCO «Меланома» (08.04.2017, Москва, РФ), Научно-практическая конференция «Вопросы диагностики и лечения меланомы и опухолей кожи» (14–15.04.2017, Москва, РФ), Научно-практическая конференция «Вопросы диагностики и лечения меланомы и опухолей кожи» (14–15.04.2017, Москва, РФ), Научно-практическая школа «Современная лекарственная терапия меланомы кожи» (15.05.2017, Санкт-Петербург, РФ), III Петербургский международный

онкологический форум «Белые ночи 2017» (23–25.06.2017, Санкт-Петербург, РФ), Конгресс ESMO (08–12.09.2017, Мадрид, Испания), Конференция «Актуальные вопросы иммунотерапии солидных опухолей» (22–23.09.2017, Санкт-Петербург, РФ), Конференция «Иммуноонкология – новая эра в терапии онкологических заболеваний» (23.03.2017, Челябинск, РФ), Конференция «Иммунология в клинической практике» (22.10.2017, Красноярск, РФ), Научно-практическая конференция «Комбинированное лечение меланомы кожи: современный взгляд» (26–27.04.2018, Санкт-Петербург), Научно-практическая школа «Современные подходы к иммунотерапии меланомы» (17.05.2018, Москва, РФ), Конференция «Меланома и опухоли кожи» (18–19.05.2018, Москва, РФ), 8th European Post-Chicago Melanoma/Skin Cancer Meeting (28–29.06.2018, Мюнхен, Германия), Научно-практическая конференция «Актуальные вопросы иммунотерапии солидных опухолей» (22.09.2018, Санкт-Петербург, РФ), Конференция «Иммунология в клинической практике» (25.10–01.11.2018, Красноярск, РФ), VII межрегиональная научно-практическая конференция «Клеточные технологии – практическому здравоохранению» (06.12.2018, Екатеринбург, РФ), Конференция «Три кита клинической онкологии: химиотерапия, таргетная терапия, иммунотерапия...» (28.03.2019, Санкт-Петербург, РФ), Международная конференция «Progressing Individualized Treatment Strategies in Melanoma» (PRISM, 2019) (17.05.2019, Москва, РФ), Конгресс «Меланома и опухоли кожи» (17–18.05.2018, Москва, РФ), V Петербургский международный онкологический форум «Белые ночи 2019» (20–23.06.2019, Санкт-Петербург, РФ), Объединённый иммунологический форум (27.06.2019, Новосибирск, РФ), Научно-практический семинар «Актуальные вопросы иммунотерапии солидных опухолей» (20–21.09.2019, Санкт-Петербург, РФ), Пятая научно-практическая школа-конференция «Аллергология и клиническая иммунология для практикующих врачей» (1–6.10.2019, Сочи, РФ), Научно-практический семинар «Современные подходы к диагностике и лечению меланомы кожи» (20–21.02.2020, Санкт-Петербург, РФ), Всероссийский онкологический онлайн-марафон (27–29.05.2020, Москва, РФ), VI Петербургский международный онкологический форум «Белые ночи» (25–28.06.2020, Санкт-Петербург, РФ), Конференция RUSSCO «Иммуноонкология» (9–10.06.2020, Москва, РФ), Научно-практическая конференция «Три кита противоопухолевой терапии: принципы и лечение» (27–29.08.2020, Санкт-Петербург, РФ), Научно-практический семинар «Актуальные вопросы иммунотерапии солидных опухолей» (17–18.10.2020, Санкт-Петербург, РФ), Шестая научно-практическая конференция «Аллергология и клиническая иммунология» (01–06.10.2020, Сочи, РФ), Ежегодная конференция Ассоциации специалистов по проблемам меланомы «Меланома и опухоли кожи» (15.10.2020, Москва, РФ), Научно-практическая конференция «IV ежегодная конференция «Эволюция лекарственной терапии злокачественных опухолей: гормонотерапии, химиотерапии, таргетной терапии и иммунотерапии» с международным участием (03–04.12.2020, Санкт-Петербург, РФ), Научно-практическая конференция «Современные подходы к диагностике и лечению меланомы кожи» (01–02.04.2021, Санкт-Петербург, РФ), Научно-практическая конференция «Онкология будущего» (12–14.05.2021, Санкт-Петербург, РФ), Конференция RUSSCO «Иммуноонкология» (9–10.04.2021, Москва, РФ), Ежегодная конференция Ассоциации специалистов по проблемам меланомы «Меланома и опухоли кожи» с международным участием (21–22.05.2021, Санкт-Петербург, РФ), ASCO Annual Meeting (4–6.06.2021, on-line). VII Петербургский международный онкологический форум «Белые ночи» (21–27.06.2021, Санкт-Петербург, РФ), Научно-практическая конференция «Три кита противоопухолевой терапии: принципы и лечение» (30.09–01.10.2021, Санкт-Петербург, РФ), Седьмая научно-практическая школа-конференция с трансляцией в интернет «Аллергология и клиническая иммунология» (1–7 октября 2021 года, Сочи, РФ), XXV Российский онкологический конгресс (09–11.11.2021, Москва, РФ), Научно-практическая конференция с международным участием «Современные аспекты реабилитации иммунной системы» (03.12.2021, Красноярск, РФ).

Внедрение результатов исследования

Результаты исследования внедрены в клиническую и научную практику научного отдела онкоиммунологии и отделения противоопухолевого лекарственного лечения (ранее – отделения химиотерапии и инновационных технологий) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова»

Минздрава России (акты о внедрении от 17.01.2020, 10.03.2020, 02.06.2020, 07.09.2020), лаборатории клеточно-молекулярной физиологии и патологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук», Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера (акт о внедрении с 01.01.2021), института молекулярной биологии и генетики Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (акт о внедрении от 15.12.2021), клиники иммунологии Общества с ограниченной ответственностью «Институт клинической иммунологии» (акт о внедрении с 01.01.2021), Краевого государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер имени А.И. Крыжановского» (акт о внедрении с 01.01.2021). Результаты диссертационной работы используются в образовательной деятельности кафедры онкологии, детской онкологии и лучевой терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (акт о внедрении от 06.05.2022).

Личное участие автора в получении результатов

Автором самостоятельно проведены основные этапы диссертационного исследования – сформулированы цель, задачи, проведено планирование исследования (включая разработку и выбор групп пациентов, определение метода анализа, перечня стандартных и изучаемых параметров, разработаны протоколы клинических проспективных исследований). Получен патент на изобретение, связанный с методикой непосредственного анализа результатов иммунологических исследований – № RU 2720411 «Способ определения значимости различий результатов измерения субпопуляции лимфоцитов методом проточной цитофлюориметрии». Автор непосредственно участвовал в обследовании и лечении больных, оценивал состояние иммунной системы, контролировал эффективность терапии, планировал последовательные линии системного лечения, участвовал в долговременном наблюдении за больными, сборе клинических и иммунологических данных, необходимых в исследовании. Автором создана система регистрации данных и их валидации, получено свидетельство о регистрации программы для ЭВМ № 2020612107 «Доступ к базе данных больных, биологических образцов и научных данных (ББОНД-Д)». Автором лично проведена статистическая обработка результатов исследований, анализ полученных результатов и их обобщение, подготовлен иллюстративный материал, описывающий результаты исследования. Самостоятельно проведён систематический обзор, анализ данных отечественной и зарубежной литературы.

Соответствие содержания исследования научным специальностям

Диссертация на тему «Персонализация системной лекарственной терапии у больных солидными опухолями на основе оценки иммунологических показателей», представленная на соискание учёной степени доктора медицинских наук, соответствует научным специальностям: 3.1.6 – онкология, лучевая терапия; 3.2.7 – аллергология и иммунология.

Публикации

Основное содержание работы изложено в 132 печатных работах, из них 47 статей в рецензируемых научных изданиях, в том числе 19 статей, входящих в международные базы данных. Получен один патент на изобретение РФ, два свидетельства о регистрации баз данных, одно свидетельство о регистрации программы для ЭВМ. Подготовлено пять учебных и учебно-методических пособий для обучающихся в системе высшего и дополнительного профессионального образования.

Структура и объём диссертации

Диссертация изложена на 366 страницах машинописного текста, включает введение, обзор литературы, материалы и методы, результаты исследования, обсуждение, выводы, практические рекомендации, список литературы, который содержит 404 источника, в том числе 343 на английском языке. Диссертация иллюстрирована 76 рисунками и 22 таблицами.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования. Данное диссертационное исследование представляет собой пулированный анализ результатов ряда проспективных клинических исследований I–II или IV фазы, проводимых в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России с 1998 по 2017 год, в которых пациенты с диссеминированными солидными опухолями получали противоопухолевое лечение. В ходе каждой научно-исследовательской работы у пациентов проводилась оценка состояния иммунной системы до, во время и после лечения в период наблюдения за пациентами. Результаты оценки являлись дополнительными конечными точками в каждом из этих исследований.

Для участия в научной работе было скринировано 4716 пациентов. В исследовании допускалось повторное включение пациентов с отличающимся от ранее использованных данных оценки состояния иммунной системы – иммунного статуса. Схема включения больных в данную работу представлена на рисунке 1. Для решения отдельных задач общее исследование было разделено на ряд подисследований.



Рисунок 1 – Схема включения больных в исследование

Во время исследования проводилась оценка следующих параметров у каждого включённого больного: пол, возраст, общая выживаемость (ОВ), группа, подгруппа и стадия заболевания, динамика развития опухолевого процесса на момент оценки иммунного статуса, режим лечения, тип лечения (адьювантное или паллиативное (самостоятельное)), количество этапов предшествующего системного лечения, наличие на момент оценки иммунного статуса иммуноопосредованных нежелательных явлений (иНЯ) определённого типа и механизма развития (в соответствии с описанными нами ранее [Новик А.В., 2018]), эффект терапии по системе RECIST [Eisenhauer E.A., 2009] и iRC [Wolchok J.D., 2009], время до прогрессирования, наличие и характер иНЯ в соответствии с предложенной нами классификацией [Новик А.В., 2018; Новик А.В., 2019], уровень показателей иммунного статуса, наличие иммунологических нарушений отклонений от референсных значений определённого типа. В качестве характеристик иммунного статуса использовались следующие показатели в абсолютных ($\times 10^9/\text{л}$) и относительных (%) величинах, а также их соотношения: лейкоциты, моноциты, базофилы, эозинофилы, нейтрофилы, лимфоциты, Т- и В-лимфоциты, Т-хелперы (Th), цитотоксические Т-

лимфоциты (ЦТЛ), естественные/натуральные киллеры (NK), NKT (Т-клетки с рецептором NK-клеток), уровень CD14⁺, CD25⁺, CD38⁺, CD71⁺, CD95⁺ и HLA-DR⁺ лимфоцитов и/или мононуклеаров периферической крови, CD25⁺ и HLA-DR⁺ активированные Th, HLA-DR⁺ЦТЛ, НСТ спонтанная, фагоцитарные число и индексы моноцитов и нейтрофилов, NKG2D⁺ЦТЛ, спонтанная и стимулированная конковалином А или фитогемагглютинином миграция, CD1d⁺ лимфоциты, клетки памяти (T_{em}, T_{cm}, T_{naiv}), CD3⁺CD4⁺CTLA4⁺, NKG2D⁺NK, CD127^{low}Treg, FOXP3⁺Treg, двойные негативные Т-лимфоциты (DP, DN), иммуноглобулины (IgA, IgG, IgM), циркулирующие иммунные комплексы. При сопоставлении уровней показателей выделялись значения выше и ниже референсных (снижение до и более 50%). Сами референсные значения определялись на основании данных лаборатории, в которой проводился анализ.

Общая характеристика больных, включённых в исследование, представлена в таблице 1.

Таблица 1 – Характеристика больных, включённых в исследование

Характеристика	Количество включённых больных (полицевой учёт)		Количество пациентов с разными видами лечения		Количество пациентов с разными иммунными статусами	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
1	2	3	4	5	6	7
Всего больных	558	100,0	939	100,0	3041	100,0
Пол:						
Мужской	271	46,1	504	53,7	1413	46,5
Женский	317	53,9	435	46,3	1628	53,5
Медиана возраста, лет	54		53		53	
Диапазон	20–86		20–86		20–86	
Локализация первичной опухоли						
Меланома	348	59,2	576	61,3	1891	62,2
Рак почки	88	15,0	105	11,2	483	15,9
Саркома мягких тканей	53	9,0	113	12,0	334	11,0
Колоректальный рак	33	5,6	46	4,9	77	2,5
Первично-множественная опухоль	34	5,8	67	7,1	224	7,4
Прочие	32	5,4	32	3,4	32	1,1
Стадия заболевания						
I	28	4,8	32	3,4	125	4,1
II	54	9,1	62	6,6	249	8,2
III	123	21,0	188	20,0	841	27,7
IV	383	65,1	657	70,0	1826	60,0
Лечение на момент оценки состояния ИС*						
Хирургическое лечение	118	21,1	114	12,4	199	6,6
Химиотерапия	127	23,2	130	14,0	241	8,1
ХИТ	55	9,9	58	6,2	87	2,9
ТТ	25	4,6	29	2,8	51	1,7
Иммунотерапия: вакцины	307	55,1	320	36,2	1768	58,3
Иммунотерапия: цитокины	81	14,5	83	9,1	140	4,5
Иммунотерапия: модуляторы иммунного синапса	114	20,4	119	13,1	476	15,5
Прочие	41	7,4	56	6,2	79	2,6
Характер проводимого лечения						
Самостоятельная системная терапия	453	77	699	74,4	1896	62,3
Адьювантная терапия	136	20,7	240	25,6	1145	37,7

1	2	3	4	5	6	7
Линии предшествующего системного лечения						
0	296**	50,3	372	39,6	1174	38,6
1	78**	13,3	133	14,2	734	24,1
2	51**	8,7	87	9,3	587	19,3
3 и более	163**	27,7	347	37,0	546	18,0

Примечание: * – некоторые пациенты получали комбинированное и комплексное лечение; ** – указана линия лечения при первом включении больного в исследование; ХИТ – химиоиммуноterapia, ТТ – ингибиторы тирозинкиназ.

Методы лечения пациентов были определены в соответствии с предложенной нами ранее классификацией методов иммунотерапии [Новик А.В., 2018]. В нашем исследовании наличие иНЯ на момент оценки иммунного статуса использовалось только в качестве кофактора для прогнозирования эффективности терапии.

Статистический анализ и визуализация результатов выполнялись с использованием статистических пакетов SPSS v22, R v.3.5.3 и Microsoft Excel 2010. Использовались методы описательной статистики, методы семейства Хи-квадрат, метод пропорциональных рисков Кокса, метод Каплана–Майера, методы кластерного анализа и анализа соответствий, метод Bland–Altman, метод Random Forest языка программирования python 3.7.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка релевантности клинических данных и факторов прогноза у больных, включённых в исследование РЕПРИЗА. Для оценки параметров эффективности лечения у включённых в исследование онкологических больных и определения оптимального перечня клинических факторов, отражающих прогноз заболевания, проведено исследование РЕПРИЗА [Новик А.В., 2020]. Характеристика больных представлена в таблице 2.

Таблица 2 – Характеристика больных, включённых в исследование РЕПРИЗА

Показатель	Меланома		СМТ	ПКР		КРР
	А	П	П	А	П	П
1	2	3	4	5	6	7
Кол-во больных, абс.	606	769	123	45	47	62
Возраст, лет: медиана (диапазон)	50 (20–85)	51 (18–79)	47 (21–79)	58 (39–79)	50 (34–74)	59 (29–75)
Пол: мужской, абс. (%)	295 (48,8)	372 (48,4)	31 (25,2)	24 (53,3)	34 (72,3)	32 (51,6)
Пол: женский, абс. (%)	311(51,3)	397 (51,6)	92 (74,8)	21 (46,7)	13 (27,7)	30 48,4)
Стадия I, абс. (%)	41 (6,8)	0	0	13 (28,9)	0	0
Стадия II, абс. (%)	214 (35,3)	0	9 (7,3)	11 (24,4)	0	0
Стадия III, абс. (%)	235 (38,8)	56 (7,3)	7 (5,7)	7 (15,6)	0	0
Стадия IV, абс. (%)	116 (19,2)	713 (92,7)	107 (87,0)	14 (31,1)	47 (100,0)	62 (100,0)
Предшествующее системное лечение						
Не проводилось, абс. (%)	292 (43,8)	48 (6,2)	16 (13,0)	39 (86,7)	12 (25,5)	14 (22,6)
1 линия, абс. (%)	190 (31,4)	164 (21,3)	26 (21,1)	5 (11,1)	17 (36,2)	23 (37,1)
2 линия, абс. (%)	61 (10,1)	196 (25,5)	28 (22,8)	1 (2,2)	7 (14,9)	15 (24,2)
3 и более линий, абс. (%)	63 (10,4)	362 (47,0)	53 (43,1)	0	11 (23,4)	10 (16,1)
Проведённое лечение, абс (%)						
МХТ	29 (4,8)	209 (27,1)	20 (16,3)	0	0	27 (43,5)
ПХТ		46 (6,0)	65 (52,8)	0	0	

1	2	3	4	5	6	7
ДКВ	64 (10,6)	50 (6,5)	38 (30,9)	0	0	0
ГМВ	24 (4,0)	41 (5,3)	0	0	0	0
НМВ	10 (1,7)	21 (2,7)	0	29 (64,4)	17 (36,2)	0
ХИТ	0	75 (9,7)	0	0	0	35 (56,5)
Интерфероны	61 (10,1)	48 (6,2)	0	0	10 (21,3)	0
Анти-CTLA4	0	99 (12,9)	0	0	0	0
Анти-PD1	0	33 (4,3)	0	0	0	0
Интерлейкин-2	0	50 (6,5)	0	0	0	0
ТТ	0	57 (7,4)	0	0	20 (42,6)	0
Виротерапия	0	10 (1,3)	0	0	0	0
СЛТ	0	31 (4,0)	0	0	0	0
Полная циторедукция	417 (25,2)	0	0	16 (35,6)	0	0
Наблюдение за больными						
Медиана длительности, (диапазон), мес.	38,1 (1–385)	10,2 (0,1–153)	16,6 (1–86,9)	39,4 (2,8–190)	13,19 (1–125,9)	15,3 (1,4–51,7)
Цензурированные по ОВ, %	38,4	22,9	40,7	68,9	55,3	69,4
Цензурированные по ВДП, %	11,9	9,6	12,2	60,0	10,6	25,8
Потерины для наблюдения, %	16,0	17,0	37,4	28,9	29,8	19,4

Примечание: СМТ – саркомы мягких тканей; ПКР – почечноклеточный рак; КРР – колоректальный рак; А – адьювантная терапия; П – паллиативная (самостоятельная) лекарственная терапия; МХТ – монокимioterapia; ПХТ – полихимioterapia; ДКВ – дендритноклеточные вакцины; ГМВ – геномодифицированные вакцины; НМВ – вакцины из немодифицированных инактивированных опухолевых клеток; СЛТ – стереотаксическая лучевая терапия; интерфероны – интерфероны альфа или гамма; Анти-CTLA4 – ипилимумаб или тремилумаб; Анти-PD1 – ниволумаб или пембролизумаб; ТТ – ингибиторы тирозинкиназ; ВДП – выживаемость до прогрессирования.

Показатели общей выживаемости и выживаемости до прогрессирования при адьювантной терапии больных меланомой представлены в таблице 3.

Таблица 3 – Показатели выживаемости больных меланомой кожи, получавших адьювантную терапию

Группа	Показатель	Медиана, мес.	Выживаемость, %		
			1-летняя	3-летняя	5-летняя
ХТ	ОВ (95% ДИ)	32,5 (20,3–44,6)	82,8 (69–96,5)	38,2 (19,9–56,6)	7,6 (0–17,8)
	ВДП (95% ДИ)	5 (3,6–6,5)	21 (5,9–35,4)	3 (0–10,1)	0
ДКВ	ОВ (95% ДИ)	83,5 (54,5–112,4)	93,5 (87,4–99,7)	68,7 (56,7–80,8)	59,2 (45,6–72,9)
	ВДП (95% ДИ)	12,2 (5,6–18,7)	51,2 (38,9–63,5)	35 (22,8–46,5)	32 (20,3–44,2)
ГМВ	ОВ (95% ДИ)	НД	90,9 (78,9–100,0)	63 (41,0–85,1)	63 (41,0–85,1)
	ВДП (95% ДИ)	40,5 (–)	56,5 (36,3–76,8)	45,7 (24,4–66,9)	45,7 (24,4–66,9)
НМВ	ОВ (95% ДИ)	32,1 (0–77,9)	90 (71,4–100,0)	50 (19,0–81,0)	30 (1,6–58,4)
	ВДП (95% ДИ)	18,2 (0–41,6)	60 (29,6–90,4)	40 (9,6–70,4)	20 (0–44,8)
Интерфероны	ОВ (95% ДИ)	69,7 (32,5–106,9)	91,6 (84,5–98,6)	64,8 (51,9–77,7)	51,4 (37,4–65,4)
	ВДП (95% ДИ)	9,2 (4,4–14,0)	44,3 (31,8–56,7)	9,9 (1,9–18,0)	2 (0–7,2)
Полная циторедукция	ОВ (95% ДИ)	50,3 (42,0–58,6)	91 (88,2–93,7)	60,5 (55,6–65,3)	44,9 (39,8–50,0)
	ВДП (95% ДИ)	7,7 (6,3–9,0)	40,1 (35,4–44,9)	19,8 (15,9–23,7)	10,6 (7,5–13,8)

Примечание: НД – не достигнута; «–» – невозможно рассчитать.

Эффективность адьювантной лекарственной терапии существенно отличалась у больных меланомой ($p=8 \times 10^{-5}$) в зависимости от метода проведённого лечения [Новик А.В., 2020]. При построении модели пропорциональных рисков Кокса важными факторами для

прогнозирования ОВ были стадия, наличие первично-множественной опухоли и проведённое лечение [Новик А.В., 2020]. Применение ДКВ в этой модели также значимо снижало риск смерти на 49,1% ($p=0,006$). Ещё более активным вариантом лечения являлась ГМВ, снижавшая риск смерти на 76,9% ($p=2 \times 10^{-4}$). Значимыми прогностическими факторами ($p < 0,05$) в многофакторном анализе ВДП являлись стадия заболевания, уровень лактатдегидрогеназы (ЛДГ), вид лекарственного лечения и количество применённых методов лекарственного воздействия [Новик А.В., 2020]. У больных, получавших адъювантную химиотерапию, риск прогрессирования был в 2,15 раза выше (95% ДИ 1,358–3,408) по сравнению с хирургическим лечением. Использование комбинированного подхода в лечении, сочетающего лекарственную терапию и различные методы локального лечения, снижало риск прогрессирования на 38,7% (95% ДИ 22,9–51,8%) с каждым добавленным методом терапии.

