

«Утверждаю»

Зам. директора по научной работе

ФГБУ «РНЦРР»

Минздрава России

Д.м.н., профессор

Н.В. Нуднов



«27» ноября 2018 года

Отзыв

Федерального государственного бюджетного учреждения «Российский научный центр рентгенрадиологии» Министерства Здравоохранения Российской Федерации в качестве ведущей организации на диссертационную работу Саранцевой Ксении Андреевны «Иммунотерапия диссеминированного немелкоклеточного рака легкого ингибиторами PD-1» представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология.

Актуальность темы

Диссертационная работа К.А. Саранцевой «Иммунотерапия диссеминированного немелкоклеточного рака легкого ингибиторами PD-1», посвящена проблеме улучшения непосредственных и отдаленных результатов лекарственной терапия больных с диссеминированным немелкоклеточным раком легкого.

В настоящее время рак легкого занимает лидирующие позиции в структуре смертности от онкологических заболеваний во всем мире. Неуклонно растет число вновь выявленных случаев, а у 75% больных на момент постановки диагноза уже выявляются регионарные и отдаленные метастазы. Лечение больных с диссеминированным немелкоклеточным раком легкого является одной из значимых проблем современной онкологии. Существующие режимы химиотерапии не являются достаточно эффективными и 50% больных погибают в первый год после постановки диагноза. Таргетная терапия эффективна лишь у незначительной группы больных. Таким образом, требуется поиск новых эффективных методов лечения данной категории больных, поиск предикторов потенциальной эффективности.

Связь с планами соответствующих отраслей науки

Диссертационная работа Саранцевой К.А. выполнена в соответствии с планами научно-исследовательских работ НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, посвящена решению актуальной проблемы - улучшению непосредственных и отдаленных результатов лекарственной терапии больных с диссеминированным немелкоклеточным раком легкого. Тема диссертации утверждена на заседании Ученого совета НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Новизна исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

В процессе написания диссертации автором проанализированы результаты лечения 90 пациентов с диссеминированным немелкоклеточным раком легкого ингибиторами PD-1 ниволумабом и пембролизумабом в первой и последующих линиях лечения.

На основе проведенного научного исследования впервые в России оценена эффективность и безопасность применения иммунотерапии ингибиторами PD-1 в лечении диссеминированного НМРЛ. Показана эффективность использования новых препаратов у наиболее прогностически неблагоприятных групп пациентов. В группе больных НМРЛ получавших ниволумаб у 63,9% больных удалось достигнуть контроля над опухолью. У пациентов с контролем роста опухоли однолетняя выживаемость составила 35%, а для пациентов с объективным ответом- 80%; двухлетняя выживаемость составила 30% и 80 % соответственно. В группе больных получавших пембролизумаб контроль роста опухоли был достигнут в 64,3 % случаев, объективный ответ отмечен у 28,5%. В этой группе была достигнута не только однолетняя выживаемость (50%), но и двухлетняя- 33%. У пациентов, с объективным ответом показатель однолетней выживаемости достиг 75% и остался на этом же уровне при оценке общей выживаемости через 2 года.

Определен ряд независимых прогностических факторов, достоверно влияющих на общую (ОВ) и безрецидивную выживаемость (БРВ) больных диссеминированным НМРЛ: пол, возраст, статус курения, количество предшествующих линий химиотерапии. При подгрупповом анализе в группе ниволумаба наибольшая эффективность была достигнута у больных с плоскоклеточным подтипом опухоли (68,6%), со статусом курения в анамнезе (ОО-18,2%) и наиболее эффективен при назначении во 2-3 линии терапии (КРО 70%, ОО 14%). При подгрупповом анализе наибольшая

эффективность была показана у больных с аденокарциномой (21,4%), некурящих (ОО 42,9%) при назначении в качестве 1 линии терапии.

Подробно проанализирован специфический профиль токсичности. Токсичность для обоих препаратов не превысила 8%, при этом наиболее часто развивалась слабость и сыпь. Отдельно проведен подробный анализ различных видов токсичности ингибиторов PD-1, механизмов развития потенциальных предикторов. В ходе работы определены показания и противопоказания к назначению иммунотерапии.

У 28 больных оценено качество жизни в процессе иммунотерапии. Достоверно по сравнению с исходными данными увеличиваются показатели шкал, отражающих социальное функционирование личности: удовлетворенность общением с окружающими, удовлетворенность возможностями проведения досуга и отдыха, не достоверно, но с тенденцией к увеличению удовлетворенность активностью ($p > 0,05$). В работе показано, что треть больных (32,1%) возобновили трудовую деятельность.