Оцениваемая в нашем исследовании когорта больных, по результатам сопоставления с данными исследований COMBI-AD, KeyNote-054, IMMUNED, E46976, CheckMate 238, по своим характеристикам более соответствует группам пациентов с меланомой крайне высокого риска, что обусловлено включением значительной доли больных с IV стадией заболевания (19,2%) и предлеченных (20,5%). Показатели ОВ и ВДП при самостоятельной лекарственной терапии больных меланомой представлены в таблице 4.

Таблица 4 – Показатели эффективности лечения больных меланомой кожи, получавших паллиативную терапию

Группа	ОО, % 95% ДИ	Показатель	Медиана, мес.	Выживаемость, %		
				1-летняя	3-летняя	5-летняя
МХТ	3,7	ОВ (95% ДИ)	12,9 (11,1–14,6)	55,3 (48,3–62,3)	16,8 (11,1–22,5)	11,6 (6,5–16,7)
	1,35–6,21	ВДП (95% ДИ)	2,4 (2,0–2,9)	8,1 (4,4–11,9)	2,4 (0–5,0)	1,6 (0–3,8)
ПХТ	28,6	ОВ (95% ДИ)	11,8 (10,0–13,6)	51,2 (36,2–66,1)	12 (0,1–24,0)	6 (0–16,3)
	15,3–41,3	ВДП (95% ДИ)	2,8 (1,5–4,2)	21,8 (9,6–34,1)	0	–
НМВ	4,76	ОВ (95% ДИ)	18,1 (4,4–31,8)	70,7 (51,0–90,4)	12,2 (0–28,0)	12,2 (0–28)
	0,0–17,7	ВДП (95% ДИ)	3,2 (1,8–4,6)	12,2 (0–26,4)	0	–
ГМВ	0	ОВ (95% ДИ)	5,6 (2,0–9,1)	26,6 (12,8–40,4)	8 (0–18,0)	4 (0–11,4)
	0,0–2,3	ВДП (95% ДИ)	2,7 (1,9–3,4)	3 (0–6,0)	0	–
ДКВ	6	ОВ (95% ДИ)	11,4 (9,4–13,4)	45,8 (31,7–59,9)	12 (2,0–22,0)	12 (2,0–22,0)
	1,2–14,2	ВДП (95% ДИ)	2,9 (1,8–4,6)	7,1 (0–14,2)	4,7 (0–10,8)	2,4 (0–6,8)
ХИТ	18,7	ОВ (95% ДИ)	12,4 (11,3–13,5)	54,6 (43,0–66,2)	14,8 (5,2–24,4)	9,9 (1,4–18,4)
	10,7–28,2	ВДП (95% ДИ)	7,7 (6,3–9,0)	14,9 (6,6–23,2)	2,5 (0–7,1)	2,4 (0–7,1)
ИФН	8,3	ОВ (95% ДИ)	16 (10,1–21,8)	62,1 (48,3–75,9)	22,1 (9,9–34,3)	16,2 (4,8–27,5)
	2,3–17,7	ВДП (95% ДИ)	2 (1,4–2,5)	16,1 (5,6–26,7)	0	–
Интерлейкин-2	8	ОВ (95% ДИ)	9,1 (7,9–10,3)	40,2 (26,4–54,0)	6,6 (0–14,3)	6,6 (0–14,3)
	2,18–17,0	ВДП (95% ДИ)	1,8 (1,5–2,2)	8,2 (0,5–15,8)	2,7 (0–7,8)	2,7 (0–7,8)
Анти-CTLA4	13,1	ОВ (95% ДИ)	12,2 (8,7–15,7)	51,3 (41,4–61,1)	23 (14,6–31,5)	20,5 (12,3–28,7)
	7,23–20,5	ВДП (95% ДИ)	3,7 (3,0–4,3)	15,6 (8,4–22,9)	10,4 (4,0–16,8)	9 (2,9–15,1)
Анти-PD1	33,3	ОВ (95% ДИ)	25,5 (3,6–47,4)	63,3 (46,1–80,6)	42,5 (21,7–63,2)	42,5 (21,7–63,2)
	17,3–49,4	ВДП (95% ДИ)	5,1 (0–11,3)	39,7 (22,6–56,8)	24,7 (7,4–42,0)	16,5 (0–34,0)
BRAFi	43,6	ОВ (95% ДИ)	14,6 (10,9–18,3)	65,7 (50,0–81,4)	19,9 (5,3–34,5)	11,4 (0–23,7)
	28,0–59,2	ВДП (95% ДИ)	5,5 (3,9–7,0)	23,3 (9,6–37,0)	0	–
BRAFi + MEKi	55,6	ОВ (95% ДИ)	19,3 (16,0–27,0)	88,9 (74,4–100,0)	16,3 (0–38,6)	0
	32,6–78,51	ВДП (95% ДИ)	7,3 (6,9–7,7)	25,7 (5,2–46,2)	6,4 (0–18,5)	–

Примечание: ОО – объективный ответ по RECIST 1.1; НД – не достигнута; «–» – невозможно рассчитать; ГМВ – геномодифицированные геном Tag-7 вакцины; НМВ – немодифицированные аутологичные вакцины; ИФН – интерфероны; BRAFi – ингибиторы BRAF; MEKi – ингибиторы MEK.

При проведении многофакторного анализа в модели Кокса важными факторами прогноза ОВ ($p < 0,05$) для этой категории пациентов оказались распространённость метастатического процесса, уровень ЛДГ, статус мутации в гене BRAF, первично-множественный характер опухоли и предшествующее лечение [Новик А.В., 2020]. При этом наличие в анамнезе терапии анти-CTLA4 или анти-PD1 препаратами снижало риски смерти, а проведение ранее ПХТ, методов устранения иммуносупрессирующих факторов, ингибиторов тирозинкиназ, фотодинамической терапии, виротерапии повышало данные показатели. Количество линий предшествующего системного лечения или проведение лечения при редких типах меланомы кожи (меланомы слизистых, глаза) являлись прогностическими только в моделях, не учитывающих конкретный вид проведённой терапии [Новик А.В., 2020].

Некоторые виды лечения в наших моделях прогнозирования ОВ и ВДП у больных меланомой оказывали противоречивое влияние на риск наступления соответствующих событий [Новик А.В., 2020]. Так, ГМВ демонстрировала повышение риска прогрессирования заболевания (ПЗ) или смерти пациентов, достигавшего в отдельных моделях уровня статистической значимости $p < 0,05$. Однако этот же метод оказался лучшим средством терапии при использовании в адьювантном режиме.

При оценке исключительно механизмов противоопухолевого действия изучаемых методов лечения без учёта роли конкретного метода нами было выявлено неблагоприятное прогностическое значение мужского пола, по сравнению с женским, при оценке ОВ (относительный риск – ОР 1,222, 95% ДИ 1,08–1,382) [Новик А.В., 2020]. Количество использованных методов терапии являлось благоприятным фактором, снижая риск смерти от 10 до 30% (в зависимости от перечня используемых факторов).

Нумерически, параметры эффективности лечения в нашем исследовании были хуже таковых в регистрационных исследованиях ингибиторов BRAF [Robert C., 2019]. Однако, при сравнении с данными из реальной клинической практики [Moser J.C., 2019], мы получили сопоставимые результаты. Для анти-PD-1 полученные нами результаты превосходили параметры эффективности монотерапии ниволумабом при второй и последующих линиях лекарственного лечения [Larkin J., 2018] и были сопоставимы с применением анти-PD1 терапии первой линии [Schachter J., 2017]. Эффективность терапии ипилимумабом в нашем исследовании была несколько ниже, чем в исследовании KeyNote 006 [Schachter J., 2017], однако соответствовала исследованию CA184-169 [Ascierto P.A., 2017].

Эффективность терапии сарком мягких тканей представлена в таблице 5.

Таблица 5 – Показатели эффективности лечения больных саркомами мягких тканей, получавших паллиативную терапию

Группа	ОО, %	Показатель	Медиана, мес.	Выживаемость, %		
	95% ДИ			1-летняя	3-летняя	5-летняя
МХТ	0	ОВ (95% ДИ)	12,4 (5,6–19,2)	60 (37,0–83,0)	7,5 (0–21,5)	0
	0–4,73	ВДП (95% ДИ)	2 (1,2–2,8)	–	–	–
ПХТ	20	ОВ (95% ДИ)	29,6 (23,2–35,9)	88 (79,4–96,4)	42,2 (27,8–56,5)	31,1 (17,0–45,3)
	11,3–30,5	ВДП (95% ДИ)	6 (3,2–8,7)	25,8 (14,9–36,7)	7,9 (0,6–15,2)	4 (0–9,3)
ДКВ	2,6	ОВ (95% ДИ)	20,9 (13,2–28,6)	71 (55,9–86,2)	32 (13,9–50,2)	12 (0–31,2)
	0–10,0	ВДП (95% ДИ)	4,3 (2,2–6,5)	23,3 (9,6–37,0)	0	–

Примечание: ОО – объективный ответ по RECIST 1.1; «–» – невозможно рассчитать.

При многофакторном анализе стадия заболевания оказалась независимым фактором прогноза ОВ ($p = 0,035$), но не ВДП. Для ВДП важными факторами стали применение методов с возможными иммуномодулирующими свойствами, вакцинотерапии и комплексного лечения ($p < 0,05$). При анализе ОВ выявлено, что проведённая ранее МХТ увеличивала риск смерти пациентов ($p = 0,01$).

Противоопухолевая лекарственная терапия являлась важным фактором, определяющим ОВ и ВДП ($p=0,02$ и $p=0,13$ соответственно). ПХТ в многофакторном анализе обладала наибольшим эффектом, по сравнению с монокимотерапией. Применение ДКВ также приводило к снижению риска прогрессирования (ОР 0,406; 95% ДИ 0,22–0,742), что, однако, не трансформировалось в статистически значимые преимущества в оценке ОВ (ОР 0,592; 95% ДИ 0,3–1,169). Высокая эффективность ПХТ соответствует А. Comandone с соавт. (2017) и А. Zeg с соавт. (2018).

Нами проведена оценка эффективности адьювантной терапии у больных раком почки. Показатели ОВ и ВДП у этой категории больных представлены в таблице 6.

Таблица 6 – Показатели эффективности лечения больных раком почки, получавших адьювантную терапию

Группа	Показатель	Медиана, мес.	Выживаемость, %		
			1-летняя	3-летняя	5-летняя
Вакциноterapia (ДКВ, ГМВ, НМВ)	ОВ (95% ДИ)	107,1 (25,8–188,5)	89 (77,2–100,0)	76 (60,3–91,7)	69 (49,4–88,6)
	ВДП (95% ДИ)	68,5 (41,6–95,4)	88,7 (76,6–100,0)	73,9 (55,5–92,3)	64,6 (41,3–88,0)
Хирургическое лечение	ОВ (95% ДИ)	80,8 (12,6–149)	100 –	86 (68,4–100,0)	59 (31,6–86,4)
	ОВ (95% ДИ)	24,1 (15,2–33,1)	65,5 (41,1–90,0)	19,1 (0–42,4)	–

Примечание: «–» – невозможно рассчитать.

В многофакторном анализе значимым фактором прогноза оказалась лишь стадия заболевания ($p=0,021$). При анализе ВДП, как с использованием метода Каплана–Майера, так и при использовании метода пропорциональных рисков Кокса, различия между методами терапии оказались статистически значимыми ($p=0,004$), тогда как стадия не являлась фактором прогнозирования ВДП. Возраст, напротив, являлся значимым фактором, снижая ОР прогрессирования на 6% с каждым дополнительным годом жизни (ОР 0,94; $p=0,017$). Полученные данные согласуются с результатами современных исследований по адьювантной терапии рака почки [Motzer R.J., 2018; Gross-Goupil M., 2018]

Эффективность методов системного лечения диссеминированного рака почки представлена в таблице 7.

Таблица 7 – Эффективность паллиативной терапии у больных раком почки

Группа	ОО, %	Показатель	Медиана, мес.	Выживаемость, %		
	95% ДИ			1-летняя	3-летняя	5-летняя
Ингибиторы тирозинкиназ	20	ОВ (95% ДИ)	38,6 (31,5–45,7)	88,6 (73,7–100,0)	59 (29,6–88,5)	16,4 (0–43,3)
	5,7–39,8	ВДП (95% ДИ)	6,7 (3,9–9,4)	33,3 (12,4–54,3)	13,3 (0–29,9)	–
Немодифицированные вакцины	5,88	ОВ (95% ДИ)	14,3 (6,3–22,3)	58,8 (35,4–82,2)	21,8 (0–44,2)	10,9 (0–29,7)
	0–21,5	ВДП (95% ДИ)	4,1 (2,4–5,8)	27,3 (5,8–48,8)	0	–
Интерферон-альфа	0	ОВ (95% ДИ)	8,1 (5,9–10,2)	44 (12,0–76,9)	44 (12,0–76,9)	44 (12–76,9)
	0–9,3	ВДП (95% ДИ)	2,1 (0,8–3,4)	20 (0–44,8)	20 (0–44,8)	20 (0–44,8)

Примечание: ОО – объективный ответ по RECIST 1.1; «–» – невозможно рассчитать.

При проведении многофакторного анализа ВДП важными факторами, определявшими риск прогрессирования, были прогноз по MSKCC ($p=4 \times 10^{-4}$), несветлоклеточный характер опухоли ($p=0,002$) и наличие первично-множественных злокачественных новообразований ($p=3 \times 10^{-6}$). При анализе ОВ важными факторами прогноза оказались предлеченность больного и несветлоклеточный вариант рака почки ($p=0,01$). Эффективность терапии в исследовании РЕПРИЗА значительно уступала результатам первой линии терапии [Sheng X., 2019; Rini B.I., 2020], однако была сопоставима с таковыми при использовании ингибиторов ТКИ во второй линии лечения [Voss M.H., 2019; Motzer R.J., 2018].

Эффективность терапии больных колоректальным раком представлена в таблице 8.

Таблица 8 – Эффективность терапии у больных колоректальным раком в исследовании РЕПРИЗА

Группа	ОО, %	Показатель	Медиана, мес.	Выживаемость, %		
	95% ДИ			1-летняя	3-летняя	5-летняя
ХТ	7,4	ОВ (95% ДИ)	32,2 (23,1–41,2)	96 (88,2–100,0)	44 (10,7–77,3)	0
	0,8–20,5	ВДП (95% ДИ)	4,7 (4,2–5,3)	22 (6,3–37,7)	0	–
ХИТ	42,9	ОВ (95% ДИ)	38,7 (20,0–57,4)	86 (72,3–99,7)	79 (59,4–98,6)	0
	26,5–59,3	ВДП (95% ДИ)	7 (3,0–11,0)	43 (21,4–64,6)	0	–

Примечание: «–» – невозможно рассчитать.

ХИТ (сочетание цитостатиков с моноклональными антителами) обладала значительными преимуществами, по сравнению с химиотерапией, как по частоте ОО, так и по ВДП у больных колоректальным раком. В многофакторном анализе наблюдалось снижение риска прогрессирования на 59,6% с каждым дополнительным компонентом комплексного лечения ($p=4 \times 10^{-5}$), на 67% – при наличии хирургического лечения в анамнезе ($p=0,005$) и повышение в 2,6 раза при проведении ХТ без ингибиторов VEGF или EGFR.

При анализе параметров ОВ негативным фактором прогноза ОВ оказалось применение эфферентной терапии как до изучаемого периода лечения ($p=0,002$), так и во время такового ($p=0,09$). При этом применение комплексного лечения значительно снижало риск смерти ($p=0,003$) у этой категории пациентов.

Наше исследование показало меньшую эффективность ХТ и сопоставимую эффективность ХИТ в отношении ВДП и более высокую ОВ при сопоставлении с исследованиями, изучавшими эффективность второй и последующих линий терапии КРР [Cascinu S., 2017; Li J., 20180].

Определение воспроизводимости оценок иммунного статуса методом проточной цитометрии – исследование ВАСИЛИСА. Для оценки вариабельности измерений показателей иммунного статуса нами были использованы 100 случайных иммунных статусов, проходивших последовательную оценку в отделе онкоиммунологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. Дизайн исследования представлен на рисунке 2.

Измерения иммунологических показателей проводили два врача независимо друг от друга. Были оценены абсолютные ($10^9/л$) и относительные (% от лимфоцитов) значения показателей иммунного статуса: В-лимфоциты, Т-лимфоциты, Th, HLA-DR⁺Th, CD25⁺Th, ЦТЛ, HLA-DR⁺ЦТЛ, CD127^{low}Treg, NK, NKT, DP, DN, иммунорегуляторный индекс (ИРИ), отношение NK к ЦТЛ, отношение NKT к ЦТЛ, отношение Т-лимфоцитов к Th, отношение ЦТЛ к Treg (Т-регуляторным клеткам).

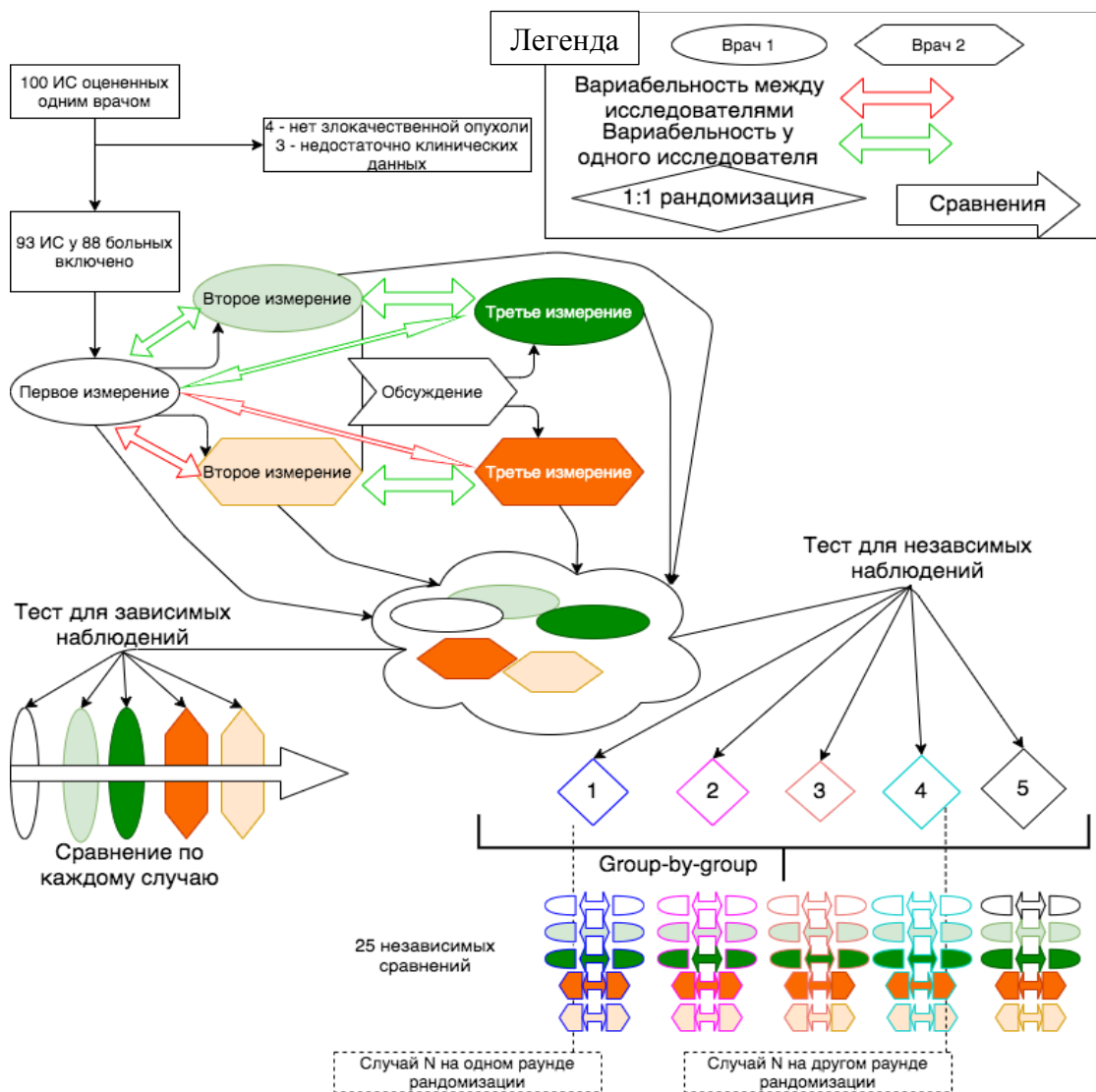


Рисунок 2 – Дизайн исследования по оценке варибельности измерений субпопуляций лимфоцитов в иммунном статусе

Для оценки влияния варибельности измерений на результат исследования полученные данные сравнивались между собой с помощью критерия Фридмана для k зависимых наблюдений. Некорректными считались показатели с вероятностью нулевой гипотезы об отсутствии различий в наблюдениях менее 5%. Группы 1 и 2 сравнивались между собой в каждом из измерений с помощью критерия Манна–Уитни для независимых выборок. При этом оценивалось изменение уровня значимости показателя. Учитывая пять рандомизированных когорт и пять измерений, для каждого показателя сравнение между группами проводилось 25 раз. За уровень значимости α был принят критерий 0,05. При наличии разных отклонений относительно изучаемого уровня значений критерия 0,05 в 2-х и более измерениях использование теста считалось некорректным.

Нами была использована генерализация метода Bland–Altman с использованием медианы в качестве меры срединной тенденции и перцентилей (2,5% и 97,5%) [Bland J.M., 1999] для оценки варибельности измерений между исследователями (interobserver variability) и варибельности измерений одним исследователем (intraobserver variability).