Научная новизна исследования отражена в выводах и практических рекомендациях.

Таким образом, предложены новые варианты лекарственного лечения больных с диссеминированным раком легкого и изучены клинико-морфологические факторы, влияющие на их эффективность.

Обоснованность и достоверность полученных результатов и сформированных выводов

Работа выполнена на высоком научно-методологическом уровне с использованием методик, адекватным поставленным задачам и построена с учетом принципов доказательной медицины. Анализ эффективности и токсичности проведен в соответствии с общепринятыми критериями оценки. Определение факторов прогноза проведено с использованием современных методов статистической обработки, что свидетельствует о достоверности полученных данных.

Достаточный клинический материал (90 больных), длительный период наблюдения за больными, полностью проспективный материал позволяют достоверно проанализировать эффективность метода. Использование современных компьютерных и статистических методов обработки полученных материалов свидетельствуют об их несомненной достоверности.

Выводы диссертационной работы четко сформулированы, аргументированы, обоснованы и соответствуют поставленной цели и задачам исследования. На основании выводов сформулированы практические

рекомендации по применению ингибиторов PD-1 у пациентов с диссеминированным НМРЛ.

Значимость для науки и практики полученных результатов

В представленной работе впервые в России проведена оценка эффективности и безопасности применения иммунотерапии ингибиторами PD-1 у больных диссеминированным НМРЛ. Результаты проведенного исследования позволят оптимизировать и в дальнейшем провести внедрение в клиническую практику противоопухолевой иммунотерапии на основе ингибиторов PD-1 в лечении больных диссеминированным НМРЛ.

Результаты исследования внедрены в клиническую практику отделения химиотерапии № 1 (клинических биотехнологий) торако-абдоминального отдела НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Данные, полученные в настоящем исследовании, могут быть использованы в практике специализированных онкологических ЛПУ России при планировании и проведении терапии у больных с диссеминированным немелкоклеточным раком легкого, что позволит улучшить непосредственные и отдаленные результаты лечения, социально-экономическую эффективность.

Заключение

При анализе и обсуждении диссертационной работы Саранцевой К.А. принципиальных замечаний не выявлено.

Методологический подход, уровень и объем проведенных исследований достаточны. Научная работа, опубликованные по теме диссертации, и автореферат полностью отражают основные положения диссертационной работы.

Таким образом, диссертационная работа Саранцевой Ксении Андреевны на тему: «Иммунотерапия диссеминированного немелкоклеточного рака легкого ингибиторами PD-1», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук является законченным научно-квалификационным исследованием. Представленные научные положения можно квалифицировать как новое решение актуальной

задачи в области клинической онкологии, направленной на улучшение результатов противоопухолевой терапии больных с диссеминированным немелкоклеточным раком легкого.

Диссертация Саранцевой К.А. соответствуют требованиям п. 9 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного Постановлением Правительства РФ «О порядке присуждения ученых степеней» № 842 от 24.09.2013 г., (в редакции Постановления Правительства РФ от 21.04.2016г. №335 и от 02.08 2016г. №748), предъявляемым к диссертационным работам на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология.

Отзыв обсужден на научно-практической конференции ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России по протоколу № 9 от «26» ноября 2018 года

Заведующий дневным
стационаром химиотерапии ФГБУ «
РНЦРР» Минздрава России
кандидат медицинских наук



Бычков Юрий Маркович

Подпись кандидата медицинских наук Бычкова Ю.М. « заверяю»

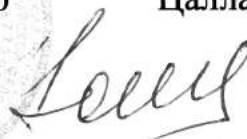
Ученый секретарь

ФГБУ « РНЦРР» Минздрава России

Доктор медицинских наук, профессор



Цаллагова Земфира Сергеевна



ФГБУ «Российский научный центр Рентгенорадиологии» Минздрава России
(ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России), Адрес: 117997, Россия, Москва, ул.
Профсоюзная, д.86 телефон: 8(495)333-41-80

mailbox@rncrr.rssi.ru www.rncrr.ru

ОТЗЫВ

официального оппонента кандидата медицинских наук, Левицкого Александра Васильевича, заведующего 5-м онкологическим отделением (торакальной онкологии) ГБУЗ г.Москвы «Городская клиническая больница № 40 Департамента здравоохранения города Москвы» на диссертационную работу Саранцевой Ксении Андреевны на тему: «Иммунотерапия диссеминированного немелкоклеточного рака легкого ингибиторами PD-1», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология

Актуальность темы диссертации

Несмотря на успехи последних лет в лечении больных немелкоклеточным раком лёгкого, в структуре онкологической летальности данная нозология по-прежнему занимает лидирующие позиции. На момент постановки диагноза, местно-распространенный или метастатический процесс определяется у 72% больных. По данным литературы, больше половины пациентов умирает в первый год после постановки диагноза. Пятилетняя выживаемость при раке легкого остается одной из самых низких среди онкологических заболеваний и варьирует на уровне 5%-15% для разных стран. Хирургическое вмешательство является основным методом радикального лечения больных как при ранних стадиях заболевания, так и при местно-распространенных, в составе комплексного лечения, однако хирургическое вмешательство удается выполнить только у 10–20% больных от числа ежегодно выявляемых. Такой градиент обусловлен во-первых первичной поздней диагностикой, определяющей исходную нерезектабельность процесса, во-вторых спектром сопутствующей патологии, определяющей высокий индекс коморбидности и функциональную неоперабельность, даже в случаях "локализованных" стадий немелкоклеточного рака легкого. Консервативное лечение получают более 40% из ежегодно выявляемых больных. Однако следует отметить, что ни

лучевая терапия, ни классическая цитотоксическая химиотерапия не способны обеспечить долгосрочный контроль заболевания у большинства пациентов. Одновременно с ожидаемым терапевтическим эффектом при проведении химиотерапии практически всегда развиваются побочные реакции со стороны различных органов и систем организма, что сказывается на длительности и эффективности лечения. Таргетная терапия улучшает прогноз лишь у небольшой группы больных аденокарциномой легкого с наличием драйверных мутаций в структуре рецепторов EGFR и ALK. Однако и в данной группе долговременность контроля болезни определяется первичной или приобретенной резистентностью к TKI ингибиторам, что в конечном итоге приводит к прогрессированию заболевания и неэффективности проводимого лечения. Лечение больных диссеминированным немелкоклеточным раком легкого после прогрессирования на предшествующей системной терапии, представляет наибольшие трудности и в основном направлено на поддержание качества жизни. Главным образом клинические рекомендации предлагают бесплатиновую монокимиотерапию или TKI ингибиторы, если их пациент не получал в первой линии. Современная иммунотерапия открывает новые горизонты в терапии немелкоклеточного рака легкого. Проведенные рандомизированные исследования демонстрируют обнадеживающие результаты применения PD-1 ингибиторов во второй линии терапии у больных, с зарегистрированным прогрессированием после предшествующего лечения. Полученные результаты легли в основу клинических рекомендаций NCCN, ESMO, RUSSCO, направленных на оптимизацию стратегии консервативного лечения больных немелкоклеточным раком легкого.

Диссертационная работа Саранцевой Ксении Андреевны, посвящена изучению проблемы применения иммунотерапии немелкоклеточного рака легкого ингибиторами PD-1 в различных линиях терапии с решением актуальной задачи, а именно оценки непосредственной и отдаленной эффективности применения ингибиторов PD-1 (ниволумаб, пембролизумаб)

у больных с диссеминированным немелкоклеточным раком легкого и является полезным как в фундаментальном плане для понимания потенциальных предикторов эффективности и токсичности, так и в клиническом с целью определения оптимальной группы больных с потенциальным выигрышем от назначения иммунотерапии, а также определения показаний для назначения пембролизумаба или ниволумаба в различных линиях лечения.

Научная новизна исследования.

Результаты диссертационной работы Саранцевой К.А. выявили, что наибольшая эффективность и длительность эффекта лечения отмечена у пациентов в развившемся объективным ответом, вне зависимости от препарата. Полученные в ходе исследования данные указывают на улучшение показателей непосредственной и отдаленной эффективности даже при назначении иммунотерапии в качестве 3+ линии терапии. При этом отмечено не только значимое увеличение продолжительности жизни, но и благоприятный профиль токсичности и улучшение показателей качества жизни. Тщательный анализ современной литературы, проведенный автором, по проблематике диссертационного исследования, позволил определить критерии отбора больных на иммунотерапию с учетом молекулярно-генетических и индивидуальных аспектов.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и полученных рекомендаций.

Достоверность научных положений, выводов, рекомендаций и заключений, полученных в диссертации, подтверждается достаточным объемом выборки (90 больных), адекватно поставленным задачам. Автором получены убедительные данные, характеризующие особенности назначения

иммунотерапии ингибиторами PD-1 у пациентов с диссеминированным немелкоклеточным раком легкого.

Статистический анализ произведен диссертантом самостоятельно, с использованием современного программного пакета SPSS.

Диссертационная работа Саранцевой Ксении Андреевны «Иммунотерапия диссеминированного немелкоклеточного рака легкого ингибиторами PD-1» является целостным, самостоятельным клинически исследованием. Диссертация представляет не только научный интерес по поиску предикторов эффективности и токсичности, но и является важной для практической деятельности онкологов, так как изучает важные вопросы эффективности и безопасности применения ингибиторов PD-1, позволяет выявить преимущества назначения каждого из изученных препаратов определенной группе больных в зависимости от уровня экспрессии PD-L1, наличия мутаций и линии терапии.

Выводы полностью соответствуют поставленным задачам. Выносимые на защиту положения подтверждают успешное решение сформулированной цели исследования.

Основное содержание диссертационной работы

Представленная диссертационная работа Саранцевой Ксении Андреевны «Иммунотерапия диссеминированного немелкоклеточного рака легкого ингибиторами PD-1» построена по классической схеме, включает введение, обзор литературы, три главы собственных исследований, заключение, выводы и список литературы, включающий 133 источника: 10 отечественных и 123 зарубежных. Материал изложен на 120 страницах машинописного текста, содержит 15 таблиц и иллюстрирован 20 рисунками.

Во введении обоснована актуальность исследования, сформулированы цель и задачи, охарактеризованы научная новизна и практическая значимость, методы и методология диссертационного исследования, структура диссертации.

В главе 1 представлен подробный обзор литературы. В ней в критической форме и на основании современных публикаций автор отражает состояние проблемы, сложившейся к настоящему времени по вопросу иммунотерапии немелкоклеточного рака легкого. Обзор очень информативен, интересен и актуален, основан на анализе свыше 120 современных англоязычных публикаций. Приводятся сведения о молекулярно-биологических и клинических особенностях немелкоклеточного рака легкого, рассмотрена история открытия ингибиторов точек иммунного контроля (ИТИК), даны подробные описания каждого из представленных в работе препаратов, рассмотрены регистрационные исследования. Так же автором представлены 10 публикаций отечественных авторов. Такое малое число отечественных публикаций еще раз подчеркивает необходимость более детального изучения и накопления опыта в применении ИТИК в российской популяции пациентов.

Во второй главе «Материалы и методы исследования» достаточно подробно изложены основные сведения о больных и методах их лечения, приведена подгрупповая и постадийная структура больных, гистологические формы опухоли, подробно разобраны выбор дозы и метод введения каждого из препаратов, метод определения экспрессии PD-L1, обоснование и структура исследования по изучению качества жизни больных. Изложены аспекты оценки эффективности терапии на основании известных критериев RECIST v1.1. и критериев оценки нежелательных явлений согласно основным терминологическим критериям побочных реакций Национального института рака США, версия 4.03. Данные оценочные шкалы являются современными, объективными и унифицированными для анализа эффективности и безопасности лекарственного лечения онкологических больных и идеально интегрируют в структуру диссертационной работы. Описываются проблемы рентгенологической оценки ответа опухоли на иммунотерапию. Исследование основано на анализе 90 больных немелкоклеточным раком легкого, получавших иммунотерапию

ингибиторами PD-1 на различных этапах лечения в ФГБУ «НМИЦ онкологии им Н.Н. Блохина» за период с 2015 по 2017 год. Весь материал проспективный. Критерии включения больных в исследование сформулированы четко и лаконично с ограничением сторонних факторов, например аутоиммунных заболеваний в анамнезе, способных оказать влияние на действие PD-1 ингибитора и соответственно результаты лечения.