Характеристика больных, включённых в исследование ВАСИЛИСА, представлена в таблице 9.

Таблица 9 – Характеристика больных, включённых в исследование ВАСИЛИСА

Показатель	Количество больных, %	Количество иммунных статусов, %
Всего наблюдений	88	93
Пол:		
Мужской	27 (31,0)	29 (31,0)
Женский	61 (69,0)	64 (69,0)
Возраст:		
Средний Диапазон	57 25–80	
Локализация первичной опухоли*:		
Меланома	25 (28,0)	29 (31,0)
Колоректальный рак	19 (22,0)	19 (20,0)
Рак молочной железы	18 (20,0)	19 (20,0)
Саркомы мягких тканей	7 (8,0)	7 (8,0)
Первично-множественные опухоли	7 (8,0)	7 (8,0)
Прочие виды опухолей	12 (14,0)	12 (13,0)

Примечание: * – указаны опухоли с количеством наблюдений >5%.

При оценке динамики измерений, даже на относительно небольшой по объему выборке, практически для всех показателей зафиксированы статистически значимые отличия, хотя использовались и анализировались абсолютно идентичные данные. При сравнении независимых наблюдений измерения сами по себе, в подавляющем большинстве случаев, не оказывали существенного влияния на результат анализа и позволяли одинаково его интерпретировать в каждом измерении. Это свидетельствует об отсутствии влияния вариабельности измерений иммунологических показателей на результаты сравнения отдельных групп пациентов в один момент времени. Таким образом, для обработки результатов оценки иммунного статуса требуется учитывать вариабельность измерений, прежде всего, при анализе зависимых наблюдений.

Вместе с тем в нашем исследовании большинство показателей характеризовались высокой воспроизводимостью. Абсолютные величины могли быть измерены точно в пределах $0,05 \times 10^9/\text{л}$, относительные – в пределах 1%. Наиболее вариабельными оказались показатели активированных HLA-DR и CD25 популяций Т-лимфоцитов и соотношение ЦТЛ к $CD127^{\text{Low}}\text{Treg}$.

В ходе анализа было выявлено, что прогнозирование возможно без учёта измеряемой субпопуляции лимфоцитов. Погрешности измерений резко увеличивались при малых величинах показателей, затем оставались относительно постоянными на значительном протяжении и вновь имели тенденцию к снижению при оценке популяций с большим содержанием клеток, что, вероятно, получило отражение в более точных совпадениях измерений.

Мы предположили, что границы 97,5% перцентиля разниц в измерениях показателя, взятые по максимальному значению, в зависимости от среднего значения сравниваемых показателей, могут быть использованы для определения минимально определяемых различий измерений (MDD, Minimal detectable difference). Результаты такого обобщения приведены в таблице 10.

При сравнении двух иммунологических показателей различия меньше, чем указанный показатель, не могут считаться истинными, поскольку их нельзя будет дифференцировать от погрешности измерения.

Таблица 10 – Размеры минимально измеряемых различий показателей в зависимости от единиц их измерения

Единица измерения	Среднее значение сравниваемых показателей (M)		MDD
	От	До	
%*	0	0,5000	1,7750
	0,5000	0,7044	3,0000
	0,7044	1,1000	3,3800
	1,1000	3,7239	4,4000
	3,7239	19,4184	5,6224
	19,4184	67,7000	4,5600
	67,7000	68,6000	3,7400
	68,6000	89,0500	3,5400
10 ⁹ /л	0	0,0058	0,0411
	0,0058	0,0186	0,0936
	0,0186	0,4197	0,1431
	0,4197	1,4086	0,0764
	1,4086	1,5512	0,0653
	1,5512	2,9814	0,0534
Соотношение показателей	0	0,0737	0,1240
	0,0737	0,2325	0,2057
	0,2325	5,2580	0,3151
	5,2580	5,2729	0,1581

Примечание: * – учитывались проценты от общего числа лимфоцитов.

Таким образом, исследование ВАСИЛИСА показало, что существует определённая погрешность измерений иммунологических показателей. Данная погрешность практически не влияет на результаты сравнений независимых групп наблюдений, поэтому может не учитываться при данном типе сравнений. С другой стороны, при анализе зависимых наблюдений вариабельность оценок может вызвать существенное смешение результатов исследования, что требует её учёта при подобных методах оценки. Поэтому при анализе краткосрочной динамики иммунологических показателей в исследовании АИСТ мы стали опираться на общие (т. е. полученные в результате обобщений, представленных выше) и специфические (т. е. полученные при анализе вариабельности каждого показателя методом Бленда–Альтмана) минимально определяемые различия.

Распространённость иммунологических нарушений при злокачественных солидных опухолях в изучаемых когортах пациентов. При оценке наличия каких-либо отклонений в иммунологических показателях в изучаемых когортах онкологических больных обнаружено, что лишь в 4 (0,1%) наблюдениях все анализируемые параметры были в пределах референсных значений. Повышение иммунологических показателей зарегистрировано в 19,69% (95% ДИ 19,45–19,93%), снижение – в 15,55% (95% ДИ 15,33–15,77), из которых выраженное снижение отмечено в 4,04% (95% ДИ 3,92–4,16) случаев.

При анализе показателей, которые отражают элементы врождённой ИС, наиболее часто изменения касались фагоцитарного индекса моноцитов (повышение в 74% иммунных статусов) и уровня лимфоцитов, активно участвующих в адаптивном иммунном ответе (снижение относительных значений в 51,7% иммунных статусов). Кроме того, выявлено снижение, в большей степени в абсолютных значениях, показателей первого уровня: основных популяций (Т- и В-лимфоциты, НК-клетки) и субпопуляций Т-лимфоцитов (Т-хелперы, Т-ЦТЛ, их соотношение) [Рекомендации ВОЗ, 1974]; увеличение доли регуляторных субпопуляций лимфоцитов (таких, как НКТ-клетки, FOXP3⁺ или CD127^{low} Treg).

В В-клеточном звене ИС наиболее частыми отклонениями было снижение относительного и абсолютного уровня В-лимфоцитов, повышение уровня отдельных классов иммуноглобулинов и циркулирующих иммунных комплексов. Среди изменений в маркерах активации ИС чаще наблюдалось повышенное содержание маркеров поздней активации

(CD95⁺, HLA-DR⁺), тогда как маркеры ранней активации (CD25⁺, CD38⁺) чаще оказывались сниженными, что свидетельствует о напряженности иммунного ответа.

Графическое отображение изменений в иммунном статусе, наблюдавшихся при различных типах опухоли и разных стадиях, представлено на рисунке 3.

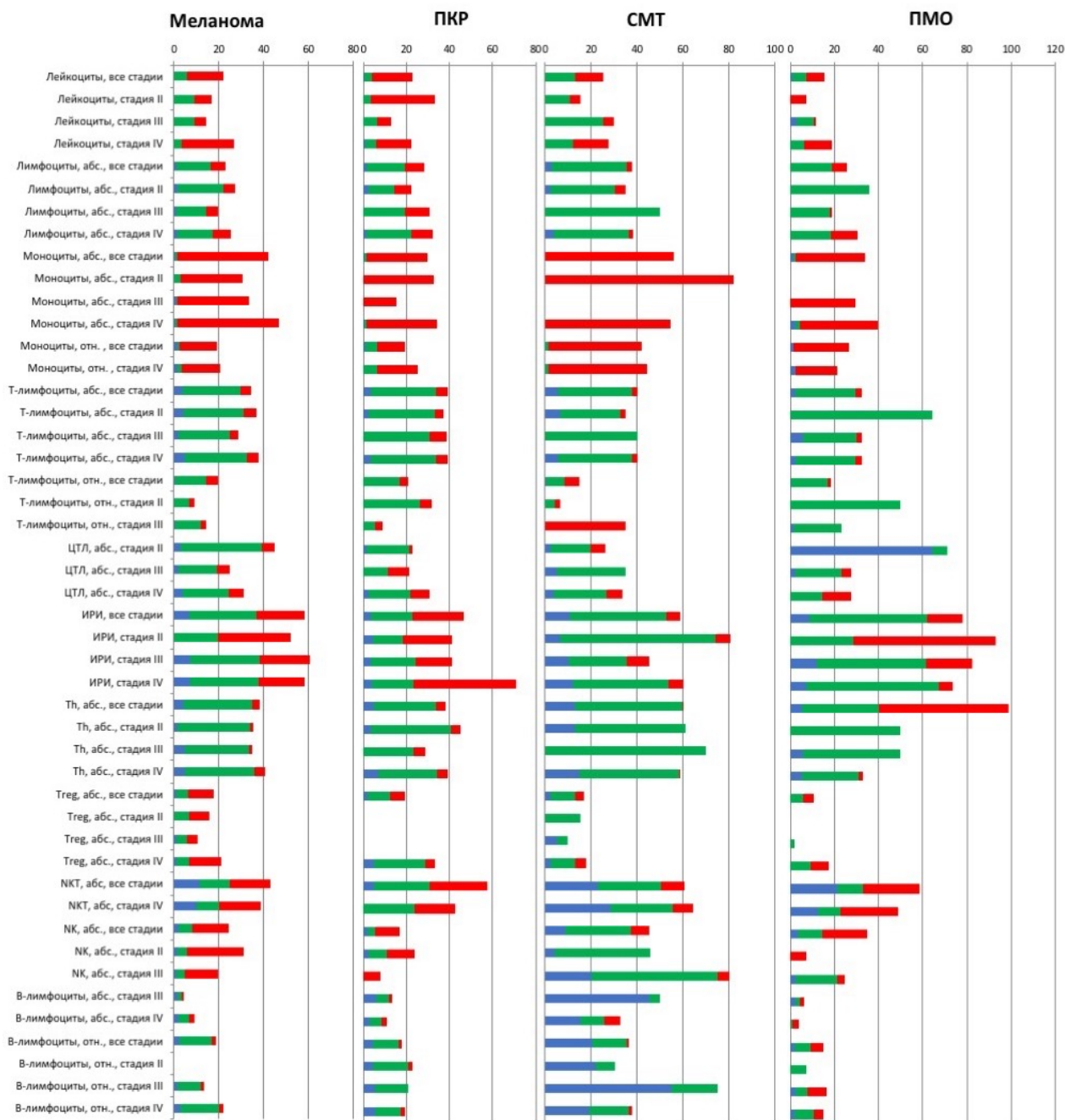


Рисунок 3 – Распределение отклонений иммунологических показателей в зависимости от типа опухоли и стадии

Примечание: Во всех графиках показатели расположены в одинаковом порядке: суммарный показатель по всем стадиям, затем значения отклонений от I до IV стадии.

Выявленные нами профили иммунологических нарушений в изученных когортах пациентов согласуются с представлениями о механизмах резистентности опухоли к воздействиям ИС [Binnewies M., 2018] и свидетельствуют о разных защитных механизмах, привлекаемых для ускользания опухоли от иммунного ответа, которые во многом обусловлены различными генетическими профилями злокачественного новообразования. Так, для меланомы

более характерным оказалась активация супрессорных механизмов в опухолевом очаге, что приводит к истощению иммунной системы, постепенно становящемуся необратимым [Binnewies M., 2018].

В нашем исследовании наблюдалось усиление супрессорных воздействий и переключение ответа на неспецифическое звено по мере прогрессирования метастатического процесса меланомы, что соответствует данной гипотезе. При саркомах, которые, наоборот, характеризуются меньшей экспрессией иммуногенных антигенов [Danilova A., 2020], мы наблюдали более позднее повышение эффекторных популяций и меньшую частоту увеличений Treg. У больных КРР, который также характеризуется относительно высокой частотой мутаций [Alexandrov L.B., 2013], с одной стороны, и значительной прогностической ролью ассоциированных с опухолью иммунологических изменений [Angell H.K., 2019], с другой, мы наблюдали отличный от меланомы профиль изменений, с большей частотой значительного снижения уровня Th при высоком относительном содержании Treg, которые являются одной из субпопуляций Th.

Характеристика иммунологических синдромов. Для комплексной оценки состояния ИС нами предпринята попытка выделения отдельных иммунологических синдромов на основании показателей иммунного статуса. Использовались как непосредственные значения показателей, так и шкалированные относительно нормальных величин значения с использованием тех же четырёх уровней показателя, что и в предыдущем разделе. Для выявления синдромов использовался метод двухэтапного кластерного анализа в SPSS [Chiu T., 2001]. Количество возможных кластеров определялось на основании байесовского информационного критерия. При объединении всех систем было получено 14 групп, которые отражают как количественный состав, так и динамику состояния ИС.

Единственные статистически значимые отличия по встречаемости синдромов между различными типами солидных опухолей при III стадии были выявлены только по частоте признаков торможения иммунного ответа при нормальных значениях субпопуляций лейкоцитов и повышенном содержании Т-лимфоцитов. При IV стадии различия были более очевидными. Лимфопения с активацией ИС чаще всего встречалась при КРР, тогда как при меланоме и первично-множественных опухолях этот тип реагирования встречался реже ($p < 0,05$). Частота лимфоцитоза с активацией ИС была минимальна при меланоме, что существенно отличалось от рака почки. Лимфопения с торможением ИС (низкое содержание активированных Т-лимфоцитов) чаще всего наблюдалась при СМТ и значительно реже при меланоме и первично-множественных опухолях ($p < 0,05$). Лимфоцитоз с торможением ИС чаще наблюдался при первично-множественных опухолях и КРР и редко при меланоме, ПКР и СМТ.

При меланоме моноцитоз с торможением ИС значительно чаще встречался у больных со II стадией заболевания, по сравнению с пациентами с IV стадией, тогда как активация ИС при лимфоцитозе чаще встречалась при III стадии ($p < 0,05$). Воспалительный сдвиг с активацией ИС и снижением уровня Т-лимфоцитов, напротив, наблюдался только при IV стадии ($p < 0,05$). При СМТ частота двух вариантов воспалительного сдвига с торможением ИС нарастала к IV стадии заболевания, тогда как частота варианта лимфоцитоза с торможением ИС снижалась с 22,2% при III стадии до 14,2% при IV стадии ($p < 0,05$). Важным было произвести оценку динамики изменения состояний ИС у различных категорий пациентов. Было выделено 522 пары иммунных статусов, последовательно определённых у одного и того же больного. Большинство состояний оказались взаимосвязаны между собой, однако прослеживалась общая тенденция перехода от активированной ИС к её торможению. При этом стоит подчеркнуть, что в 6-ти (в большей степени в абсолютных значениях) из 14 кластеров самым частым сценарием было сохранение одного и того же иммунологического синдрома, что позволяет предположить относительную стабильность данных состояний.

Нами обнаружено, что большинство кластеров с активацией ИС являются начальными этапами цепи переходов или промежуточными состояниями, тогда как для самых крупных кластеров с торможением ИС характерна значительная частота стабильного состояния и обратимые перемещения между четырьмя из них.

В нашей работе мы оценили несколько различных классификаций состояния ИС, как разработанных нами, так и предложенных другими авторами. Для определения общности этих показателей мы провели множественный анализ соответствия этих систем. Его результаты представлены на рисунке 4.

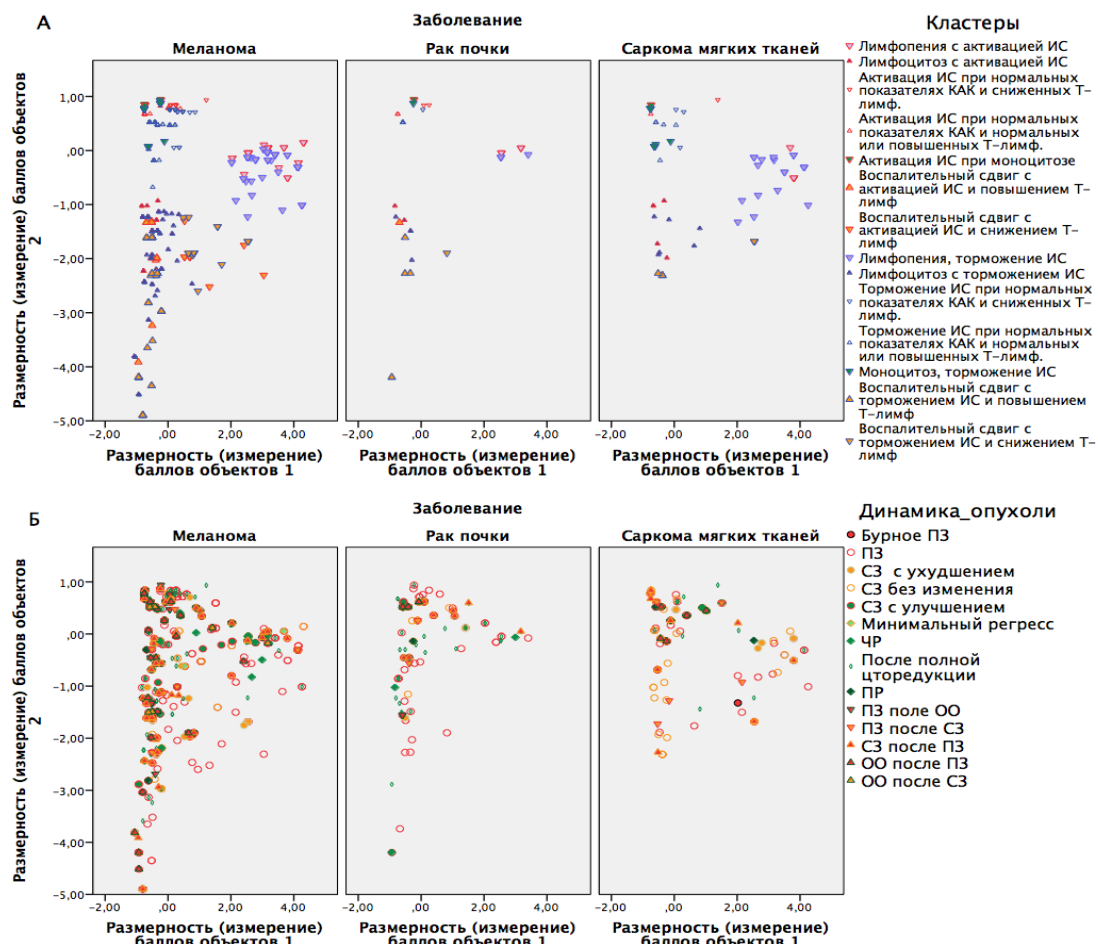


Рисунок 4 – Распределение наблюдений по выявленным размерностям в соответствии с выделенными нами кластерами иммунологических изменений (А) и эффектом терапии (Б)

Оценка динамики иммунологических показателей в начале терапии в качестве прогностических и предиктивных факторов (исследование АИСТ). Для оценки роли динамики изменений иммунологических показателей в качестве предиктивных и прогностических факторов были отобраны пациенты из исследования ПОЗИИС, у которых была проведена оценка ИС до лечения и в течение первых 12 недель терапии. Характеристика пациентов, включённых в исследование АИСТ, представлена в таблице 11.

Для оценки динамики изменений иммунологических показателей разницу результатов до и на фоне терапии сравнивали MDD. Нами использованы два различных размера MDD: специфический, рассчитанный для каждого конкретного показателя, и общий, полученный на основании среднего значения сравниваемых показателей в соответствии с предложенной нами методикой прогнозирования. Во всех случаях сравнения пациенты с отсутствием изменений показателей расценивались как референсная категория.

При анализе частот изменений показателей ИС на ранних этапах лечения оказалось, что наиболее вариабельными на ранних этапах лечения оказались соотношения показателей ИС, число лейкоцитов, лимфоцитов, показатели фагоцитарной активности и миграции лимфоцитов. Уровни Treg, Th (как общее содержание, так и экспрессирующие отдельные маркеры активации), NK- и NKT-клеток, наоборот, были среди наиболее постоянных показателей. Изменение в их уровне в нашем исследовании наблюдалось менее чем у 30% пациентов.

Таблица 11 – Характеристика больных, включённых в исследование АИСТ

Характеристика	Меланома, абс. (%)	ПКР, абс. (%)	СМТ, абс. (%)	Всего, абс. (%)
Всего больных	182 (100,0)	39 (100,0)	30 (100,0)	251 (100,0)
Пол: мужской	89 (48,9)	21 (54,0)	10 (33,0)	47,8%
Пол: женский	93 (51,1)	18 (46,0)	20 (67,0)	52,2%
Медиана возраста, лет (диапазон)	52 (21–85)	57 (34–76)	47,5 (23–80)	52 (21–85)
Стадия II	1 (0,5)	11 (28,0)	1 (3,0)	13 (5,2)
Стадия III	18 (9,9)	5 (13,0)	2 (7,0)	25 (10,0)
Стадия IV	163 (89,6)	23 (59,0)	27 (90,0)	213 (84,9)
Проведённое лечение:				
НМВ	0	39 (100,0)	0	39 (15,5)
ГМВ	39 (21,4)	0	0	39 (15,5)
ДКВ	63 (34,6)	0	14 (47,0)	77 (30,7)
Ипилимумаб	80 (44,0)	0	0	80 (31,9)
Химиотерапия	0	0	16 (53,0)	16 (6,4)
Медиана наблюдения, мес.	14,4	33,8	16,2	16,3
Доля цензурированных наблюдений:				
оценка ОВ	62 (31,4)	18 (46,0)	16 (53,0)	94 (37,5)
оценка ВДП	35 (19,2)	17 (44,0)	4 (13,0)	56 (22,3)

При сравнении частот изменений на основании специфических и общих MDD все оценённые показатели имели статистически значимую корреляционную связь ($p < 0,05$). При этом малые значения коэффициента корреляции Спирмена ($< 0,5$) наблюдались лишь у пяти из 28 проанализированных иммунологических тестов.