В третьей главе представлены результаты исследования. Она состоит из 3 подглав. В начале автор рассматривает общую характеристику всех 90 включенных в исследование больных. В подглаве 3.1 рассматриваются общие клинические характеристики больных группы препарата ниволумаб, включено 76 наблюдений, продемонстрированы результаты общей и безрецидивной выживаемости, описан профиль токсичности. По аналогичной схеме выстроена подглава 3.2, в которой рассмотрены больные из группы пембролизумаба, всего 14 наблюдений. Автором рассматривается частота полных ответов на лечение, объективных ответов и контроля заболевания. Полученные данные весьма убедительны и в целом согласуются с данными литературы. При сравнении частоты объективных ответов в группах тестируемых препаратов статистической значимости получено не было, хотя тренд в сторону повышения отмечен в группе пембролизумаба. Оценка отдаленных результатов лечения продемонстрировала медиану общей выживаемости 7,7 месяцев в группе ниволумаба и 11,4 в группе пембролизумаба. При этом обязательным условием назначения пембролизумаба была экспрессия PD-L1 в ткани опухоли более 25%. Автор указывает, что существенным фактором, оказавшим влияние на выживаемость явился объективный ответ опухоли на лечение, и это влияние прослеживается как в группе ниволумаба, так и пембролизумаба. В наблюдениях с объективным ответом отмечено более чем двукратное увеличение выживаемости больных. Автором отмечена большая эффективность ниволумаба в группе курильщиков и при плоскоклеточном варианте опухоли, в то время как пембролизумаба в группе некурящих

больных и при аденокарциноме. Данная закономерность автором просто констатируется в тексте и резюме к главе, поскольку достоверно проанализировать данную зависимость невозможно из-за небольшой выборки пациентов. В подглаве 3.3 приводятся результаты тестирования больных по психологическим шкалам оценки качества жизни. Используются опросник САН и модифицированная шкала самооценки Дембо-Рубинштейна. Автором отмечено при корреляционном анализе достоверное улучшение физического и эмоционального состояния больных по шкале САН до и после иммунотерапии, а также по 6 из 10 показателей шкалы Дембо-Рубинштейна. Поскольку по мнению ВОЗ, качество жизни у онкологических больных является таким же важным показателем как объективный ответ опухоли, достоверный вывод об улучшении качества жизни в диссертационном исследовании, подчеркивает эффективность тестируемых препаратов и методики лечения.

Материал, безусловно, уникален, клинически ценен. Проведен подробный анализ, достоверность результатов не вызывает сомнений. В качестве пожелания, хотелось бы отметить целесообразность анализа, проведенного в данной главе в сравнении с ретроспективной группой больных, получивших стандартную химиотерапию. С точки зрения доказательной медицины это подчеркнуло бы достоверность полученных результатов.

В четвертой главе проводится анализ иммуно-опосредованных нежелательных явлений. Подробно разобраны механизмы развития токсичности на фоне иммунотерапии, рассмотрены алгоритмы диагностики и купирования каждого вида иммуно-опосредованных реакций. Глава в основном описательная и рекомендательная, основанная на литературных данных по частоте развития иммуно-опосредованных нежелательных явлений, методах диагностики и рекомендациях по их устранению. Собственные данные представлены несколько в сжатом виде в виде описаний в тексте. Следует отметить, что общая частота иммуно-

опосредованных осложнений и частота осложнений 3-4 степени в исследовании автора вполне согласуется с имеющимися литературными данными и даже ниже таковых, полученных в рандомизированных исследованиях.

Замечание к главе: Следовало бы более подробно представить собственный материал в структурированном по каждому осложнению виде в отдельной таблице с указанием абсолютных и относительных коэффициентов. Также указать методику проведенного лечения и его результаты. Замечание не носит принципиального характера.

В обсуждении подведен итог работы, проанализированы полученные результаты, проведено адекватное сопоставление с данными зарубежных авторов.

Сформулированные **выводы** полностью отражают содержание работы, цели и задачи исследования.

По теме диссертации опубликовано 8 научных работ, из них 7 в журналах, рецензируемых ВАК. Основные положения работы доложены автором на конференциях, в том числе региональных.

Автореферат хорошо иллюстрирован и содержит все основные положения работы, соответствует требованиям «Положения о присуждении ученых степеней».

Принципиальных замечаний к работе нет.

Заключение

Диссертация Саранцевой Ксении Андреевны на тему: «Иммунотерапия немелкоклеточного диссеминированного рака легкого», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 - онкология является завершенной научной работой, выполненной под руководством профессора, доктора медицинских наук Лактионова Константина Константиновича, содержит новое решение актуальной проблемы улучшения непосредственных и отдаленных результатов лечения диссеминированного НМРЛ.

По своей актуальности, степени проработки проблемы, научной новизне, практической значимости, достоверности полученных результатов и выводов, представленная работа соответствует п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней» №842 от 24 сентября 2013 (в редакции постановления Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 года № 335 и от 02 августа 2016 года №748), предъявляемым к диссертациям, а автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12- онкология.

Официальный оппонент

заведующий 5-м онкологическим отделением

(торакальной онкологии)

Городского бюджетного учреждения здравоохранения

«Городская клиническая больница № 40

Департамента здравоохранения города Москвы»

Кандидат медицинских наук

Тел. 89164706515

e-mail: levdr80@yandex.ru



Левицкий А.В.

21.12.2018

Подпись к.м.н. А.В. Левицкого «Заверяю»:

Начальник отдела кадров

ГБУЗ ГКБ №40 ДЗ г. Москвы

Москва, 129301, ул. Касаткина, д. 7



Елизарова С.А.

Отзыв

официального оппонента, доктора медицинских наук Когония Лали Михайловны на диссертационную работу Саранцевой Ксении Андреевны на тему: «Иммунотерапия диссеминированного немелкоклеточного рака легкого ингибиторами PD-1 », представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология

Актуальность проблемы.

Немелкоклеточный рак легкого является ведущей причиной смертности от онкологических заболеваний во всем мире. К моменту постановки диагноза около 72% всех больных раком лёгкого имеют местно-распространенный или метастатический процесс. По данным литературы, больше половины пациентов умирает в первый год после постановки диагноза. 5-летняя выживаемость является одной из самых низких среди онкологических заболеваний и варьируется на уровне 5%-15% для разных стран. Из 55 157 больных с впервые выявленным раком легкого только у 14 520 проводится радикальное лечение (26,3%) Комбинированная химиотерапия, по-прежнему, остается стандартом лечения большинства больных с метастатическим немелкоклеточным раком легкого, однако демонстрирует весьма скромные результаты. При наличии драйверных мутаций назначение таргетной терапии позволяет добиться хорошего ответа и значительного увеличения показателя выживаемости без прогрессирования. Однако только у 25%-30% пациентов с немелкоклеточным раком легкого выявляются эти мутации. Таким образом, для лечения рака легкого актуальна разработка новых подходов в терапии.

Новым направлением в лекарственном лечении немелкоклеточного рака легкого является иммунотерапия, в частности, использование ингибиторов точек иммунного контроля. В целом ряде клинических исследований при назначении иммунотерапии было достигнуто увеличение общей и безрецидивной выживаемости, в том числе у пациентов, прогрессирующих после предшествующей платиносодержащей химиотерапии.

В России на основании международных клинических исследований зарегистрированы 2 препарата из группы ингибиторов PD-1: ниволумаб и

пембролизумаб. Однако на российской популяции больных с немелкоклеточным раком легкого не проводились исследования по эффективности и безопасности этих препаратов, что делает работу Саранцевой К.А. актуальной и своевременной.

К тому же в работе достоверно оценено качество жизни больных в процессе иммунотерапии. Полученные данные позволят в дальнейшем оптимизировать тактику лечения этой категории больных и оценить в том числе социально-экономические аспекты иммунотерапии.

Новизна исследования и полученных результатов диссертации

На основе проведенного научного исследования впервые в России оценена эффективность и безопасность применения иммунотерапии ингибиторами PD-1 в лечении диссеминированного немелкоклеточного рака легкого. Показана эффективность использования новых препаратов у наиболее прогностически неблагоприятных групп пациентов. В обеих группах (ниволумаб, пембролизумаб) были показаны высокие уровни однолетней выживаемости, коррелирующие с уровнем ОВ показанной в регистрационных исследованиях (CheckMate-017, CheckMate-057; KEYNOTE-001, KEYNOTE-010). В исследованиях III фазы препарата ниволумаб однолетняя выживаемость составила 42% и 51% у больных с плоскоклеточным и неплоскоклеточным подтипом рака легкого. В представленной работе однолетняя общая выживаемость составила 35%, а в группе больных с достигнутым объективным ответом на иммунотерапию достигла 80%. Отдельно стоит отметить, что медиана общей выживаемости у больных с объективным ответом не была достигнута. Необходимо отметить, что такие данные были достигнуты при отсутствии строгих критериев отбора на лечение, у пациентов с функциональным статусом ECOG1-2, ранее получившим в среднем 3 линии системного лечения, что крайне важно для реальной клинической практики.

Для препарата пембролизумаб однолетняя выживаемость в исследовании оказалась сопоставимой с результатами регистрационных клинических исследований- 43%-53% в KEYNOTE- 010 (пембролизумаб в различных дозовых режимах) и 50% в представленной работе. Для группы больных, с объективным ответом однолетняя выживаемость достигла 75%. При этом двухлетняя

выживаемость оставалась по-прежнему высокой и составила 35% для всей группы и 75% для группы объективного ответа.