Ранние изменения иммунологических показателей в начале лечения являлись важными прогностическими факторами как при оценке вероятности достижения объективного ответа, так и при анализе ОВ и ВДП. Статистически значимыми ($p < 0,05$) неблагоприятными факторами, повышающими риск прогрессирования или смерти при меланоме, были снижение уровня CD14⁺ моноцитов, значительные колебания уровня лейкоцитов, повышение уровня эозинофилов, снижение числа активированных лимфоцитов (CD71⁺, HLA-DR⁺Th, CD25⁺Th), рост уровня НКТ-клеток и снижение содержания Treg. Повышение содержания эффекторных субпопуляций у больных меланомой (лимфоциты, нейтрофилы, Т-лимфоциты, ЦТЛ, ИРИ, NLR) было ассоциировано с увеличением эффекта терапии или снижением риска прогрессирования или смерти. Интересно отметить, что снижение уровня Т-лимфоцитов в начале терапии также снижало риск ПЗ (ОР=0,575; $p=0,028$) и смерти (ОР=0,5; $p=0,011$). Ряд показателей оказались прогностическими. Так, снижение абсолютного уровня НК-клеток было ассоциировано с повышенной частотой достижения ОО (ОР=3,14) и снижением риска смерти (ОР=0,471; $p=0,009$) при применении ипилимумаба. Снижение содержания ЦТЛ на фоне вакцинотерапии меланомы снижало риск ПЗ (ОР=0,229) и смерти (ОР=0,259) больных ($p < 0,05$). Снижение уровня В-лимфоцитов в процессе вакцинотерапии у больных меланомой и в процессе химиотерапии больных СМТ было ассоциировано со статистически значимым ($p < 0,05$) повышением частоты ОО и клинического эффекта (который объединяет все эффекты, за исключением прогрессирования заболевания). Эти изменения, однако, не транслировались в изменения показателей ОВ или ВДП.

Роль иммунологических показателей и иммунологических синдромов в качестве прогностических и предиктивных факторов. Для определения прогностического и предиктивного значения иммунологических показателей мы оценивали связь отклонений в значениях отдельных параметров и иммунологических синдромов с частотой объективного ответа и параметрами ВДП и ОВ. Для оценки выживаемости использовался метод пропорциональных рисков Кокса, в котором изучаемые факторы добавлялись к известным

клиническим факторам, таким как стадия, прогностическая группа, наличие мутаций, пол, возраст и характеристики лечения. В числе последних использовались характеристики иммунологического действия методов лечения по предложенной нами классификации.

До начала включения в модели иммунологических параметров был проведён анализ Кокса без их участия для оценки полученной модели и исключения незначимых факторов. Модели оказались релевантными и включали все известные прогностические факторы. Однако, было отмечено, что при каждом заболевании характеристика иммунологического действия терапии являлась важным независимым фактором прогноза ($p < 0,05$) и дополняла прогностическую информацию при оценке ОВ и ВДП. Так, методы воздействия на кинетику иммунных процессов улучшали ВДП (ОР 0,295, $p < 0,0005$) и ухудшали ОВ (ОР 3,087, $p = 0,004$). Методы усиления презентации антигена снижали риск ПЗ (ОР 0,677, $p = 0,02$) у больных меланомой, получавших самостоятельное лекарственное лечение, и снижали риск смерти у больных РП при их применении в анамнезе (ОР 0,513, $p = 0,013$). Методы воздействия на опухоль с последующей активацией иммунного ответа, равно как и методы устранения иммуносупрессирующих факторов, повышали риск смерти больных с саркомами мягких тканей (ОР 3,739, $p = 0,004$ и ОР 3,165, $p = 0,003$). Эти наблюдения подтверждают важность оценки иммунологических характеристик действия противоопухолевой терапии.

Оценка параметров иммунного статуса в качестве факторов прогнозирования эффективности терапии в контексте механизмов развития противоопухолевого иммунного ответа. Нарушения распознавания опухоли ИС происходят на самом раннем этапе противоопухолевого иммунного ответа и приводят к развитию анергии. В нашем исследовании подобная ситуация чаще встречалась у больных СМТ, и редко – у больных меланомой и первично-множественными опухолями. Повышение эффективности вакцинотерапии наблюдалось при анергии (вакцинотерапия специфически воздействует на данное нарушение), в то время как явления анергии часто снижали эффективность других видов лечения. Это получило отражение в низком уровне маркеров поздней активации ($CD38^+$, $CD71^+$, $CD95^+$, $HLA-DR^+Th$, $HLA-DR^+ЦТЛ$) на фоне референсных значений экспрессии маркеров ранней активации ($CD25$), низкого уровня Т-лимфоцитов, ЦТЛ и Th, снижения фагоцитарной активности и повышения НСТ, сниженного уровня спонтанной миграции, низкого уровня Treg. Низкий уровень Treg был значимым только у больных меланомой, тогда как при СМТ или ПКР снижение Treg не приводило к повышению эффективности терапии ДКВ, а наоборот, повышало вероятность ПЗ ($p < 0,05$), не влияя при этом на показатели общей выживаемости.

Повышенный уровень моноцитов, обеспечивающих распознавание антигена и сопровождающий воспалительные процессы, при СМТ и ПКР был неблагоприятным прогностическим фактором ($p < 0,05$). С повышением абсолютного числа $CD14^+$ моноцитов при адьювантной терапии меланомы, преимущественно за счёт применения ГМВ, но не ДКВ, наблюдалось улучшение показателей общей выживаемости ($p < 0,05$). Неблагоприятная прогностическая роль моноцитов также отражена в систематическом обзоре [Новик А.В., 2020].

Уровень Th оказывал неоднозначное влияние на эффективность терапии, меняя своё прогностическое значение в зависимости от типа солидной опухоли, лечебной тактики и адьювантного характера лечебного воздействия ($p < 0,05$). Важное значение имела экспрессия маркеров активации на Th. При этом разнонаправленные изменения содержания клеток с экспрессией $CD25$ для иммунотерапии оказывали благоприятное прогностическое значение, тогда как при ТТ – неблагоприятное ($p < 0,05$).

Экспрессия антигена $CD38$ в нашем исследовании подтвердила ранее описанную связь с регуляторными популяциями иммунокомпетентных клеток [Каг А., 2020], поскольку при низком содержании этих клеток повышалась эффективность терапии ГМВ у больных меланомой, тогда как рост уровня $CD38^+$ значительно повышал риск ПЗ при всех методах системной терапии. Любое отклонение относительного уровня $CD38^+ЦТЛ$ от референсных значений снижало эффективность ипилимумаба, тогда как при повышенном уровне этих клеток росла эффективность анти-PD-1 терапии ($p < 0,05$).

Treg и НКТ-клетки были двумя основными регуляторными популяциями, изученными в нашем исследовании. В целом уровень Treg являлся фактором неблагоприятного прогноза ОВ

и ВДП во всех анализируемых локализациях, что соответствует данным метаанализа опубликованных исследований [Shang B., 2015] и проведённому нами ранее систематическому обзору [Новик А.В., 2020]. Эффективность химиотерапии при повышенном содержании Treg может быть объяснена её известной особенностью в подавлении пролиферации регуляторных T-клеток [Ouyang Z., 2016; Zhao P., 2017]. Ингибиторы BRAF могут обладать аналогичным действием [Shabaneh T.B., 2018], что получило подтверждение в нашем исследовании. Необычным наблюдением оказалась неблагоприятная прогностическая роль снижения уровня регуляторных субпопуляций – как, собственно, CD127^{low}Treg, так и абсолютного уровня CD25⁺ активированных Th. При этом снижение относительного уровня CD25⁺ клеток продемонстрировало явный благоприятный прогностический характер и было ассоциировано с повышенной частотой ответа на лечение и снижением риска смерти.

Уровень НКТ-клеток в нашем исследовании был неоднозначным и зависел от проводимого лечения, что позволяет расценить данный показатель как предиктивный. Уровень CD1d⁺ лимфоцитов, участвующих в активации НКТ-клеток, оказался фактором благоприятного прогноза у пациентов, получавших ипилимумаб ($p < 0,05$). НКТ-клетки обладали благоприятным прогностическим значением у больных ПКР и СМТ вне зависимости от вида проведённого лечения ($p < 0,05$). Прогностическое значение относительного содержания DN (двойные негативные T-лимфоциты CD3⁺CD4⁻CD8⁻), среди которых, благодаря особенностям гейтирования, могли быть представлены и НКТ-клетки, было показано только у больных меланомой, у которых они повышали вероятность ОО, но при этом увеличивали риски ПЗ и смерти в адьювантной терапии.

DP (двойные положительные T-лимфоциты CD3⁺CD4⁺CD8⁺) в нашем исследовании имели благоприятное прогностическое значение до лечения при ПХТ у больных СМТ и лечении цитокинами больных меланомой ($p < 0,05$). На фоне терапии ипилимумабом при повышенном уровне DP клеток реже наблюдалось ПЗ ($p < 0,05$). Наши данные в целом предполагают, скорее, иммуносупрессивную роль DP при опухолевом росте. Было установлено, что снижение уровня T-лимфоцитов при всех видах терапии, за исключением ГМВ, снижало эффективность лечения ($p < 0,05$). В то же время повышение содержания T-лимфоцитов снижало эффективность терапии ипилимумабом у больных меланомой ($p < 0,05$), но их снижение у больных СМТ на фоне химиотерапии повышало вероятность ОО ($p < 0,05$). Накопление клеток T_{cm} (T-клетки центральной памяти), полностью лишённых эффекторных свойств, оказалось маркером неблагоприятного прогноза у пациентов с меланомой на фоне лечения ипилимумабом (ОР смерти 1,02; $p = 0,02$), тогда как рост эффекторных (T_{em}, CD3⁺CD45RA⁻CD62L⁻) клеток памяти на фоне этой терапии был благоприятным фактором прогноза ОВ (ОР 0,401; $p = 0,008$) и ВДП (ОР 0,961; $p = 10^{-5}$). Это согласуется и с литературными данными [Зурочка А.В., 2019; Кудрявцев И.В., 2014; Ribas A., 2018; Xia A., 2019].

Оценка направления поляризации ИС является важным фактором прогнозирования эффективности иммунотерапии. В нашем исследовании уровни ЦТЛ и НК-клеток как основных эффекторов противоопухолевого иммунного ответа имели противоречивое прогностическое значение при разных типах солидных опухолей и методах лечения, что отражает их различное функциональное состояние и процесс развития анергии эффекторных клеток. Уровень В-лимфоцитов также имел неоднозначное значение при различных злокачественных опухолях. Так, его повышение ассоциировалось с повышенной частотой ОО при ПКР, повышением ОВ при СМТ и демонстрировало выраженный неблагоприятный характер при меланоме ($p < 0,05$). При меланоме сниженный уровень основных классов Ig имел благоприятное прогностическое значение только при использовании цитокинов, тогда как при всех других видах терапии у больных меланомой снижалась вероятность ОО и повышались риски ПЗ и смерти ($p < 0,05$). При СМТ низкий уровень В-лимфоцитов, ассоциировался с повышенной частотой клинического эффекта и увеличением ОВ ($p < 0,05$).

При анализе В-клеточного звена ИС и содержания основных классов Ig были выявлены отличия между различными клеточными вакцинами. Так, отклонения в уровне сывороточного IgA у пациентов, получавших адьювантную терапию при меланоме, увеличивали риск ПЗ и смерти у пациентов на терапии НМВ и ГМВ, но при этом являлись фактором благоприятного

прогноза у пациентов, которые получали ДКВ ($p < 0,05$). Повышение уровня IgM у пациентов, получавших ДКВ как самостоятельное лечение, оказалось неблагоприятным фактором, тогда как при ГМВ в этих ситуациях снижался риск ПЗ и смерти ($p < 0,05$). Высокий уровень NK-клеток являлся значимым благоприятным прогностическим фактором для больных меланомой, которые получали ГМВ, и неблагоприятным для пациентов на терапии ДКВ в адъювантном режиме ($p < 0,05$).

Лимфоидные клетки врожденного звена ИС 2 типа (ILC2) и эозинофилы в последнее время также рассматриваются как необходимые эффекторы в защите от опухоли при различных злокачественных новообразованиях [Jacquelot N., 2021]. В нашем исследовании пониженный уровень эозинофилов ассоциировался с повышенным риском смерти больных меланомой и ПКР, риск ПЗ и смерти возрастал, тогда как при СМТ снижался. При адъювантной терапии меланомы и при использовании ГМВ при ПКР наблюдалась обратная статистически значимая тенденция ($p < 0,05$).

Кроме того, результаты нашего исследования свидетельствуют о неблагоприятном значении NLR, NMLR и признаков системного воспаления при всех оцениваемых типах солидных опухолей ($p < 0,05$). Неожиданным для нас стала неописанная ранее повышенная эффективность терапии больных меланомой на фоне как увеличения относительного уровня нейтрофилов, так и роста NLR в динамике ($p < 0,05$).

Сравнивая между собой больных с различными видами противоопухолевого лечения, можно проанализировать иммунологические различия между отдельными типами солидных опухолей. В нашем исследовании такими видами терапии были применение ДКВ при всех оцениваемых локализациях солидных опухолей и применение химиотерапии при меланоме и СМТ. Различия (все при $p < 0,05$) обобщены на рисунке 5.

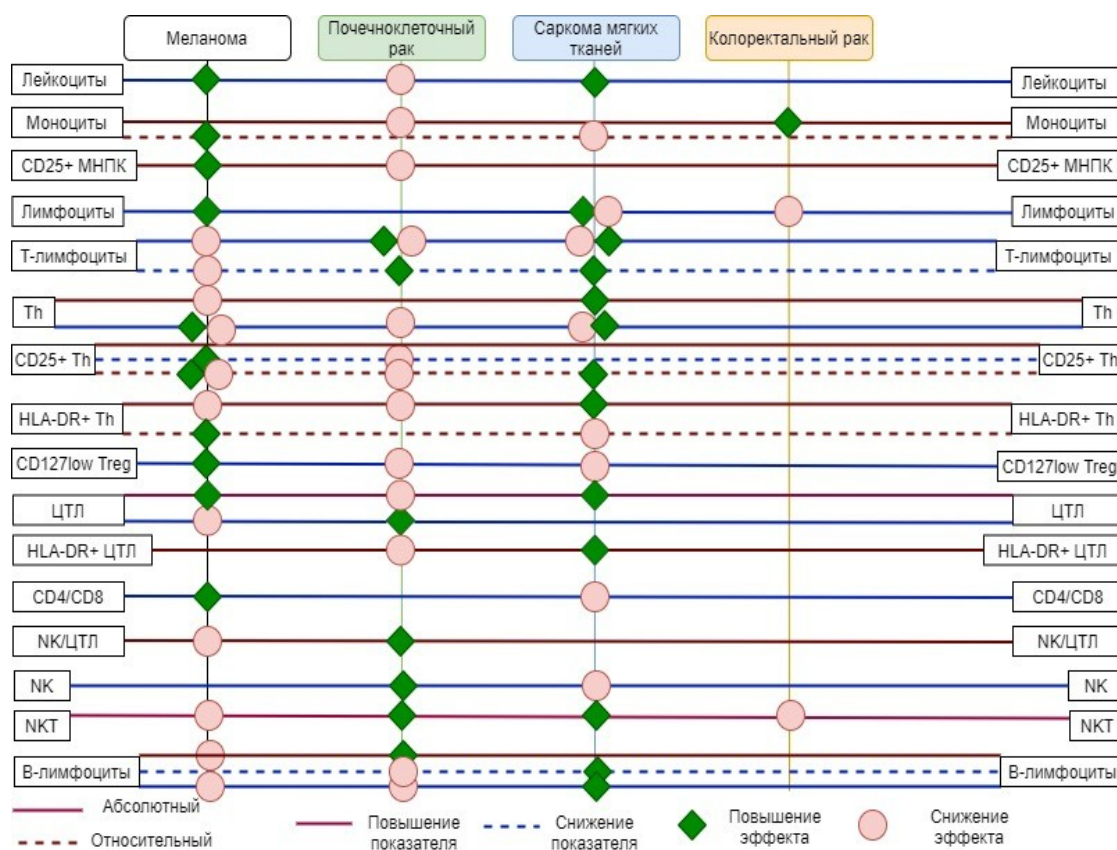


Рисунок 5 – Качественные иммунологические различия между отдельными типами солидных опухолей

Так, при СМТ большое участие в иммунном ответе выполняют NK-клетки, используются иные системы регуляции и другие варианты противоопухолевого иммунного ответа, о чем говорит важная роль Th, NKT-клеток и негативное влияние сниженного уровня Treg на прогноз

заболевания. При ПКТ важным оказался первый тип поляризации иммунного ответа и участие клеток врождённой ИС, которые являются его основными эффекторами.

Анализируя различные методы терапии при одинаковой стадии заболевания можно выделить особенности иммунологического профиля отдельных злокачественных опухолей. В адьювантной терапии наглядно проявляются различия между разными видами вакцин. Так, ГМВ, которые секретируют цитокины, активирующие преимущественно Th1, вероятно, активируют преимущественно клеточный противоопухолевый иммунный ответ. ДКВ рассчитаны на элиминацию более глубокой анергии ИС и способны активировать, кроме клеточного, гуморальный противоопухолевый иммунный ответ. Иммунологическое профилирование различных вариантов изучаемой нами терапии позволило хорошо отразить возможные ниши для применения каждого из них для лечения метастатической меланомы (рисунок 6).

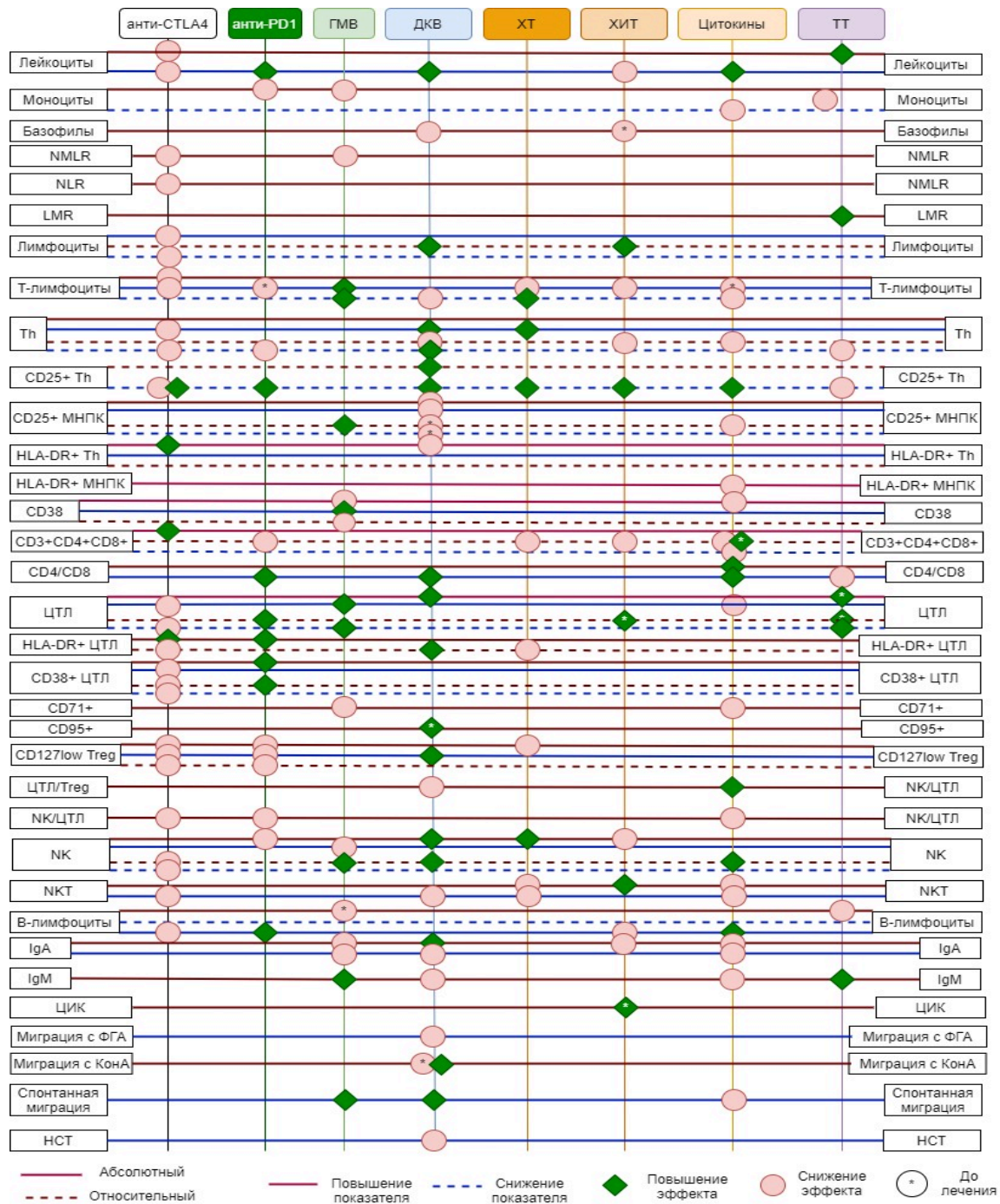


Рисунок 6 – Иммуные профили эффективности различных видов терапии у больных метастатической меланомой

Представленная широкая сеть взаимодействий иммунокомпетентных клеток становится важной при разработке комбинированных стратегий с учётом осцилляций иммунологических показателей, позволяющих рационально усиливать достигнутый эффект предшествующей терапии.

В настоящем исследовании мы использовали несколько наборов показателей ИС, которые лишь частично пересекаются между собой. В соответствии с рекомендациями по оценке состояния иммунной системы, они были нацелены на оценку различных её звеньев и состояния активации [Зурочка А.В., 2019]. При этом активность изучалась на разных уровнях – от общей экспрессии маркеров активации до их оценки на отдельных субпопуляциях иммунокомпетентных клеток. Наибольшее число связей в исследовании было выявлено при оценке наиболее крупных субпопуляций иммунных клеток – лейкоцитов и показателей первого уровня иммунного статуса, относящихся преимущественно к Т-клеточному звену ИС. Роль остальных показателей была значительно ниже.

Наше исследование показало значительную взаимосвязь между изменениями отдельных показателей, что позволило выделить отдельные иммунологические синдромы (впервые у онкологических больных), тогда как ранее в литературе они были неопределёнными. Анализ прогностического значения иммунологических синдромов в настоящем исследовании иногда был невозможен ввиду низкой частоты встречаемости отдельных синдромов. В целом группировка иммунологических синдромов по разным системам показала свою прогностическую и предиктивную значимость как при оценке эффективности терапии, так и при оценке ВДП и ОВ у больных с разными солидными опухолями ($p < 0,05$). Более важным в практическом аспекте является возможность характеристики отдельных синдромов с использованием ограниченного набора показателей и наличие двух ключевых размерностей, отражающих многообразие иммунологических нарушений.

Существует два направления изучения взаимодействий компонентов иммунной системы: 1) анализ механизмов действия препаратов и вызываемых ими изменений в состоянии иммунной системы, включая переходы между отдельными иммунологическими синдромами (для разработки индивидуализируемых стратегий сочетанного применения лекарственных средств), и 2) использование комплексного анализа состояния компонентов иммунной системы для принятия решений о дальнейшей тактике ведения пациента.

Последнее направление требует дифференциальной диагностики между синдромами и разработки правил лечения в случае сочетанного характера нарушений, с одной стороны, и определения связи отдельных симптомов с эффективностью того или иного лечения, с другой. Многообразие иммунологических показателей и сложность их взаимодействия могут быть в этом случае препятствием для практического использования данной информации. Мы предположили, что использование методик машинного обучения и искусственного интеллекта, учитывающих клинические и иммунологические факторы, может быть полезно для получения интегральной оценки клинической ситуации, полезной для принятия клинически значимых решений у конкретного больного. Поскольку данные методики являются неким «чёрным ящиком», учёт отдельных синдромов в этой ситуации может быть опущен, поскольку фактически будет проводиться самой машиной. Возможность многократной динамической оценки при этом является крайне важным аспектом практического применения такой системы.

Прогнозирование прогрессирования опухолевого процесса на горизонте 3 месяцев на основании оценки состояния иммунной системы. Для оценки возможности использования лабораторных показателей ИС в клинической практике нами была проведена попытка прогнозирования прогрессирования опухолевого процесса в ближайшие 3 месяца от момента оценки состояния иммунной системы с использованием как клинических параметров (таких как заболевание, стадия, прогностическая группа заболевания, пол, возраст, время от начала терапии и от постановки диагноза злокачественной опухоли), характеристик проводимого лечения, так и иммунологических параметров. В качестве иммунологических показателей использовались тесты первого уровня: Т- и В-лимфоциты, НК-клетки, ЦТЛ, Th, лимфоциты и ИРИ (ИРИ – иммунорегуляторный индекс – это соотношение Т-хелперов (Th) к ЦТЛ). Для разработки модели были отобраны 2298 наблюдений. Данные для ее обучения и тестирования

изначально были случайным образом разделены в соотношении 75% к 25% с условием, что наблюдения одного пациента могут попасть только в тренировочную или тестовую часть. Характеристика больных в обучающей и тестовой группах представлена в таблице 12.

Таблица 12 – Характеристика больных изучаемых категорий в обучающей и контрольной группах, использованных для построения модели прогрессирования заболевания на горизонте 3 мес.

Характеристика	Обучающая группа		Тестовая группа	
	абс.	%	абс.	%
Количество иммунных статусов	1682	100,0	616	100,0
Количество больных	354		124	
Количество иммунных статусов у одного больного (диапазон)	5 (1–39)		5 (1–30)	
Меланома	1040	61,8	359	58,3
СМТ	212	12,6	79	12,8
ПКР	257	15,3	127	20,6*
КРР	39	2,3	17	2,8
Первично-множественные опухоли	134	8,0	34	5,5*
Стадия I	75	4,5	24	3,9
Стадия II	133	7,9	51	8,3
Стадия III	452	26,9	181	29,4
Стадия IV	1022	60,8	360	58,4
Адьювантная терапия	691	41,1	269	43,7
Самостоятельная терапия	991	58,9	347	56,3
Подстадия: благоприятная	325	19,3	113	18,3
Подстадия: промежуточная или неопределённая	722	42,9	298	48,4*
Подстадия: неблагоприятная	635	37,8	205	33,3*
Пол: мужской	940	55,9	312	50,6*
Пол: женский	742	44,1	304	49,4*
Возраст, лет: медиана (диапазон)	54	(23–85)	53	(21–86)
Медиана длительности заболевания, мес.	25		21	
Прогрессирование в течение 3 мес.	566	33,7	177	28,7*
До лечения	405	24,1	134	21,8
На фоне терапии	989	58,8	351	57
Наблюдение после окончания лечения	288	17,1	131	21,3*
Анти-CTLA4	229	13,6	69	11,2
Анти-PD1	47	2,8	8	1,3*
ГМВ	236	14,0	76	12,3
ДКВ	502	29,8	250	40,6*
МХТ	45	2,7	14	2,3
НМВ	248	14,7	90	14,6
ПХТ	107	6,4	15	2,4*
ТТ	26	1,5	9	1,5
Хирургическое	66	3,9	41	6,7*
ХИТ	57	3,4	15	2,4
Цитокины	68	4,0	16	2,6
Прочее	51	3,0	13	2,1

Примечание: * – различия в группах значимы при $p < 0,05$.

Моделирование производили с помощью метода Random Forest языка программирования python 3.7. В качестве бинарного классификатора была использована модель градиентного бустинга, реализованная в библиотеке «catboost» [Dorogush A.V., 2018]. В качестве метрики оптимизации использовали площадь под ROC-кривой (Receiver Operating Characteristic Area

Under the Curve, ROC AUC – площадь под кривой ошибок). Для подбора гиперпараметров модели (количество деревьев, их глубина, скорость обучения и параметр регуляризации модели) использовали библиотеку «hyperopt» [Bergstra J., 2013] и следующую схему валидации: исходная тренировочная часть 5 раз случайно разбивалась на тренировочную и валидационную в соотношении 3 к 1, причём в каждом разбиении наблюдения пациенты могли попасть только в одну из частей. Для этого использовалась функция «GroupShuffleSplit» из библиотеки «scikit-learn» [Pedregosa F., 2011].

В настоящем исследовании были построены две модели, которые включали в себя различные классификации методов воздействия, использованные нами на каждом этапе лечения. Одна из них включала типы воздействия (хирургическое лечение, ХТ, гормонотерапия, ТТ, иммунотерапия), другая – разделяла методы терапии по видам иммунологического эффекта используемых методов лечения, в соответствии с предложенной нами классификацией. Эффективность прогнозирования с использованием обеих моделей оказалась весьма близкой. Для дальнейшего использования была выбрана модель, учитывающая вид лечебного воздействия. Её позитивное предсказательное значение для отсутствия прогрессирования в течение ближайших 3 мес. составило 87%, для наличия прогрессирования – 52%. Чувствительность для обеих категорий составила 73%. Общая диагностическая точность модели составила 73%, при этом ROC AUC – 80,15%. Следующие факторы, в порядке значимости, использованы в модели: последняя оценка эффекта, возраст, вид лечения, время с начала терапии, подгруппа заболевания, наличие мутаций, уровень Th, Т-лимфоцитов, состояние лечения (до лечения, в процессе терапии, после окончания лечения), время от постановки диагноза, уровень НК-клеток, стадия заболевания, содержание В-лимфоцитов, уровень ЦТЛ, ЛДГ, ИРИ, характеристики предшествующего лечения, наличие иНЯ в момент оценки ИС. Для определения оптимальной точки отсечения был применён метод Юдена. При данном подходе оптимальной точкой отсечения являлось значение теста 0,3812, выше которого все результаты считались положительными.

Результат интерпретации результатов модели относительно этого теста представлен на рисунке 7.

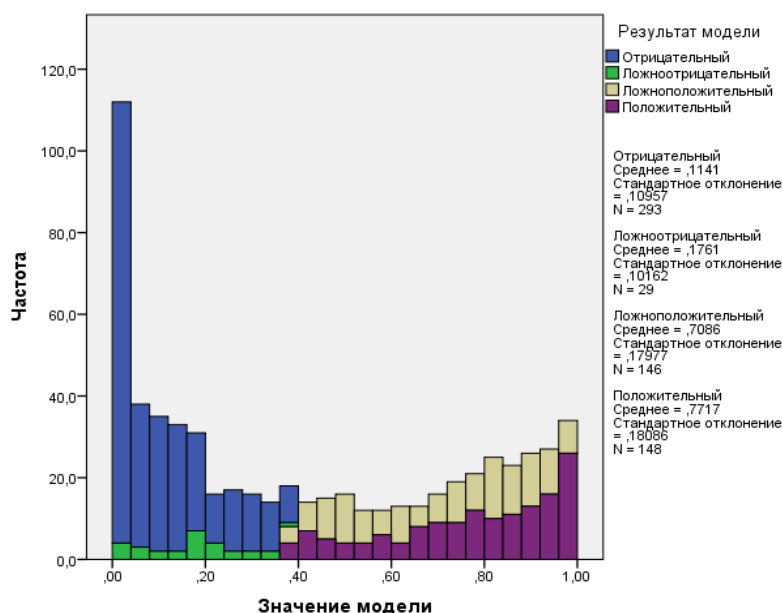


Рисунок 7 – Связь значений модели и прогрессирования в течение ближайших 3 мес. в изучаемых когортах пациентов

Для определения прогностической значимости модели мы провели оценку ОВ пациентов в зависимости от результата прогнозирования с использованием наиболее эффективной из разработанных моделей.

Ложноположительный результат теста имеет самостоятельное прогностическое значение: ВДП при нем составляло 6 мес., тогда как при истинно отрицательном результате – 18 мес.; для ОВ медианы составляли 16 и 61 мес. соответственно ($p < 0,00001$). При сравнении положительного результата теста, взятого до лечения, с эффектом терапии была выявлена значимая статистическая связь между ответом на лечение и результатами теста ($p = 0,016$; $\eta = 0,327$; коэффициент сопряжённости – $0,331$). Для оценки независимой прогностической значимости использования модели мы оценили связь результата прогнозирования с показателями ОВ и ВДП в многофакторной модели у больных меланомой как наибольшей из групп. Значение, полученное при расчёте модели, не добавляло новой информации при учёте известных факторов прогноза ОВ ($p > 0,05$). При анализе ВДП выявление признаков ПЗ, по данным разработанного метода, являлось независимым фактором, увеличивающим риск ПЗ в 2,204 раза ($p = 0,011$).

При проведении многофакторного анализа выживаемости с использованием всех возможных параметров модели методом принудительного включения выделение оптимального и субоптимального лечения не имело прогностического значения при анализе ОВ ($p = 0,124$). Лишь в группе пациентов с прогнозируемым эффектом терапии при любом виде лечения результат подбора показывал уровень альфа-ошибки, близкий к порогу значимости в нашем исследовании ($p = 0,053$). Более значимым оказался параметр возможных различий от оптимального лечения ($p = 10^{-5}$) и максимальный разброс результатов модели в зависимости от метода лечения ($p = 0,03$). С увеличением этих параметров увеличивался риск смерти в изучаемых категориях больных.

Для определения возможности разделения пациентов с истинным прогрессированием и псевдопрогрессированием мы оценили результаты работы модели у пациентов, для которых оценка иммунного статуса проводилась до лечения или до первой оценки эффективности терапии по системе RECIST 1.1 и у которых зарегистрировано прогрессирование опухолевого процесса. Было выявлено 110 таких пациентов (54 на фоне терапии), среди которых у 14 (5 на фоне терапии) ПЗ не предполагалось. В этой группе пациентов наблюдалась несколько лучшая медиана ОВ (18 мес.), по сравнению с 7 мес. у больных с ПЗ, как по данным радиологического обследования, так и по данным оценки иммунного статуса (Log Rank $p = 0,033$).

Для определения возможности прогнозирования ранней смены терапии или раннего возобновления наблюдения мы отобрали из тестовой группы пациентов с достигнутым эффектом терапии. При анализе ОВ методом Каплана–Майера пациенты, у которых ПЗ не прогнозировалось в ближайшие 3 мес., характеризовались значительно лучшими показателями ОВ (медиана 18 мес.), по сравнению с больными, у которых ПЗ в ближайшее время было вероятно (медиана 8 мес.; Log Rank $p = 0,03$). В многофакторном анализе наиболее значимым из всех факторов оказалось отличие текущего от наилучшего значения модели. С увеличением значения показателя на 1% риск смерти увеличивался на 3,4% ($p = 1,6 \times 10^{-10}$).

Мы предприняли попытку сравнить результаты прогнозирования при продолженной терапии и в том гипотетическом случае, если бы лечение было прекращено в момент оценки состояния ИС. В результате были получены четыре группы пациентов: 1) больные, у которых вне зависимости от проведения или остановки терапии прогрессирование не прогнозировалось; 2) пациенты, у которых ПЗ прогнозировалось также вне зависимости от продолжения терапии; 3) пациенты, которые теряли достигнутый эффект при прекращении лечения, и 4) больные, у которых результат прогнозирования был лучше при завершении лечения. Показатели выживаемости данных пациентов представлены на рисунках 8 и 9.

Проведённый анализ выявил возможность выделения группы пациентов с достигнутым эффектом, с одной стороны, и неизбежно теряющимся эффектом, с другой. Последнее подтверждается отсутствием различий в выживаемости у больных, для которых потеря эффекта не зависит от терапии, и пациентов, для которых потеря эффекта предполагается только при прекращении лечения.

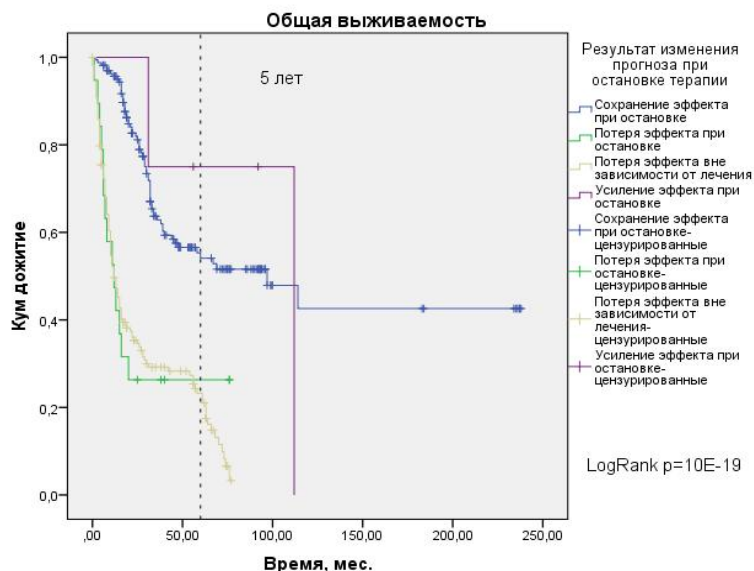


Рисунок 8 – Общая выживаемость пациентов в зависимости от изменения результата прогноза при планировании остановки терапии

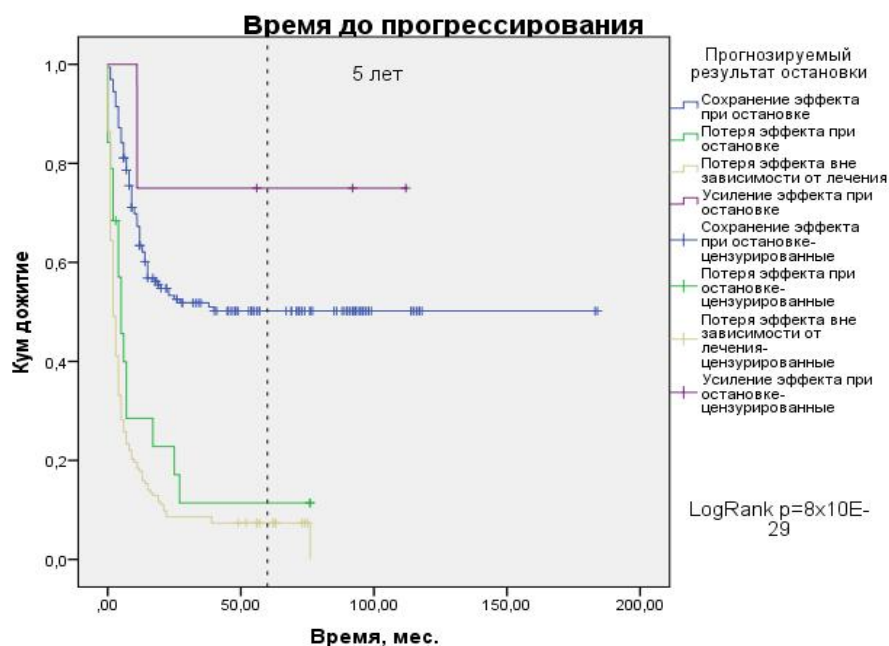


Рисунок 9 – Время до прогрессирования в зависимости от изменения результата прогноза при планировании прекращения терапии

Применённый нами подход с использованием технологий машинного обучения показывает принципиальную возможность использования подобных методик для помощи врачу при принятии важных клинических решений. Развитие данного направления с расширением количества анализируемых локализаций злокачественных опухолей и методов терапии, а также с использованием для прогрессирования других важных конечных точек, таких как продолжительность жизни или риски развития нежелательных явлений, может существенно расширить область применения данного подхода. Вместе с тем следует отметить, что применение искусственного интеллекта не означает отказ от продолжения изучения отдельных иммунологических синдромов и механизмов, связанных с развитием злокачественной опухоли, поскольку только их понимание является ключом к разработке новых эффективных подходов к лечению больных со злокачественными новообразованиями, направленными на излечение пациента на любой стадии опухолевого процесса.

ВЫВОДЫ

1. Эффективность терапии включённых в исследование больных меланомой, саркомами мягких тканей, раком почки и колоректальным раком соответствует данным реальной клинической практики, что подтверждает релевантность выборки в исследовании.

2. Лекарственная терапия является независимым фактором прогноза выживаемости пациентов ($p < 0,05$). Отсутствие эффективности самостоятельной (паллиативной) лекарственной терапии не свидетельствует о её неэффективности в адьювантном режиме. Так, терапия геномодифицированной вакциной у больных меланомой кожи в нашем исследовании была неэффективна как самостоятельный вид лечения ($p > 0,05$) и эффективна в адьювантном режиме ($p < 0,05$).

3. Иммунологические аспекты механизма действия лекарственных препаратов являются важными динамическими прогностическими маркерами эффективности терапии у больных меланомой, раком почки и саркомами мягких тканей ($p < 0,05$), независимыми от стадии, пола, подтипа опухоли и достигнутого эффекта терапии.

4. Отклонения в иммунологических параметрах (фракции лейкоцитов, субпопуляции лимфоцитов, функциональные тесты активности иммунной системы, уровни иммуноглобулинов и циркулирующих иммунных комплексов) возникают у всех пациентов с изученными локализациями злокачественных опухолей в процессе развития заболевания. Профили иммунологических нарушений и их значимость отличаются при различных злокачественных опухолях и их стадиях как качественно, так и количественно ($p < 0,05$).

5. Вариабельность измерений основных субпопуляций лимфоцитов (Т-лимфоциты, В-лимфоциты, цитотоксические лимфоциты, НК-клетки, NKT-клетки, регуляторные Т-лимфоциты):

- колеблется в пределах от 0,89 до 2,81%, от 0,02 до $0,07 \times 10^9/\text{л}$ и от 0,06 до 0,16 при оценке соотношения показателей методом проточной цитометрии;

- зависит от размера популяции и характера оцениваемого показателя (относительный, абсолютный, соотношение показателей), $p < 0,05$;

- не зависит от пола, возраста, состояния заболевания ($p > 0,05$);

- может быть спрогнозирована на основании размера субпопуляции лимфоцитов;

- оказывает значимое влияние на результаты статистической обработки зависимых ($p < 0,05$) наблюдений;

- не влияет в подавляющем большинстве случаев на оценку независимых наблюдений ($p > 0,05$);

- должна учитываться при оценке изменений иммунологических показателей в динамике.

6. Изменения в иммунологических показателях могут быть объединены в отдельные иммунологические синдромы на основании степени активации и супрессии иммунной системы. Иммунологические тесты первого уровня (содержание лимфоцитов, Т-лимфоцитов, В-лимфоцитов, НК-клеток, Th, ЦТЛ) являются интегральными показателями состояния иммунной системы, достаточными для определения иммунологических синдромов.

7. Иммунологические параметры, характеризующие состояние врождённой и адаптивной иммунной системы, в том числе Т-клеточного и В-клеточного звеньев, маркеры активации иммунных клеток, регуляторные субпопуляции (Treg, NKT), и соотношение клеток ИС являются важными независимыми факторами прогноза эффективности терапии, общей выживаемости и времени до прогрессирования у больных с изученными злокачественными опухолями ($p < 0,05$) и несут дополнительную прогностическую информацию при использовании совместно с известными факторами прогноза (стадия, пол, возраст, проведённое и предшествующее лечение и его эффективность, молекулярно-генетические маркеры).

8. Прогностическая и предиктивная роль некоторых факторов, таких как общий уровень Т-лимфоцитов, Th, ЦТЛ, CD25⁺ и HLA-DR⁺ активированных лимфоцитов, НК и NKT, В-лимфоцитов и их соотношений и функциональной активности зависит от типа первичной опухоли (меланома, саркома мягких тканей, рак почки), характера (адьювантное или самостоятельное) и вида проводимого лечения ($p < 0,05$).

9. Изучение иммунологических показателей, ассоциированных с механизмом действия ипилиумаба, позволило выявить дополнительные маркеры эффективности лечения: уровень клеток памяти у больных меланомой являлся важным независимым фактором прогноза ОВ и ВДП ($p < 0,05$).

10. Ранняя оценка динамики изменений иммунологических параметров на фоне противоопухолевого лечения с учётом минимально определяемых различий является важным прогностическим ($CD14^+$ моноциты, лейкоциты, эозинофилы, активированные лимфоциты, НКТ, Treg, лимфоциты, нейтрофилы, Т-лимфоциты, ЦТЛ, ИРИ, NLR) и предиктивным (НК, ЦТЛ, В-лимфоциты) фактором у больных меланомой и саркомами мягких тканей ($p < 0,05$).

11. Совместное использование клинических и иммунологических факторов позволяет прогнозировать прогрессирование заболевания в течение 3 мес. с точностью 80%. Расчётный показатель является фактором прогноза общей выживаемости и времени до прогрессирования ($p < 0,00001$) и может быть использован для своевременного изменения лечебной тактики у конкретного больного.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Рекомендуется проводить оценку состояния ИС в процессе проведения любой терапии для определения прогноза заболевания и эффективности проводимого лечения.

2. Для корректной оценки эффективности терапии и разработки факторов прогноза в многофакторных моделях необходимо учитывать состояние ИС, наличие и характер иммуноопосредованных нежелательных явлений и иммунологический аспект механизма действия препарата.

3. Использование иммунологических тестов первого уровня является минимально необходимым для оценки состояния ИС и определения прогноза заболевания.