Если принять во внимание данные общемировой статистики о том, что 51,4% больных умирают в течение 1 года, то такие высокие показатели общей выживаемости полученные в ходе работы не могут остаться без внимания. Становится совершенно очевидно, что требуется серьезная селекция больных, с целью выявления группы, способных получить максимальный эффект от проведения иммунотерапии. Но даже без тщательной селекции, оба препарата показали высокий уровень контроля над болезнью- 63,9% для ниволумаба и 64,3% для пембролизумаба.

Определен ряд независимых прогностических факторов, достоверно влияющих на общую (ОВ) и безрецидивную выживаемость (БРВ) больных диссеминированным немелкоклеточным раком легкого: пол, возраст, статус курения, количество предшествующих линий химиотерапии. Для российской популяции больных, где плоскоклеточный рак составляет 45,3% и большинство пациентов имеют обширный анамнез курения, появление эффективного препарата для назначения во 2+ линии лечения имеет крайне важное значение.

При этом для группы пембролизумаба наибольшее число эффектов было отмечено у некурящих женщин с аденокарциномой. Что так же коррелирует с данными подгрупповых анализов международных клинических исследований.

Подробно проанализирован специфический профиль токсичности. Препарат ниволумаб показал низкий уровень токсичности, только в 6,6 % токсичность достигла 3-4 степени. Прекращение лечения в связи с развитием нежелательных явлений потребовалось лишь в 7,9% случаев. Профиль токсичности пембролизумаба так же оказался благоприятным, лишь в одном случае отмечено развитие нежелательных явлений 4 степени. (7,1%) Полученные в работе данные соответствуют данным литературы о том, что аутоиммунные побочные эффекты являются менее частыми и менее тяжелыми, чем токсичность, наблюдаемая при химиотерапии но требуют более серьезного подхода к их ведению.

Полученные данные позволят в дальнейшем оптимизировать тактику лечения больных и улучшить непосредственные и отдаленные результаты лечения.

Теоретическая и практическая значимость

Полученные автором данные позволят оптимизировать и в дальнейшем провести внедрение в клиническую практику противоопухолевой иммунотерапии на основе ингибиторов PD-1 в лечении больных диссеминированным немелкоклеточным раком легкого, а также могут быть использованы в практике онкологических стационаров при планировании и проведении терапии, что позволит улучшить непосредственные и отдаленные результаты лечения.

Положения, сформулированные в диссертации относительно целесообразности проведения молекулярно-генетического тестирования на определение уровня экспрессии PD-L1, а так же показанная эффективность ингибиторов PD-1 у пациентов на различных этапах лечения, определения принципов управления токсичностью расширяют возможности диагностики и лечения диссеминированного немелкоклеточного рака легкого, и открывают перспективы для дальнейшего поиска, направленного на повышение качества обследования и лечения указанной категории больных.

Обоснованность и достоверность полученных результатов и выводов

Представленные в работе теоретические положения, выводы и методические подходы основаны на глубокой и тщательной проработке значительного проспективного материала с применением комплекса современных статистических методов, адекватных поставленным задачам.

Представленный объем материала и его качество являются достаточными для решения поставленных задач, обеспечивают достоверность результатов исследования, сформулированных выводов.

Положения, выносимые на защиту, выводы полностью соответствуют полученным результатам, свидетельствуют о достижении цели и решении поставленных задач.

Основное содержание работы.

Диссертация состоит из введения, 5 глав, включая обзор литературы, выводов и обсуждения полученных результатов, практических рекомендаций. Работа изложена на 119 страницах машинописного текста, иллюстрирована 20

рисунками и 15 таблицами. Список литературы содержит 10 отечественных и 123 зарубежных источников.

Во введении в ведении автор обосновывает актуальность исследуемой проблемы, обозначает цель и задачи исследования, формулирует научную новизну, теоретическую и практическую значимость работы. Положения выносимые на защиту сформулированы корректно.

Глава I- «Обзор литературы» основана на анализе современных литературных данных, посвящена современному состоянию иммунотерапии немелкоклеточного рака легкого. В обзоре подробно обсуждается обоснование применения иммунотерапии, потенциальные предикторы эффективности и безопасности иммунотерапии, вопросы безопасности применения ингибиторов PD-1, а также особенности рентгенологической оценки ответа на иммунотерапию. В обзоре также выделяются спорные и нерешенные вопросы, требующие дальнейшей разработки.