4. Оценка параметров ИС, характеризующих иммунологический механизм действия применяемого препарата, необходима для прогнозирования эффективности лечения.

5. Рекомендована комплексная оценка состояния ИС в сочетании с клиническими факторами для прогнозирования дальнейшего эффекта терапии и принятия клинических решений о возобновлении, смене или прекращении терапии.

ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Комплексные сведения о состоянии иммунной системы при различных злокачественных опухолях расширяют фундаментальные представления об иммунологических изменениях, сопровождающих прогрессирование заболевания и развитие ответа на лечение. Полученные данные подчёркивают необходимость индивидуальной оценки заболеваний на основе выделения отдельных иммунологических синдромов и патогенетических механизмов, участвующих в их развитии. Данная информация может быть использована для оптимизации применения существующих методов лечения, не ограничиваясь иммунотерапевтическими подходами. Кроме того, представленные в работе данные о зависимости значения иммунологических изменений от заболевания, режима терапии представляют основу для рационального комбинирования существующих и новых методов терапии.

Использование методов машинного обучения для комплексного анализа иммунологических данных позволит проводить подбор оптимального метода лечения в данной клинической ситуации. Возможность многократной оценки состояния ИС в процессе терапии создаёт уникальные возможности риск-адаптированного изменения лечебного воздействия для оптимизации методов комплексного лечения, что позволит исключить длительное применение неэффективных подходов к терапии. Последнее, помимо клинического, может иметь и экономический эффект в виде снижения стоимости года качественной жизни и экономии ресурсов здравоохранения. Однако для использования полученных результатов в клинической практике необходимо проведение проспективной оценки и валидации полученных результатов.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- А – адъювантная терапия – лечение, проводимое после удаления всех известных опухолевых очагов
- Анти-CTLA4 – препараты, блокирующие четвёртый антиген Т-лимфоцитов (ипилимумаб, тремилумаб)
- Анти-PD1 – препараты, блокирующие рецептор программируемой клеточной гибели-1 (ниволумаб, пембролизумаб)
- ВДП – время до прогрессирования
- ГМВ – геномодифицированные вакцины – *Tag-7* трансфицированные опухолевые клетки
- ДКВ – дендритноклеточная вакцина
- иНЯ – иммуноопосредованное нежелательное явление
- ИРИ – иммунорегуляторный индекс – отношение CD4⁺ к CD8⁺ лимфоцитам
- ИС – иммунная система
- КРР – колоректальный рак
- ЛДГ – лактатдегидрогеназа
- МХТ – монокимиотерапия
- НМВ – немодифицированные вакцины из инактивированных аутологичных опухолевых клеток
- ОВ – общая выживаемость
- ОО – объективный ответ
- ОР – относительный риск
- П – самостоятельная (паллиативная, лечебная) терапия – лечение, проводимое при наличии неудаённых опухолевых очагов, при котором системная лекарственная терапия является основным методом лечения
- ПЗ – прогрессирование заболевания
- ПКР – почечноклеточный рак
- ПХТ – полихимиотерапия
- СМТ – саркомы мягких тканей
- ТТ – таргетная терапия – ингибиторы тирозинкиназ
- ХТ – химиотерапия
- ХИТ – химиоиммунотерапия
- ЦТЛ – цитотоксические лимфоциты (CD3⁺CD4⁺)
- CD – кластер дифференцировки
- CD25⁺Th – CD25 активированные Th (CD3⁺CD4⁺CD25⁺)
- CD38⁺Th – CD38 активированные Th (CD3⁺CD4⁺CD38⁺)
- CD38⁺ЦТЛ – CD38 активированные ЦТЛ (CD3⁺CD8⁺CD38⁺)
- CD127^{low}Treg – Т-регуляторные клетки, не экспрессирующие CD127 (CD3⁺CD4⁺CD25^{high}CD127^{low})
- CTLA4 – четвёртый антиген цитотоксических лимфоцитов
- DN – двойные негативные Т-лимфоциты (CD3⁺CD4⁻CD8⁻)
- DP – двойные позитивные Т-лимфоциты (CD3⁺CD4⁺CD8⁺)
- FOXP3⁺Treg – Т-регуляторные клетки, экспрессирующие FOXP3⁺ (CD3⁺CD4⁺CD25^{high}FOXP3⁺)
- HLA-DR – человеческий лейкоцитарный антиген II класса семейства DR
- HLA-DR⁺Th – HLA-DR активированные Th (CD3⁺CD4⁺HLA-DR⁺)
- HLA-DR⁺ЦТЛ – HLA-DR активированные ЦТЛ (CD3⁺CD8⁺HLA-DR⁺)
- Ig – иммуноглобулины; следующая буква обозначает класс иммуноглобулина, например, IgM – иммуноглобулины класса М
- MDD – минимально определяемые различия (Minimal detectable difference)
- NK – естественные киллеры (CD3⁻CD16⁺CD56⁺)
- NKG2D⁺ЦТЛ – NKG2D активированные ЦТЛ (CD3⁺CD8⁺NKG2D⁺)
- NKG2D⁺NK – NKG2D активированные NK (CD3⁻CD16⁺CD56⁺NKG2D⁺)
- NKT – Т-лимфоциты с маркерами естественных киллеров (CD3⁺CD16⁺CD56⁺)

NLR – нейтрофильно-лимфоцитарный индекс (отношение уровня нейтрофилов к уровню лимфоцитов)
RECIST – Система оценки ответа на лечение при солидных опухолях (Response Evaluation System for Solid Tumors)
Tcm – клетки центральной памяти (CD3⁺CD45RA⁻CD62L⁺)
Tem – клетки эффекторной памяти (CD3⁺CD45RA⁻CD62L⁻)
Th – Т-хелперы (CD3⁺CD4⁺)
Tnaiv – наивные Т-лимфоциты (CD3⁺CD45RA⁺CD62L⁺)
Treg – Т-регуляторные клетки, включают CD127^{low}Treg и FOXP3⁺Treg

СПИСОК НАУЧНЫХ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Оценка эффективности химиотерапии больных диссеминированной меланомой кожи (результаты исследования по 2 фазе) / Н.Ю. Антимоник, Р.В. Орлова, С.А. Проценко, Т.Д. Михайличенко, А.И. Семенова, Н.А. Ермакова, А.В. Новик, В.М. Моисеенко // *Российский биотерапевтический журнал*. – 2004. – Т. 3, № 3. – С. 65-72.
2. Оценка эффективности иммунохимиотерапии больных диссеминированной меланомой кожи / Н.Ю. Антимоник, Р.В. Орлова, С.А. Проценко, Т.Д. Михайличенко, А.И. Семенова, Н.А. Ермакова, А.В. Новик, В.М. Моисеенко // *Материалы III съезда онкологов и радиологов СНГ*. – Минск: ОДО «Тонпик», 2004. – Ч. 1. – С. 413-413.
3. Оценка эффективности высоких доз интерлейкина-2 (Ронколейкина) у больных диссеминированной меланомой кожи / А.В. Новик, Р.В. Орлова, Н.А. Ермакова, А.И. Семенова, С.А. Проценко, Т.Д. Михайличенко, Н.В. Тюкавина, В.М. Моисеенко // *Материалы III съезда онкологов и радиологов СНГ*. – Минск: ОДО «Тонпик», 2004. – Ч. 2. – С. 413.
4. Оценка эффективности высоких доз интерлейкина-2 (ронколейкина) у больных диссеминированной меланомой кожи / А.В. Новик, Р.В. Орлова, Н.А. Ермакова, А.И. Семенова, С.А. Проценко, Т.Д. Михайличенко, Н.В. Тюкавина, В.М. Моисеенко, М.Н. Смирнов // *Материалы межрегиональной научно-практической конференции «Комбинированные методы лечения в онкологии»*. – Барнаул, 2004. – Т. 2. – С. 93-96.
5. High-dose recombinant interleukin-2 produced in *saccaromyces cerevisiae* («roncoleukin») in patients with disseminated cutaneous melanoma: a phase 1 study / R.V. Orlova, V.M. Moiseenko, A.V. Novik, A.I. Semenova, S.A. Protsenko, T.D. Mikhailichenko, N.J. Antimonik // *Ann. Oncol.* – 2004. – Vol. 15, Suppl. 3. – P. 774.
6. Оценка эффективности высоких доз ронклейкина у больных диссеминированной меланомой кожи: I фаза клинических испытаний / В.М. Моисеенко, А.В. Новик, Р.В. Орлова, С.А. Проценко, Т.Д. Михайличенко, А.И. Семёнова, Н.В. Тюкавина // *Вопросы онкологии*. – 2005. – Т. 51, № 5. – С. 546-549.
7. Оценка эффективности химиотерапии больных диссеминированной меланомой кожи / В.М. Моисеенко, Н.Ю. Антимоник, Р.В. Орлова, С.А. Проценко, Т.Д. Михайличенко, А.И. Семенова, Н.А. Ермакова, А.В. Новик // *Материалы научно-практической конференции онкологов СЗФО «Меланома кожи. Современное состояние диагностики и лечения»*. – СПб: Изд-во Политехн. ун-та, 2005. – С. 47-48.
8. Оценка эффективности высоких доз интерлейкина-2 (ронколейкина) у больных диссеминированной меланомой кожи: I–II фазы клинических исследований / В.М. Моисеенко, А.В. Новик, Р.В. Орлова, А.И. Семенова, С.А. Проценко, Т.Д. Михайличенко // *Биотехнология и онкология*. – СПб., 2005. – С. 120-121.
9. Опыт и перспективы вакцинотерапии злокачественных опухолей / В.М. Моисеенко, И.А. Балдуева, А.Б. Данилова, Р.В. Орлова, А.И. Семёнова, Н.В. Тюкавина, О.Л. Фахрутдинова, Т.Л. Нехаева, А.В. Новик, Г.П. Георгиев, Н.В. Гнучев, С.С. Ларин, С.Л. Киселев // *Российский иммунологический журнал*. – 2008. – Т. 2, № 2–3 (11). – С. 311.
10. Оценка факторов прогноза эффективности монотерапии рекомбинантным интерлейкином-2 больных диссеминированной меланомой кожи / А.В. Новик, Р.В. Орлова, И.А. Балдуева, С.А. Проценко, Т.Д. Михайличенко, А.И. Семенова, Г.М. Телетаева,

Н.В. Тюкавина, В.М. Моисеенко // Российский биотерапевтический журнал. – 2008. – Т. 7, № 1. – С. 48.

11. Оценка факторов прогноза токсичности монотерапии рекомбинантным интерлейкином-2 больных диссеминированной меланомой кожи / А.В. Новик, Р.В. Орлова, И.А. Балдуева, С.А. Проценко, Т.Д. Михайличенко, А.И. Семенова, Г.М. Телетаева, Н.В. Тюкавина, В.М. Моисеенко // Российский биотерапевтический журнал. – 2008. – Т. 7, № 1. – С. 48.

12. Combination of dendritic cells (DC) vaccine and photodynamic therapy (PDT) shows promising results in patients with disseminated melanoma / V.M. Moiseenko, I.A. Baldueva, M.L. Gelfond, O.L. Fachrutdinova, A.V. Novik, T.L. Nehayeva, A.B. Danilova, A.O. Danilov, E.N. Imyanitov // The Melanoma XII Congress; Sponsor: Series Combination of dendritic cells (DC) vaccine and photodynamic therapy (PDT) shows promising results in patients with disseminated melanoma. – Hague, Netherlands, 2008. – P. 68.

13. Опыт применения плазмафереза для лечения больных диссеминированной меланомой кожи / В.М. Моисеенко, А.В. Новик, И.А. Балдуева, С.А. Проценко, А.Б. Данилова, Т.Л. Нехаева, А.И. Овсянников // Научно-практическая конференция с международным участием «Совершенствование медицинской помощи при онкологических заболеваниях, включая актуальные проблемы детской гематологии и онкологии. Национальная онкологическая программа». Материалы VII съезда онкологов России: В 2 т. – М.: Кодекс, 2009. – Т. 2. – С. 179.

14. Изучение сочетанного использования плазмафереза и вакцинотерапии на основе аутологичных дендритных клеток (ДКВ) у больных диссеминированной меланомой кожи: I–II фаза клинических исследований / А.В. Новик, И.А. Балдуева, О.Л. Фахрутдинова, Т.Л. Нехаева, В.М. Моисеенко // VI съезд онкологов и радиологов стран СНГ. Материалы съезда. – Душанбе: ГУ «Онкологический научный центр МЗ Республики Таджикистан», 2010. – С. 222.

15. Клинические исследования вакцинотерапии костномозговыми дендритными клетками (ДК) в сочетании с фотодинамической терапией (ФДТ) у больных с диссеминированной меланомой кожи / И.А. Балдуева, В.М. Моисеенко, М.Л. Гельфондт, А.В. Новик, Т.Л. Нехаева, О.Л. Фахрутдинова, А.Б. Данилова, А.О. Данилов, С.А. Проценко // Российский биотерапевтический журнал. – 2011. – Т. 10, № 1. – С. 6-7.

16. Новик, А.В. Меланома кожи: новые подходы / А.В. Новик // Практическая онкология. – 2011. – Т. 12, № 1. – С. 36-42.

17. Novik, A.V. A pilot study of the tumor necrosis factor – Alfa 1-thymosin fusion protein (Refnote®) intratumoural injections in patients with disseminated malignant melanoma / A.V. Novik // Perspectives in melanoma XV. – New York, 2011. – P. 175.

18. Разработка, обоснование и оценка современной биотерапии у больных солидными опухолями / И.А. Балдуева, А.Б. Данилова, А.О. Данилов, А.В. Новик, Т.Л. Нехаева, С.А. Проценко // Вопросы онкологии. – 2012. – Т. 58, № 5. – С. 708-709.

19. Клинические исследования терапевтических противоопухолевых вакцин (ТПВ) / И.А. Балдуева, В.М. Моисеенко, А.В. Новик, А.Б. Данилова, А.О. Данилов, Т.Л. Нехаева, С.А. Проценко, А.И. Семёнова, Г.М. Телетаева, А.С. Барчук, Г.И. Гафтон, В.В. Анисимов, Ю.В. Семилетова, Ю.И. Комаров, Е.Н. Имянитов, А.О. Иванцов // Материалы VII съезда онкологов и радиологов стран СНГ. – Астана, 2012. – С. 512-513.

20. Вакцинотерапия костномозговыми дендритными клетками (ДК) в сочетании с фотодинамической терапией больных диссеминированными опухолями / И.А. Балдуева, А.В. Новик, В.М. Моисеенко, М.Л. Гельфондт, Т.Л. Нехаева, А.Б. Данилова, А.О. Данилов, С.А. Проценко, А.И. Семёнова, Г.М. Телетаева, А.И. Вааль // Злокачественные опухоли. – 2012. – Т. 2, № 2. – С. 161.

21. Клиническое исследование (II фаза) вакцины на основе аутологичных дендритных клеток с иммунологическим адьювантом у больных меланомой кожи / И.А. Балдуева, А.В. Новик, В.М. Моисеенко, Т.Л. Нехаева, А.Б. Данилова, А.О. Данилов, С.А. Проценко, Т.Ю. Петрова, Г.И. Улейская, Л.А. Щекина, А.И. Семенова,

Т.Д. Михайличенко, Ю.И. Комаров, Г.И. Гафтон, В.А. Кочнев, А.С. Барчук, В.В. Анисимов, Ю.В. Семилетова, Д.Е. Мацко, Е.Н. Имянитов, А.М. Щербаков, А.М. Беляев // Вопросы онкологии. – 2012. – Т. 58, № 2. – С. 212-221.

22. Практические рекомендации по диагностике, лечению и наблюдению больных меланомой кожи / Л.В. Демидов, И.С. Булавина, А.О. Гладков, И.С. Давиденко, А.Ю. Марочко, А.В. Новик, Д.А. Носов, Р.Г. Хамидулин, Т.К. Харатишвили, Г.Ю. Харкевич // Практические рекомендации по лекарственному лечению злокачественных опухолей / Под ред. Моисеенко В.М., Тюляндина С.А. – М., 2012. – С. 80-86.

23. Активация противоопухолевого иммунитета в ответ на введение аутологичной раковотестикулярной дендритноклеточной вакцины (ДКВ) у больных диссеминированной меланомой кожи / Т.Л. Нехаева, И.А. Балдуева, А.В. Новик, А.Б. Данилова, А.О. Данилов, Т.Ю. Петрова, Е.Н. Имянитов, С.А. Проценко // Петровские чтения 2012: тезисы 8-й конференции по фундаментальной онкологии. – СПб., 2012. – Р. 102-104.

24. Применение аутологичной раковотестикулярной дендритноклеточной вакцины (ДКВ) у больных диссеминированной меланомой кожи: II фаза клинических исследований / А.В. Новик, И.А. Балдуева, Т.Л. Нехаева, А.Б. Данилова, А.О. Данилов, Т.Ю. Петрова, Е.Н. Имянитов, С.А. Проценко // Петровские чтения 2012: тезисы 8-й конференции по фундаментальной онкологии. – СПб., 2012. – С. 105-106.

25. Autologous dendritic cell vaccine (ADCV) in combination with plasmapheresis (PP) and cyclophosphamide (Cy) in patients with disseminated melanoma: A phase II study / V. Moiseyenko, I.A. Baldueva, A.V. Novik, T.L. Nehaeva, A.B. Danilova, A.O. Danilov, T. Petrova, S. Protsenko, T. Michailichenko, A.I. Semenova, G.M. Teletaeva // J. Clin. Oncol. – 2012. – Vol. 30, No 15, Suppl. – P. e13059-e13059.

26. BRAF V600E mutation in patient with ocular melanoma: a case report / A.V. Novik, I.A. Baldueva, S.A. Protsenko, A.O. Ivantsov, E.N. Imyanitov // Perspectives in Melanoma XVI. – Valencia, 2012. – P. 112.

27. Разработка вакцины на основе костномозговых предшественников дендритных клеток (ДК), сенсibilизированных фотомодифицированной опухолью для лечения больных с диссеминированной меланомой кожи / И.А. Балдуева, В.М. Моисеенко, М.Л. Гельфондт, А.В. Новик, Т.Л. Нехаева, О.Л. Фахрутдинова, А.Б. Данилова, А.О. Данилов, С.А. Проценко // Медицинская иммунология. – 2013. – Т. 13. – С. 447.

28. Клиническая и иммунологическая эффективность вакцинотерапии на основе незрелых костномозговых дендритных клеток (ДК) в сочетании с фотодинамической терапией (ФДТ) и циклофосфамидом (ЦФ) / И.А. Балдуева, Т.Л. Нехаева, А.В. Новик, А.Б. Данилова, Ю.И. Комаров, А.О. Данилов, Е.В. Воробейчиков, А.И. Вааль // Российский иммунологический журнал. – 2013. – Т. 7, № 2–3 (16). – С. 342.

29. **Фотодинамическая терапия в хирургическом лечении больных меланомой кожи / Г.И. Гафтон, Ю.В. Семилетова, В.В. Анисимов, М.Л. Гельфонд, М.Ю. Мяснянкин, А.В. Новик, Т.Л. Нехаева, И.А. Балдуева, И.Г. Гафтон // Сибирский онкологический журнал. – 2013. – Т. 58, № 4. – С. 23-27.**

30. Практические рекомендации по диагностике, лечению и наблюдению больных меланомой кожи / Л.В. Демидов, И.С. Булавина, А.О. Гладков, И.С. Давиденко, А.Ю. Марочко, А.В. Новик, Д.А. Носов, Р.Г. Хамидулин, Т.К. Харатишвили, Г.Ю. Харкевич // Практические рекомендации по лечению злокачественных опухолей (RUSSCO) / Под ред. Моисеенко В.М. – М., 2013. – С.159-166.

31. Влияние хирургического и лекарственного лечения на содержание основных субпопуляций иммунокомпетентных клеток периферической крови у больных с мягкоткаными саркомами / Ю.И. Комаров, И.А. Балдуева, А.В. Новик, Т.Л. Нехаева, С.А. Проценко, Г.И. Гафтон, А.И. Семенова, Г.М. Телетаева, Д.Х. Латипова, А.Б. Данилова, А.О. Данилов, Е.В. Воробейчиков, А.И. Вааль, О.А. Мастафанова // Вопросы онкологии. – 2013. – Т. 59, Прил. – С. 1169-1170.

32. Иммунологические исследования вакцинотерапии на основе аутологичных дендритных клеток (ДК) у больных меланомой кожи (поствакцинальный иммунитет и

иммуносупрессирующие факторы) / Т.Л. Нехаева, А.Б. Данилова, А.В. Новик, И.А. Балдуева, А.О. Данилов, Е.В. Воробейчиков, Ю.И. Комаров // Вопросы онкологии. – 2013. – Т. 59, Прил. – С. 1180-1181.

33. Вакциноterapia на основе костномозговых дендритных клеток (ДК) в сочетании с фотодинамической терапией (ФДТ) и циклофосфамидом (ЦФ) у больных диссеминированной меланомой кожи: II фаза клинических исследований / А.В. Новик, И.А. Балдуева, Т.Л. Нехаева, М.Л. Гельфонд, А.Б. Данилова, Ю.И. Комаров, А.О. Данилов, Е.В. Воробейчиков, А.И. Вааль, С.А. Проценко, А.И. Семенова, Г.М. Телетаева, Д.Х. Латипова // Вопросы онкологии. – 2013. – Т. 59, Прил. – С. 1183-1184.

34. Клинические исследования вакцинотерапии на основе аутологичных дендритных клеток у больных меланомой кожи в (II фаза) / А.В. Новик, И.А. Балдуева, С.А. Проценко, Г.И. Гафтон, В.В. Анисимов, Ю.В. Семилетова, А.Б. Данилова, А.О. Данилов, Е.В. Воробейчиков, А.И. Вааль, Ю.И. Комаров // Вопросы онкологии. – 2013. – Т. 59, Прил. – С. 1184-1185.

35. A phase II study of intratumoral administration of the autologous immature dendritic cell (DC) vaccine used after lesion photodynamic therapy (PhDT) and immunomodulation with cyclophosphamide (Cy) in pretreated patients with disseminated malignant melanoma / A.V. Novik, I.A. Baldueva, M.L. Gelfond, S.A. Protsenko, T.L. Nechaeva, A.I. Vaal, E.V. Vorobeychikov, A.B. Danilova, A.O. Danilov, A.I. Semenova, G.M. Teletaeva, V.M. Moiseyenko // J. Clin. Oncol. – 2013. – Vol. 31, No 15, Suppl. – P. 3088-3088.

36. Adjuvant autologous dendritic cell vaccine in patients with stage IIIB-IIIC melanoma: a phase II study / A.V. Novik, I.A. Baldueva, I.N. Michailova, T.L. Nechaeva, S.A. Protsenko, G. Gafton, V. Anisimov, J.V. Semiletova, A. Danilova, A.O. Danilov, A. Vaal, J. Komarov // JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft. – 2013. – Vol. 11, Suppl. s7. – P. 68.

37. Novik, A.V. Mebendazole (m) therapy in patients with disseminated malignant melanoma: a case report / A.V. Novik, V.M. Moiseenko // JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft. – 2013. – Vol. 11, Suppl. s7. – P. 71.

38. РТА⁺-активированные дендритные клетки (ДК) в лечении метастатических сарком мягких тканей / И.А. Балдуева, А.Б. Данилова, А.В. Новик, Ю.И. Комаров, Т.Л. Нехаева, С.А. Проценко, А.И. Семенова, Н.П. Пипиа, Е.В. Воробейчиков, А.П. Карицкий, В.Ф. Климашевский, Е.Н. Имянитов, А.М. Беляев // Вопросы онкологии. – 2014. – Т. 60, № 6. – С. 700-706.

39. Практические рекомендации по диагностике, лечению и наблюдению больных меланомой кожи / Л.В. Демидов, И.С. Булавина, О.А. Гладков, И.С. Давиденко, М.В. Зинькевич, А.Ю. Марочко, А.В. Новик, Д.А. Носов, С.А. Проценко, И.В. Самойленко, Р.Г. Хамидуллин, Т.К. Харатишвили, Г.Ю. Харкевич, С.А. Яргуни // Практические рекомендации по лечению злокачественных опухолей (RUSSCO) / Под ред. Моисеенко В.М. – 2014. – С. 161-169.

40. Вакцина на основе аутологичных дендритных клеток в лечении хондросарком: клинический случай / Ю.И. Комаров, А.И. Семенова, И.А. Балдуева, Т.Л. Нехаева, А.В. Новик, Д.Х. Латипова, С.А. Проценко // Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. – 2014. – № 2. – С. 51-52.

41. Клиническое исследование адъювантной вакцинотерапии аутологичными дендритными клетками (ДКВ), нагруженными раково-тестикулярными антигенами (РТА⁺) в комбинации с циклофосфамидом (ЦФ) у больных меланомой кожи III стадии: результаты оценки выживаемости / А.В. Новик, И.А. Балдуева, Т.Л. Нехаева, С.А. Проценко, Г.И. Гафтон, В.В. Анисимов, А.П. Карицкий, Ю.В. Семилетова, М.Ю. Мяснянкин, А.Б. Данилова, А.И. Семенова, Е.В. Воробейчиков, А.И. Вааль, Ю.И. Комаров, А.М. Беляев // Евразийский онкологический журнал. – 2014. – № 3. – С. 932-933.

42. Клинические исследования вакцинотерапии на основе аутологичных дендритных клеток у больных меланомой кожи: результаты оценки выживаемости в исследовании II фазы / А.В. Новик, И.А. Балдуева, Т.Л. Нехаева, С.А. Проценко, Г.И. Гафтон, В.В. Анисимов, Ю.В. Семилетова, А.И. Семенова, Е.В. Воробейчиков, М.Ю. Мяснянкин, Ю.И. Комаров // Евразийский онкологический журнал. – 2014. – № 3. – С. 932.

43. Применение ипилимумаба у больных диссеминированной меланомой кожи / А.В. Новик, Ю.И. Комаров, С.А. Проценко, А.И. Семенова, И.А. Балдуева, Э.В. Дубинина, Н.П. Пипиа, З.Ю. Ахаева // Злокачественные опухоли. – 2014. – № 3. – С. 181.

44. Применение ипилимумаба у больных диссеминированной меланомой кожи / А.В. Новик, Ю.И. Комаров, С.А. Проценко, А.И. Семенова, И.А. Балдуева, Э.В. Дубинина, Н.П. Пипиа, З.Ю. Ахаева // Злокачественные опухоли. – 2014. – № 3. – С. 60-63.

45. Клиническая оценка применения ипилимумаба у больных диссеминированной меланомой кожи: опыт ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России в программе расширенного доступа (CA184-EAP) / А.В. Новик, Ю.И. Комаров, С.А. Проценко, А.И. Семенова, А.С. Жабина, И.А. Балдуева, Э.В. Дубинина, Н.П. Пипиа, З.Ю. Ахаева // Евразийский онкологический журнал. – 2014. – № 3. – С. 933-934.

46. **Современные возможности персонализированной терапии метастатической меланомы кожи** / С.А. Проценко, А.В. Новик, З.Ю. Ахаева, А.С. Жабина, Е.Н. Имянитов, А.И. Семенова // Современная онкология. – 2014. – Т. 16, № 3. – С. 57-64.

47. Adjuvant autologous mature dendritic cells loaded with cancer-testis antigens (CTA) in combination with cyclophosphamide (Cy) in stage III melanoma patients: survival assessment / A.V. Novik, I.A. Baldueva, T. Nehaeva, S. Protsenko, G. Gafton, V. Anisimov, A. Karitckii, J. Semiletova, A. Danilova, A. Semenova, E. Vorobeychikov, A. Vaal, A. Belyaev // Perspectives in Melanoma XVIII; Sponsor: Series Adjuvant autologous mature dendritic cells loaded with cancer-testis antigens (CTA) in combination with cyclophosphamide (Cy) in stage III melanoma patients: survival assessment. – Dublin, 2014. – P. 27.

48. Опыт лечения пембролизумабом метастатической меланомы кожи / З.Ю. Ахаева, С.А. Проценко, А.В. Новик, А.И. Семенова, Д.Х. Латипова // 1-й российский научно-образовательный форум с международным участием «Белые ночи – 2015». Сборник тезисов. – М.: Меди-Экспо, 2015. – С. 209.

49. **Иммунотерапия рака: современное состояние проблемы** / И.А. Балдуева, А.В. Новик, А.П. Карицкий, С.А. Кулева, Т.Л. Нехаева, А.Б. Данилова, С.А. Проценко, А.И. Семёнова, Н.П. Пипиа, Т.А. Славянская, Н.А. Авдонкина, С.В. Сальникова, А.М. Беляев, Р.И. Сепиашвили // Аллергология и иммунология. – 2015. – Т. 16, № 4. – С. 354-357.

50. Иммуноterapia на основе аутологичных костномозговых дендритных клеток (ДК) в сочетании с фотодинамической терапией (ФДТ) и циклофосфамидом (ЦФ) у больных диссеминированными солидными опухолями, резистентными к стандартным методам лечения / И.А. Балдуева, А.В. Новик, А.П. Карицкий, Т.Л. Нехаева, М.Л. Гельфонд, С.А. Проценко, А.Б. Данилова, Ю.И. Комаров, А.И. Семёнова, Д.Х. Латипова, Н.П. Пипиа, Т.А. Евдокимова, Ю.А. Комарова, Л.А. Кривокорытов, А.М. Беляев // Злокачественные опухоли. – 2015. – № 4. – С. 269.

51. Разработка способа иммунотерапии дендритными клетками (ДКВ), нагруженными раково-тестикулярными антигенами (РТА), во 2-й и последующих линиях терапии метастатических сарком мягких тканей (СМТ) / И.А. Балдуева, А.В. Новик, Ю.И. Комаров, Т.Л. Нехаева, С.А. Проценко, А.И. Семенова // 1-й российский научно-образовательный форум с международным участием «Белые ночи – 2015». Сборник тезисов. – М.: Меди-Экспо, 2015. – С. 209-210.

52. Успехи и перспективы клеточной иммунотерапии метастатической меланомы / И.А. Балдуева, А.В. Новик, Т.Л. Нехаева, А.П. Карицкий, С.А. Проценко, А.И. Семёнова, Ю.В. Семилетова, А.Б. Данилова, Ю.И. Комаров, Н.П. Пипиа, В.В. Анисимов, Г.И. Гафтон, А.М. Беляев // Злокачественные опухоли. – 2015. – № 4, спецвыпуск 2. – С. 16-19.

53. **Клинико-иммунологическая оценка эффективности неoadъювантной фотодинамической терапии в хирургическом лечении первичной меланомы кожи** / Г.И. Гафтон, В.В. Анисимов, М.Л. Гельфонд, Ю.В. Семилетова, И.А. Балдуева, Т.Л. Нехаева, А.В. Новик, М.Ю. Мяснянкин // Сибирский онкологический журнал. – 2015. – № 2. – С. 31-38.

54. Практические рекомендации по лечению меланомы кожи / Л.В. Демидов, И.С. Булавина, О.А. Гладков, М.В. Зинькевич, А.Ю. Марочко, А.В. Новик, Д.А. Носов, К.В. Орлова, С.А. Проценко, И.В. Самойленко, Р.Г. Хамидуллин, Т.К. Харатишвили, Г.Ю. Харкевич, С.А. Яргуниин // Злокачественные опухоли. – 2015. – № 4, спецвыпуск 2. – С. 162-170.

55. Оценка безопасности и эффективности вакцины на основе аутологичных дендритных клеток (ДК), нагруженных ксеногенными антиидиотипическими антителами (АИАТ) у больных диссеминированными солидными опухолями / Т.Л. Нехаева, И.А. Балдуева, А.В. Новик, А.Б. Данилова, С.А. Проценко, А.Б. Полетаев // 1-й российский научно-образовательный форум с международным участием «Белые ночи – 2015». Сборник тезисов. – М.: Меди-Экспо, 2015. – С. 215-216.

56. Новик, А.В. Оценка ploидности опухолевых клеток в качестве фактора прогноза выживаемости больных меланомой кожи / А.В. Новик, В.И. Новик // 1-й российский научно-образовательный форум с международным участием «Белые ночи – 2015». Сборник тезисов. – М.: Меди-Экспо, 2015. – С. 282-283.

57. Рандомизированное исследование II фазы по оценке применения дакарбазина в сочетании с мелатонином или метформинном по сравнению с монотерапией дакарбазином в качестве 1 линии терапии диссеминированной меланомы кожи: первый промежуточный анализ результатов / А.В. Новик, С.А. Проценко, И.А. Балдуева, В.Н. Анисимов, Л.М. Берштейн, Е.В. Ткаченко, Т.Ю. Семиглазова // Злокачественные опухоли. – 2015. – № 4se2&. – С. 267.

58. 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 // 1-й российский научно-образовательный форум с международным участием «Белые ночи – 2015». Сборник тезисов. – М.: Меди-Экспо, 2015. – С. 219-220.

59. **Современные методы системного лечения метастатической меланомы / А.В. Новик, С.А. Проценко, А.И. Семенова, Д.Х. Латипова, А.С. Жабина, З.Ю. Ахаева // Вопросы онкологии. – 2015. – Т. 61, № 2. – С. 297-302.**

60. **Циторедуктивная нефрэктомия при метастатическом раке почки / А.К. Носов, А.В. Новик, А.В. Воробьев, Е.Е. Самарцева, С.А. Рева, И.А. Балдуева, П.А. Лушина // Вопросы онкологии. – 2015. – Т. 61, № 3. – С. 494-498.**

61. **Системная терапия сарком мягких тканей / А.И. Семенова, Г.И. Гафтон, С.А. Проценко, Ю.И. Комаров, Г.М. Телетаева, Д.Х. Латипова, А.В. Новик // Вопросы онкологии. – 2015. – Т. 61, № 2. – С. 252-258.**

62. Prognostic factors for ipilimumab (Ipi) therapy in the expanded access program (EAP) / A.V. Novik, S.A. Protsenko, A.I. Semenova, I.A. Baldueva, E.M. Anohina, Y.I. Komarov, Z.Y. Ahaeva // 11th EADO Congress and 8th World meeting of interdisciplinary melanoma/skin cancer centers. – Marcell, 2015. – С. 53.

63. Клеточные технологии в онкологии: прошлое, настоящее и будущее / И.А. Балдуева, А.В. Новик, Т.Л. Нехаева, А.Б. Данилова, Н.П. Пипиа, С.А. Проценко, А.М. Беляев // Клеточные технологии практическому здравоохранению / Под общ. ред. проф. Леонтьева С.Л. – Екатеринбург: Вестник Уральской медицинской академической науки. – 2016. – С. 94-97.

64. Неoadьювантная, интраоперационная и адьювантная фотодинамическая терапия в комбинированном лечении некоторых нозологических форм злокачественных новообразований / М.Л. Гельфонд, Г.И. Гафтон, В.В. Анисимов, В.Ф. Семиглазов, В.Г. Иванов, И.А. Балдуева, Ю.В. Семилетова, А.В. Новик, М.Ю. Мяснянкин, Т.Л. Нехаева, Е.В. Ткаченко, К.В. Усова // Актуальные проблемы лазерной медицины: сб. науч. трудов / Под ред. Петрищева Н.Н. – СПб.: Международный общественный Фонд культуры и образования, 2016. – С. 81-95.

65. **Практические рекомендации по диагностике, лечению и наблюдению меланомы кожи / Л.В. Демидов, О.А. Гладков, М.В. Зинькевич, А.Ю. Марочко, А.В. Новик, Д.А. Носов, К.В. Орлова, С.А. Проценко, И.В. Самойленко, Р.Г. Хамидуллин,**

Т.К. Харатишвили, Г.Ю. Харкевич, С.А. Яргуни // **Злокачественные опухоли.** – 2016. – № 4s2. – С. 176-185.

66. **Новик, А.В.** Принципы применения современной иммунотерапии в онкологии / **А.В. Новик, И.А. Балдуева, Т.Л. Нехаева** // **Клеточные технологии практическому здравоохранению** / Под общ. ред. проф. Леонтьева С.Л. – Екатеринбург: ГАУЗ СО «Институт медицинских клеточных технологий», Вестник Уральской медицинской академической науки, 2016. – С. 98-100.

67. **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** // **Вопросы онкологии.** – 2016. – Т. 62, № 5. – С. 580-587.

68. **Первые результаты оценки клинической эффективности применения мелатонина и метформина у больных диссеминированной меланомой кожи, получающих первую линию системной терапии дакарбазином** / **А.В. Новик, С.А. Проценко, И.А. Балдуева, Л.М. Берштейн, В.Н. Анисимов, А.И. Семенова, Д.Х. Латипова, Е.В. Ткаченко, Т.Ю. Семиглазова** // **Вопросы онкологии.** – 2016. – Т. 62, № 2. – С. 324-329.

69. **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.

70. **Совместное применение дакарбазина с мелатонином или метформином в качестве 1-й линии терапии диссеминированной меланомы кожи: первые результаты** / **Т.Ю. Семиглазова, А.В. Новик, С.А. Проценко, И.А. Балдуева, Л.М. Берштейн, В.Н. Анисимов, А.И. Семенова, Д.Х. Латипова, Е.В. Ткаченко** // **Евразийский онкологический журнал.** – 2016. – Т. 4, № 2. – С. 264.

71. **Перспективы использования мелатонина в клинической онкологии** / **Т.Ю. Семиглазова, М.А. Осипов, А.В. Новик, В.В. Клименко, В.Н. Анисимов** // **Злокачественные опухоли.** – 2016. – № 4. – С. 21-29.

72. **Novik, A.V.** Second Malignancies on BRAF Inhibitor Therapy / **A.V. Novik** // **BIT's Annual World Cancer Congress-2016.** – Shanghai, 2016. – С. 291.

73. **Dendritic Cells Based Vaccines in Melanoma Therapy** / **A.V. Novik, I.A. Baldueva, T.L. Nekhaeva, A.B. Danilova** // **BIT's Annual World Cancer Congress-2016.** – Shanghai, 2016. – С. 236.

74. **Vemurafenib-induced progression of breast cancer: a case report and review of the literature** / **A.V. Novik, S.A. Protsenko, I.A. Baldueva, A.O. Ivantsov, T.L. Nekhaeva, Z.Y. Akhaeva, G.A. Yanus, A.G. Iyevleva, E.N. Imyanitov** // **Target. Oncol.** – 2016. – Vol. 11, No 2. – P. 235-238.

75. **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.** – 2017. – № 36. – С. 32-41.

76. **Перспективы активной специфической иммунотерапии аутологичными незрелыми 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. Щербаков, А.М. Беляев** // **Вопросы онкологии.** – 2017. – Т. 63, № 2. – С. 336-345.

77. **Роль эфферентной терапии в комбинированном лекарственном лечении метастатического колоректального рака** / **З.С. Котова, Д.Х. Латипова, Г.М. Телетаева,**

А.В. Новик, А.И. Семенова, С.А. Проценко, Т.Ю. Семиглазова // Сборник научных работ III Петербургского международного онкологического форума «Белые ночи 2017». – СПб.: АННОМО «Вопросы онкологии», 2017. – С. 221.

78. Новик, А.В. Современная иммунотерапия меланомы кожи / А.В. Новик // **Эффективная фармакотерапия.** – 2017. – № 36. – С. 26-31.

79. Адьювантная терапия аутологичной дендритноклеточной вакциной на основе раково-тестикулярных антигенов (CATEVAC) у больных меланомой кожи III стадии / А.В. Новик, И.А. Балдуева, С.А. Проценко, Т.Л. Нехаева, А.Б. Данилова, Н.П. Пипиа, Н.В. Олисова, М.В. Кориненко, Т.А. Данилова // Сборник научных работ III Петербургского международного онкологического форума «Белые ночи 2017». – СПб.: АННОМО «Вопросы онкологии», 2017. – С. 170а-170.

80. Т-регуляторные лимфоциты как элемент иммуносупрессии в процессе опухолевой прогрессии у больных метастатическими саркомами мягких тканей / Н.П. Пипиа, А.Б. Данилова, И.А. Балдуева, А.В. Новик, Т.Л. Нехаева, О.А. Галиуллина, Т.А. Данилова // Сборник научных работ III Петербургского международного онкологического форума «Белые ночи 2017». – СПб.: АННОМО «Вопросы онкологии», 2017. – С. 199-200.

81. 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.** – 2017. – № 36. – С. 42-48.

82. Практические рекомендации по коррекции иммуноопосредованных нежелательных явлений / С.А. Проценко, Н.Ю. Антимоник, Л.М. Берштейн, А.В. Новик, Д.А. Носов, Н.Н. Петенко, А.И. Семенова, В.А. Чубенко, Д.И. Юдин // **Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO.** – 2017. – Т. 7, № 3s2. – С. 592-620.

83. Практические рекомендации по лекарственному лечению меланомы кожи / Д.Л. Строяковский, М.Е. Абрамов, Л.В. Демидов, А.В. Новик, К.В. Орлова, С.А. Проценко, И.В. Самойленко, Г.Ю. Харкевич, А.Н. Юрченков // **Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO.** – 2017. – Т. 7, № 3s2. – С. 190-202.

84. Adjuvant therapy with autologous dendritic cell (DC) vaccine based on cancer-testis antigens (CaTeVac) in melanoma patients / A. Novik, I. Baldueva, S. Protsenko, T. Nehaeva, A. Danolova, N. Pipia, N. Olisova, M. Kornienko, T. Danilova // *Ann. Oncol.* – 2017. – Vol. 28, Suppl. 5. – P. 407.

85. Меланома кожи / М.Д. Алиев, Г.И. Гафтон, Л.В. Демидов, А.В. Новик, К.В. Орлова, К.В. Проценко, И.В. Самойленко, О.Л. Трофимова, Т.К. Харатишвили, Г.Ю. Харкевич // *Онкология. Клинические рекомендации* / Под ред. Давыдова М.И., Петровского А.В. – М.: РОНЦ, 2018. – С. 395-444.

86. Меланома кожи и слизистых оболочек. Клинические рекомендации. Версия 1.2019 / М.Д. Алиев, Г.И. Гафтон, Л.В. Демидов, А.В. Новик, К.В. Орлова, С.А. Проценко, И.В. Самойленко, О.Л. Трофимова, Т.К. Харатишвили, Г.Ю. Харкевич. – М.: Ассоциация онкологов России, 2018. – 108 с.

87. № 368. 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 // *Материалы IV Петербургского международного онкологического форума «Белые ночи 2018»: тезисы.* – СПб.: Вопросы онкологии, 2018. – С. 286.

88. 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, В.Н. Рубинчик, А.П. Оганесян, Е.В. Яременко // *Вопросы онкологии.* – 2018. – Т. 64, № 3. – С. 388-393.

89. Перспективы клеточной терапии в онкологии / И.А. Балдуева, Т.Л. Нехаева, А.В. Новик, А.Б. Данилова // *Клеточные технологии – практическому здравоохранению* / Под общ. ред. проф. Леонтьева С.Л. – Екатеринбург: Вестник Уральской медицинской академической науки, 2018. – С. 10-16.

90. Противоопухолевые вакцины на основе дендритных клеток / И.А. Балдуева, Т.Л. Нехаева, А.В. Новик, А.Б. Данилова, Н.П. Пипиа, А.М. Щербаков, А.М. Беляев // Природа. – 2018. – № 6 (1234). – С. 14-19.

91. Эфферентная терапия в первой линии лекарственного лечения метастатического колоректального рака / З.С. Котова, Т.Ю. Семиглазова, И.А. Балдуева, Д.Х. Латипова, Д.О. Юрлов, В.В. Семиглазов, Г.М. Телетаева, А.В. Новик, А.И. Семенова, С.А. Проценко // Медицинский совет. – 2018. – № 10. – С. 172-175.

92. Опыт клинического применения стандартизированных противоопухолевых вакцин на основе аутологичных дендритных клеток при лечении больных меланомой кожи / Т.Л. Нехаева, И.А. Балдуева, А.В. Новик, А.Б. Данилова, Е.В. Воробейчиков, А.И. Вааль // Клеточные технологии – практическому здравоохранению / Под общ. ред. проф. Леонтьева С.Л. – Екатеринбург: Вестник Уральской медицинской академической науки, 2018. – С. 36-43.

93. Новик, А.В. Принципы современной иммунотерапии / А.В. Новик // Фарматека. – 2018. – № 7 (360). – С. 10-18.