Во 2-ой главе представлены материалы и методы проведенного исследования, подробно изложен дизайн исследования. Иммунотерапию ингибиторами PD-1 получили 90 больных немелкоклеточным раком легкого на различных этапах лечения в период с 2015 по 2017 гг. Представлена подробная характеристика клинического материала, методов исследования, обоснование выбора дозы и метода введения ниволумаба и пембролизумаба, определение экспрессии PD-L1, метод оценки качества жизни, а также статистические методы обработки материала. Все методы, использованные в работе, описаны подробно. Полученные данные подвергнуты корректной статистической обработке.

Глава 3- «Результаты собственных исследований», включает в себя характеристику и анализ собственных результатов. В данном разделе подробно изложен анализ эффективности лечения ниволумабом и пембролизумабом в зависимости от линии лечения, экспрессии PD-L1. На основании результатов анализа дана развернутая характеристика влияния гистологического типа опухоли, пола, возраста, статуса курения на безрецидивную выживаемость и общую выживаемость.

Проведена оценка безопасности для каждого препарата, а так проведено исследование качества жизни пациентов на иммунотерапии. Автором сделан вывод

о безопасности и хорошей переносимости лечения, убедительно показано улучшение качества жизни больных, восстановление трудовой и социальной деятельности.

Глава 4- «Иммуноопосредованные нежелательные явления», посвящена подробному разбору возможных вариантов токсичности ингибиторов PD-1. Проанализированы данные отечественной и зарубежной литературы, подробно рассмотрены причины возникновения, потенциальные предикторы развития нежелательных явлений, а так же алгоритмы лечения. Глава иллюстрирована клиническими случаями, возникшими в процессе исследования.

Глава 5- «Обсуждение полученных результатов», автором представлено логическое обоснование структуры проведенной работы и обобщение изложенного материала, представлен анализ и обсуждение полученных данных.

Диссертацию завершают 5 выводов, в которых отражены основные результаты исследования, полностью соответствующие поставленной цели и задачам.

В представленной работе впервые в России проведена оценка эффективности и безопасности применения иммунотерапии ингибиторами PD-1 у больных диссеминированным немелкоклеточным раком легкого. Автором разработан алгоритм выбора иммунотерапии в качестве метода лечения в зависимости от линии терапии, индивидуальных характеристик больных, алгоритм ведения нежелательных явлений.

По теме диссертации опубликовано 9 печатных работ, отражающих основные положения диссертации, из них 8 в журналах рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Российской Федерации. Основные результаты обсуждены автором на научных конференциях.

Автореферат отражает основное содержание диссертации, хорошо оформлен и иллюстрирован, соответствует требованиям « Положения о присуждении научных степеней».

Принципиальных замечаний к работе не имею.

Заключение.

Диссертация Саранцевой Ксении Андреевны «Иммуноterapia диссеминированного немелкоклеточного рака легкого ингибиторами PD-1», является научно-квалификационной работой, в которой содержится новое решение актуальной задачи - лечение больных с диссеминированным немелкоклеточным раком легкого, что имеет существенное значение для онкологии.

По своей актуальности, новизне, научно-практической значимости диссертация Саранцевой Ксении Андреевны «Иммуноterapia диссеминированного немелкоклеточного рака легкого ингибиторами PD-1», соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук согласно пп. 9-14 «Положение о присуждении ученых степеней», утверждённого Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 № 842 (в редакции Постановлений Правительства РФ от 21.04.2016 № 335, от 02.08.2016 № 748, от 01.10.2018 № 1168, от 28.08.2017 № 1024, от 29.05.2017 № 650), а её автор Саранцева Ксения Андреевна достойна присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология.

Работа может быть представлена в диссертационный совет по специальности 14.01.12. – «онкология» для публичной защиты.

Официальный оппонент

Профессор кафедры онкологии и торакальной хирургии

ГБУЗ МО МОНИКИ
им. М.Ф. Владимирского,
Д. м. н.

129110, г.Москва, ул.Щепкина, 61/2.

моб. ном тел.: +7903-689-94-72

e-mail: Lali51@yandex.ru

Когония Лали Михайловна

24.12.2018

Ученый секретарь ГБУЗ МО МОНИКИ

им. М.Ф. Владимирского,
кандидат медицинских наук

Куликов Дмитрий Александрович