94. Новик, А.В. Принципы применения современной иммунотерапии в онкологии / А.В. Новик, И.А. Балдуева, Т.Л. Нехаева // Клеточные технологии – практическому здравоохранению / Под общ. ред. проф. Леонтьева С.Л. – Екатеринбург: Вестник Уральской медицинской академической науки, 2018. – С. 22-28.

95. № 399 Опыт применения ниволумаба при метастатическом светлоклеточном раке почки / А.Р. Oganesyаn, А.В. Новик, Е.М. Анохина, А.И. Семенова, С.А. Проценко // Материалы IV Петербургского международного онкологического форума «Белые ночи 2018»: тезисы. – СПб.: Вопросы онкологии, 2018. – С. 311.

96. Иммуносупрессивный потенциал периферических регуляторных Т-лимфоцитов в процессе опухолевой прогрессии у больных метастатическими саркомами мягких тканей / Н.П. Пипиа, И.А. Балдуева, А.Б. Данилова, Н.А. Авдонкина, А.В. Новик, Т.Л. Нехаева, Г.И. Гафтон, Н.В. Емельянова // Вопросы онкологии. – 2018. – Т. 64, № 3. – С. 400-407.

97. Практические рекомендации по управлению иммуноопосредованными нежелательными явлениями / С.А. Проценко, Н.Ю. Антимоник, Л.М. Берштейн, А.В. Новик, Д.А. Носов, Н.Н. Петенко, А.И. Семенова, В.А. Чубенко, Д.И. Юдин // Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO. – 2018. – Т. 8, № 3s2. – С. 636-665.

98. Практические рекомендации по лекарственному лечению меланомы кожи / Д.Л. Строяковский, М.Е. Абрамов, Л.В. Демидов, А.В. Новик, К.В. Орлова, С.А. Проценко, И.В. Самойленко, О.П. Трофимова, Г.Ю. Харкевич, А.Н. Юрченков // Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO. – 2018. – Т. 8, № 3s2. – С. 213-226.

99. № 397. Оценка взаимодействия звеньев иммунной системы в качестве факторов прогноза общей выживаемости у больных диссеминированными солидными опухолями / А.Р. Oganesyаn, Д.В. Гирдюк, А.В. Новик, С.А. Проценко, И.А. Балдуева // Материалы IV Петербургского международного онкологического форума «Белые ночи 2018». – СПб.: Вопросы онкологии, 2018. – С. 311.

100. Autologous dendritic-cell vaccine based on cancer-testis antigens «CaTeVac» in the treatment of soft tissue sarcoma / N. Pipia, I.A. Baldueva, T.L. Nekhaeva, A.V. Novik, A.B. Danilova, N.A. Avdonkina, S.A. Protsenko, Y.I. Komarov, D.V. Girdyuk, A.P. Oganesyаn, A.M. Belyaev // Ann. Oncol. – 2018. – Vol. 29, Suppl. 8. – P. viii400-viii441.

101. Балдуева, И.А. Роль иммунологических параметров периферической крови в качестве предиктивных маркеров у онкологических больных: прогностическая роль индекса нейтрофилы/лимфоциты / И.А. Балдуева, А.В. Новик // Фарматека. – 2019. – Т. 6, № 7. – С. 28-32.

102. Оценка прогностического и предиктивного значения нейтрофильно-лимфоцитарного индекса (НЛИ) у больных метастатическим колоректальным раком (КРР) / З.С. Котова, А.В. Новик, Д.О. Юрлов, А.И. Семенова, Г.М. Телетаева, С.А. Проценко, Т.Ю. Семиглазова, И.А. Балдуева, Д.Х. Латипова // Тезисы. V Петербургский международный онкологический форум «Белые ночи 2019». – СПб: АНМО «Вопросы онкологии», 2019. – С. 342.

103. Организация банка биологических образцов однотипно пролеченных онкологических больных: современный подход к проведению фундаментальных и прикладных исследований / Т.Л. Нехаева, И.А. Балдуева, А.Б. Данилова, А.В. Новик, Н.П. Пипиа, Г.И. Гафтон, Ю.В. Семилетова, А.К. Носов, Н.А. Авдонкина, А.Ю. Зозуля, Н.В. Емельянова, М.Л. Блохина // Исследования и практика в медицине. – 2019. – Т. 6, № 5. – С. 204.

104. Роль патогенетической классификации иммуноопосредованных нежелательных явлений (иНЯ) у больных меланомой кожи, получавших терапию ипилимумабом / А.В. Новик, Е.М. Анохина, А.А. Шулятьева, А.И. Семенова, С.А. Проценко, И.А. Балдуева // Евразийский онкологический журнал. – 2019. – Т. 7, № 2. – С. 284-285.

105. Возможности адьювантной терапии аутологичной дендритноклеточной вакциной на основе раково-тестикулярных антигенов CaTeVac у больных меланомой кожи / А.В. Новик, Е.М. Анохина, А.А. Шулятьева, А.И. Семенова, С.А. Проценко, И.А. Балдуева // Евразийский онкологический журнал. – 2019. – Т. 7, № 2. – С. 283-284.

106. Роль патогенетической классификации иммуноопосредованных нежелательных явлений (иНЯ) у больных меланомой кожи, получавших терапию ипилимумабом / А.В. Новик, Е.М. Анохина, А.А. Шулятьева, А.И. Семенова, С.А. Проценко, И.А. Балдуева // Тезисы. V Петербургский международный онкологический форум «Белые ночи 2019». – СПб.: АННМО «Вопросы онкологии», 2019. – С. 190.

107. Оценка состояния иммунной системы у больных, получавших первую линию химиотерапии метастатической меланомы кожи в исследовании МММ-1 / А.В. Новик, С.А. Проценко, И.А. Балдуева, Л.М. Берштейн, В.Н. Анисимов, И.Н. Жук, А.И. Семенова, Д.Х. Латипова, Е.В. Ткаченко, Т.Ю. Семиглазова // Тезисы. V Петербургский международный онкологический форум «Белые ночи 2019». – СПб.: АННМО «Вопросы онкологии», 2019. – С. 121.

108. Использование систем RECIST 1.1 и irRc для оценки ответа на терапию ипилимумабом или дендритноклеточными вакцинами у пациентов с диссеминированной меланомой кожи / А.В. Новик, Е.В. Яременко, Е.М. Анохина, Т.Л. Нехаева, А.И. Семенова, Д.Х. Латипова, С.А. Проценко, И.А. Балдуева // Сибирский онкологический журнал. – 2019. – Т. 18, № 4. – С. 13-20.

109. Роль иммунного статуса в оценке опухолевого ответа на иммунотерапию / 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 // Тезисы. V Петербургский международный онкологический форум «Белые ночи 2019». – СПб.: АННМО «Вопросы онкологии», 2019. – С. 451.

110. Практические рекомендации по управлению иммуноопосредованными нежелательными явлениями / С.А. Проценко, Н.Ю. Антимоник, Л.М. Берштейн, А.В. Новик, Д.А. Носов, Н.Н. Петенко, А.И. Семенова, В.А. Чубенко, Д.И. Юдин // Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO. – 2019. – Т. 9, № 3s2. – С. 704–734.

111. Современная иммунотерапия рака почки / С.А. Проценко, А.И. Семенова, А.П. Оганесян, Е.М. Анохина, А.В. Новик // Фарматека. – 2019. – Т. 26, № 7. – С. 72-77.

112. Практические рекомендации по лекарственному лечению меланомы кожи / Д.Л. Строяковский, М.Е. Абрамов, Л.В. Демидов, А.В. Новик, К.В. Орлова, С.А. Проценко, И.В. Самойленко, О.П. Трофимова, Г.Ю. Харкевич, А.Н. Юрченков // Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO. – 2019. – Т. 9, № 3s2. – С. 243-258.

113. Long-term survival in patients (pts) with locally advanced or disseminated malignant melanoma (MM) or renal cell carcinoma (RCC), treated with tag-7 gene-modified (GMV) tumor cells: A phase II trial / A.V. Novik, A.B. Danilova, I.A. Baldueva, M.I. Sluzhev, T.L. Nehaeva, S. Larin, S. Protsenko, A. Semenova, A.O. Danilov, V. Moiseyenko, G.P. Georgiev // J. Clin. Oncol. – 2019. – Vol. 37, No 15, Suppl. – P. e14022.

114. Распространенность отклонений иммунологических показателей от референсных значений у больных солидными опухолями / А.В. Новик, Н.В. Емельянова, Т.Л. Нехаева, Н.П. Пипиа, А.Ю. Зозуля, Н.А. Авдонкина, А.И. Семенова, Д.Х. Латипова, Г.М. Телетаева,

- С.А. Проценко, И.А. Балдуева // Белые ночи 2020: тезисы VI Петербургского международного онкологического форума. – СПб.: АНМО «Вопросы онкологии», 2020. – С. 129.
115. Десятилетний опыт лекарственной терапии сарком мягких тканей / А.В. Новик, Т.Л. Нехаева, А.И. Семенова, А.Б. Данилова, Д.Х. Латипова, Н.П. Пипиа, Г.М. Телетаева, Н.А. Авдонкина, А.Ю. Зозуля, М.Л. Блохина, А.П. Оганесян, С.А. Проценко, И.А. Балдуева // Фарматека. – 2020. – Т. 27, № 11. – С. 30-34.
116. Тридцатилетний опыт лекарственного лечения меланомы в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова: важные уроки для будущих исследований / А.В. Новик, С.А. Проценко, Е.М. Анохина, А.И. Семенова, Т.Л. Нехаева, Г.М. Телетаева, А.Б. Данилова, Д.Х. Латипова, Н.П. Пипиа, Н.А. Авдонкина, А.Ю. Зозуля, А.П. Оганесян, И.А. Балдуева // Эффективная фармакотерапия. – 2020. – Т. 16, № 33. – С. 58-75.
117. Использование оценки состояния врожденной иммунной системы у больных со злокачественными солидными опухолями в качестве предиктивных или прогностических факторов: систематический обзор / А.В. Новик, С.А. Проценко, И.А. Балдуева // Эффективная фармакотерапия. – 2020. – Т. 16, № 8. – С. 58-77.
118. Использование оценки состояния адаптивной иммунной системы у больных со злокачественными солидными опухолями в качестве предиктивных или прогностических факторов: систематический обзор / А.В. Новик, С.А. Проценко, И.А. Балдуева // Эффективная фармакотерапия. – 2020. – Т. 16, № 33. – С. 58-78.
119. Возможна ли повторная адьювантная терапия меланомы? / А.В. Новик, А.А. Шулятьева, А.И. Семенова, Т.Л. Нехаева, Н.П. Пипиа, Е.В. Яременко, Н.А. Авдонкина, А.Б. Данилова, Г.М. Телетаева, Д.Х. Латипова, А.Ю. Зозуля, С.А. Проценко, И.А. Балдуева // Эффективная фармакотерапия. – 2020. – Т. 16, № 18. – С. 40-46.
120. Сравнение систем оценки эффективности современной иммунотерапии / А.П. Оганесян, С.А. Проценко, И.А. Балдуева, А.В. Новик, Д.Х. Латипова, А.И. Семенова, Е.М. Анохина // Фарматека. – 2020. – Т. 27, № 7. – С. 58-61.
121. Оценка эффективности современной иммунотерапии / А.П. Оганесян, С.А. Проценко, И.А. Балдуева, А.И. Семенова, Е.М. Анохина, А.В. Новик // Вопросы онкологии. – 2020. – Т. 27, № 7. – С. 58-61.
122. Практические рекомендации по управлению иммуноопосредованными нежелательными явлениями / С.А. Проценко, Н.Ю. Антимоник, Л.М. Берштейн, Н.В. Жукова, А.В. Новик, Д.А. Носов, Н.Н. Петенко, А.И. Семенова, В.А. Чубенко, Г.Ю. Харкевич, Д.И. Юдин // Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO. – 2020. – Т. 10, № 3s2. – С. 168-199.
123. An open-label study of the safety and efficacy of tag-7 gene-modified tumor cells-based vaccine in patients with locally advanced or metastatic malignant melanoma or renal cell cancer / A.V. Novik, A.B. Danilova, M.I. Sluzhev, T.L. Nehaeva, S.S. Larin, D.V. GirDYuk, S.A. Protsenko, A.I. Semenova, A.O. Danilov, V.M. Moiseyenko, G.P. Georgiev, I.A. Baldueva // Oncologist. – 2020. – Vol. 25, No 9. – P. e1303-e1317.
124. Иммунологические аспекты метрономных режимов химиотерапии / Н.А. Ефремова, А.В. Новик, А.Ю. Зозуля, Т.Л. Нехаева, А.Б. Данилова, Н.В. Емельянова, Д.В. Гирдюк, Г.И. Гафтон, И.А. Балдуева // Фарматека. – 2021. – Т. 28, № 7. – С. 81-86.
125. Роль Т-клеток памяти в лечении метастатической меланомы / И.А. Балдуева, А.В. Новик, Т.Л. Нехаева, Н.В. Емельянова, А.Б. Данилова, Н.А. Ефремова, Е.М. Анохина, А.И. Семенова, Д.Х. Латипова, Г.М. Телетаева, С.А. Проценко // Эффективная фармакотерапия. – 2021. – Т. 14, № 11. – С. 47-48.
126. Оценка динамики иммунологических показателей в начале терапии в качестве прогностических и предиктивных факторов у больных меланомой / А.В. Новик, А.Б. Данилова, Т.Л. Нехаева, Н.В. Емельянова, А.И. Семенова, Д.Х. Латипова, Г.М. Телетаева, С.А. Проценко, И.А. Балдуева // Фарматека. – 2021. – Т. 28, № 7. – С. 118-126.

127. Прогностическое и предиктивное значение Т-клеток памяти в периферической крови у больных неоперабельной или метастатической меланомой / А.В. Новик, И.В. Кудрявцев, Т.Л. Нехаева, Н.В. Емельянова, А.Б. Данилова, Н.А. Ефремова, Е.М. Анохина, А.И. Семенова, Д.Х. Латипова, Г.М. Телетаева, С.А. Проценко, И.А. Балдуева // *Эффективная фармакотерапия*. – 2021. – Т. 14, № 11. – С. 10-14.

128. Прогностическое значение иммунологических параметров у больных неоперабельной или метастатической меланомой / А.В. Новик, Т.Л. Нехаева, А.Б. Данилова, Н.В. Емельянова, А.И. Семенова, Д.Х. Латипова, Г.М. Телетаева, С.А. Проценко, И.А. Балдуева // *Эффективная фармакотерапия*. – 2021. – Т. 17, № 11. – С. 48.

129. Практические рекомендации по управлению иммуноопосредованными нежелательными явлениями / С.А. Проценко, Н.Ю. Антимоник, М.Ф. Баллюзек, Л.М. Берштейн, Н.В. Жукова, А.В. Новик, Д.А. Носов, Н.Н. Петенко, А.И. Семенова, В.А. Чубенко, Г.Ю. Харкевич, Д.И. Юдин // *Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO*. – 2021. – Т. 11, № 3s2. – С. 187-223.

130. Практические рекомендации по лекарственному лечению меланомы кожи / Д.Л. Строяковский, М.Е. Абрамов, Л.В. Демидов, Н.В. Жукова, А.В. Новик, К.В. Орлова, С.А. Проценко, И.В. Самойленко, О.П. Трофимова, Г.Ю. Харкевич, А.Н. Юрченков // *Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO*. – 2021. – Т. 9, № 3s2. – С. 244-263.

131. Progression prediction model for solid tumors with clinical and immunological parameters / A.V. Novik, D.V. GirDYuk, T.L. Nekhaeva, N.V. Emelyanova, A. Semenova, G.M. Teletaeva, D.K. Latipova, S. Protsenko, I.A. Baldueva // *J. Clin. Oncol.* – 2021. – Vol. 39, No 15, Suppl. – P. 2539.

132. Melatonin and metformin failed to modify the effect of dacarbazine in melanoma / A.V. Novik, S.A. Protsenko, I.A. Baldueva, L.M. Berstein, V.N. Anisimov, I.N. Zhuk, A.I. Semenova, D.K. Latipova, E.V. Tkachenko, T.Y. Semiglazova // *Oncologist*. – 2021. – Vol. 26, No 5. – P. 364-e374.

ПАТЕНТЫ НА ИЗОБРЕТЕНИЯ, СВИДЕТЕЛЬСТВА О РЕГИСТРАЦИИ БАЗ ДАННЫХ И ПРОГРАММ ДЛЯ ЭВМ

1. Пат. № 2720411 Рос. Фед. МПК G01N33/48(2006-01-01), 2019143793, 2019-12-23 / 29.04.2020. Бюл. № 13: Способ определения значимости различий результатов измерения субпопуляции лимфоцитов методом проточной цитофлуориметрии / А.В. Новик, Д.В. Гирдюк, А.И. Кузнецова, И.А. Балдуева; заявитель Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

2. Свидетельство о государственной регистрации баз данных № 2019622484 Российская Федерация. База данных больных, биологических образцов и научных данных (ББОНД): 2019622377: заявл. 10.12.2019: опубл. 26.12.2019 / А.В. Новик, И.А. Балдуева, А.Б. Данилова, Т.Л. Нехаева, Н.П. Пипиа, Е.М. Анохина; заявитель Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

3. Свидетельство о государственной регистрации баз данных № 2020621416 Российская Федерация. База данных больных, биологических образцов и научных данных (ББОНД) версия 2: 20200620914: заявл. 15.06.2020: опубл. 13.08.2020 / А.В. Новик, И.А. Балдуева, С.А. Проценко, А.И. Семенова, Г.М. Телетаева, Д.Х. Латипова, Е.М. Анохина, А.П. Оганесян, Д.О. Юрлов, М.И. Служев, Ю.В. Семилетова, Д.В. Гирдюк, Г.И. Гафтон, А.К. Носов, А.Б. Данилова, Т.Л. Нехаева, Н.П. Пипиа, А.Ю. Зозуля, Н.А. Авдонкина, М.Л. Блохина, Е.Н. Имянитов, А.С. Артемьева, В.И. Новик, Т.Ю. Семиглазова; заявитель Федеральное государственное бюджетное учреждение

**«Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации.**

4. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 202012107
Российская Федерация. Доступ к базе данных больных, биологических образцов и
научных данных (ББОНД-Д): 2019666229: заявл. 17.02.2020: опубл. 07.02.2020 / А.В. Новик;
заявитель Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный
медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства
здравоохранения Российской Федерации.

УЧЕБНЫЕ РАБОТЫ

1. Фармакотерапия опухолей. Посвящается памяти Михаила Лазаревича Гершановича.
Справочник / А.Н. Стуков, М.А. Бланк, Т.Ю. Семиглазова, А.М. Беляев, С.М. Алексеев, А.С.
Артемьева, И.А. Балдуева, О.А. Беляева, Л.М. Берштейн, О.А. Бланк, Г.А. Дащян, А.С. Жабина,
И.С. Зюзгин, А.О. Иванцов, Е.Н. Имянитов, Г.С. Киреева, М.А. Клещёв, Ю.И. Комаров,
П.В. Криворотько, С.А. Кулева, Д.Х. Латипова, Э.Л. Нейштадт, А.В. Новик, М.А. Осипов,
Р.М. Палтуев, С.А. Проценко, З.А. Раджабова, А.И. Семенова, В.В. Семиглазов,
В.Ф. Семиглазов, Г.М. Телетаева, Е.А. Ульрих, А.Ф. Урманчеева, Л.В. Филатова, Е.В. Цырлина /
Под ред. Стукова А.Н., Бланка М.А., Семиглазовой Т.Ю., Беляева А.М. – СПб.: АННМО
«Вопросы онкологии», 2017. – 512 с.

2. Алгоритмы диагностики и лечения иммуноопосредованных нежелательных явлений.
уч. пособие для врачей / А.В. Новик, Е.М. Анохина, С.А. Проценко, Л.М. Берштейн, Н.Ю.
Антимоник, Д.А. Носов, Н.Н. Петенко, А.И. Семенова, В.А. Чубенко, Д.И. Юдин, Т.Ю.
Семиглазова, А.И. Кузнецова / Под ред. Проценко С.А., Новика А.В., Балдуевой И.А. – СПб.:
СПбГПМУ, 2019. – 56 с.

3. Современное лекарственное лечение меланомы кожи. Учебно-методическое пособие для
врачей / А.В. Новик, С.А. Проценко, Е.А. Дегтярёва, Ш.А. Джалилова / Под ред. Новика А.В.,
Проценко С.А. – СПб.: СПбГПМУ 2019. – 68 с.

4. Современные критерии ответа солидных опухолей на лекарственное лечение.
уч. пособие для врачей / А.В. Новик, С.А. Проценко, А.П. Оганесян, Д.О. Юрлов, А.Е. Жукова,
Ш.А. Джалилова, В.А. Загоруйко / Под ред. Новика А.В., Проценко С.А. – СПб.: СПбГПМУ,
2019. – 16 с.

5. Дендритноклеточные вакцины в иммунотерапии больных солидными опухолями:
уч. пособие для врачей и обучающихся в системе высшего и доп. проф. обр. / И.А. Балдуева,
Т.Л. Нехаева, С.А. Проценко, А.В. Новик, А.Б. Данилова, Н.А. Авдонкина, Н.П. Пипиа,
А.Ю. Зозуля, Н.В. Емельянова, А.И. Кузнецова, М.Л. Блохина, Е.А. Просекина, О.В. Скачкова,
Д.В. Гирдюк, Е.М. Анохина, А.И. Семенова, Д.Х. Латипова, Г.М. Телетаева, С.А. Кулева,
В.Ф. Семиглазов, С.Н. Новиков, М.В. Рогачев, А.М. Беляев. – СПб.: НМИЦ онкологии
им. Н.Н. Петрова, 2020. – 128 с.

БЛАГОДАРНОСТИ

Автор благодарит всех сотрудников отделения противоопухолевой лекарственной терапии
и научного отдела онкоиммунологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава
России, принявших участие в исследовании.

Отдельную признательность за неоценимую помощь в проведении данной работы
выражаю заведующему отделением противоопухолевой лекарственной терапии ФГБУ «НМИЦ
онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, ведущему научному сотруднику,
д.м.н. Проценко Светлане Анатольевне и руководителю научного отдела онкоиммунологии,
д.м.н. Балдуевой Ирине Александровне.