Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

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

Диссертация на соискание учёной степени доктора медицинских наук

Научные консультанты:

Доктор медицинских наук Светлана Анатольевна Проценко Доктор медицинских наук, доцент Ирина Александровна Балдуева

Санкт-Петербург - 2022

2

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ 8

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ 19

1.1. Практические аспекты оценки состояния иммунной системы: гипотезы исследования 20

1.1.1. Определение тактики лечения с учётом состояния иммунной системы 20

1.1.2. Состояние иммунной системы как основа для оценки эффективности терапии 23

1.1.3. Состояние иммунной системы и безопасность терапии 26

1.2. Методы оценки состояния иммунной системы 29

1.2.1. Оценка системного и локального иммунного ответа 29

1.2.2. Параметры, определяющие состояние иммунной системы 31

1.2.3. Интерпретация результатов иммунологических исследований

у отдельно взятого больного 35

1.2.4. Интерпретация результатов иммунологических тестов в клинических исследованиях 37

1.3. Воспроизводимость результатов исследований иммунологических биомаркеров 40

1.3.1. Использование оценки состояния иммунной системы у онкологических больных

в качестве предиктивных и прогностических факторов: систематический обзор 42

1.3.2. Состояние клеток неспецифического звена иммунной системы

как фактор прогноза при злокачественных опухолях 47

1.3.3. Клеточные маркеры системного воспаления как фактор прогноза

при злокачественных опухолях 49

1.3.4. Состояние Т-клеток как фактор прогноза при злокачественных опухолях 54

1.3.5. Состояние В-клеток как фактор прогноза при злокачественных опухолях 60

1.3.6. Использование комплексных оценок иммунного статуса

для определения клинической тактики 62

1.4. Возможные нарушения в работе иммунной системы при опухолевом росте

и их отражение в состоянии иммунной системы 63

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ 66

2.1. Дизайн исследования 66

2.2. Оцениваемые параметры 68

2.3. Характеристика больных 73

2.4. Методы статистической обработки данных 80

3

ГЛАВА 3. ОТТЕНКА РЕЛЕВАНТНОСТИ КЛИНИЧЕСКИХ ДАННЫХ И ФАКТОРОВ ПРОГНОЗА У БОЛЬНЫХ, ВКЛЮЧЁННЫХ В ИССЛЕДОВАНИЕ (РЕПРИЗА) 82

3.1. Эффективность адъювантной терапии меланомы 85

3.2. Эффективность паллиативной терапии меланомы 93

3.3. Эффективность паллиативной терапии сарком мягких тканей 101

3.4. Эффективность адъювантной терапии рака почки 106

3.5. Эффективность паллиативной лекарственной терапии рака почки 108

3.6. Оценка эффективности терапии больных колоректальным раком в исследовании РЕПРИЗА 110

3.7. Характеристика наблюдений в исследовании РЕПРИЗА: важные аспекты

дальнейшего анализа 111

ГЛАВА 4. ОПРЕДЕЛЕНИЕ ВОСПРОИЗВОДИМОСТИ ОЦЕНОК ИММУННОГО СТАТУСА МЕТОДОМ ПРОТОЧНОЙ ЦИТОМЕТРИИ - ИССЛЕДОВАНИЕ ВАСИЛИСА 112

4.1. Дизайн исследования и характеристика больных 112

4.2. Влияние вариабельности измерений на результаты анализа иммунологических показателей 115

4.3. Оценка вариабельности иммунологических показателей 116

4.4. Прогнозирование вариабельности изменений иммунологических показателей 121

4.5. Воспроизводимость результатов иммунологических исследований 125

ГЛАВА 5. РАСПРОСТРАНЁННОСТЬ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ

ПРИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ СОЛИДНЫХ ОПУХОЛЯХ 130

5.1. Частота отклонений иммунологических показателей от референсных значений 130

5.2. Сравнение частот отклонений в показателях иммунного статуса при различных заболеваниях и стадиях 134

5.3. Характеристика иммунологических синдромов 142

5.4. Частота встречаемости иммунологических синдромов у больных с различными заболеваниями и стадиями 155

5.5. Изменение иммунологических синдромов в динамике при повторных обследованиях 156

5.6. Анализ соответствий отдельных групп иммунологических синдромов 163

ГЛАВА 6. РОЛЬ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ И ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ СИНДРОМОВ В КАЧЕСТВЕ ПРОГНОСТИЧЕСКИХ И ПРЕДИКТИВНЫХ ФАКТОРОВ 166

4

6.1. Методика оценки иммунологических показателей как прогностических

и предиктивных факторов 166

6.2. Прогностическое и предиктивное значение иммунологических показателей

у больных меланомой 173

6.2.1. Прогностическое и предиктивное значение уровня лейкоцитов 173

6.2.2. Прогностическое и предиктивное значение уровня лимфоцитов 174

6.2.3. Прогностическое и предиктивное значение уровня моноцитов 176

6.2.4. Прогностическое и предиктивное значение уровня нейтрофилов и показателей фагоцитарной активности лейкоцитов 178

6.2.5. Прогностическое и предиктивное значение уровня базофилов и эозинофилов

у больных меланомой 179

6.2.6. Прогностическое и предиктивное значение уровня NK 181

6.2.7. Прогностическое и предиктивное значение уровня Т-лимфоцитов 183

6.2.8. Прогностическое и предиктивное значение уровня Th 186

6.2.9. Прогностическое и предиктивное значение уровня цитотоксических лимфоцитов 188

6.2.10. Прогностическое и предиктивное значение NKT-клеток 189

6.2.11. Прогностическое и предиктивное значение общей экспрессии маркеров активации .... 191

6.2.12. Прогностическое и предиктивное значение активированных Th 195

6.2.13. Прогностическое и предиктивное значение активированных

цитотоксических лимфоцитов 199

6.2.14. Прогностическое и предиктивное значение регуляторных Т-лимфоцитов 201

6.2.15. Прогностическое и предиктивное значение двойных позитивных

и двойных негативных Т-лимфоцитов 206

6.2.16. Прогностическое и предиктивное значение наивных Т-лимфоцитов

и клеток памяти 208

6.2.17. Прогностическое и предиктивное значение тестов функциональной

активности Т-лимфоцитов 209

6.2.18. Прогностическое и предиктивное значение соотношения показателей

иммунной системы 210

6.2.19. Прогностическое и предиктивное значение показателей B-клеточного звена иммунной системы 214

6.3. Прогностическое и предиктивное значение иммунологических показателей

у больных почечноклеточным раком 218

5

6.3.1. Прогностическое и предиктивное значение основных фракций лейкоцитов

и их соотношения у больных почечноклеточным раком 218

6.3.2. Прогностическое и предиктивное значение естественных киллеров

и показателей фагоцитарной активности у больных раком почки 221

6.3.3. Прогностическое и предиктивное значение основных субпопуляций

Т-лимфоцитов и их соотношений 222

6.3.4. Прогностическое и предиктивное значение экспрессии маркеров активации

и тестов функциональной активности у больных почечноклеточным раком 224

6.3.5. Прогностическое и предиктивное значение регуляторных субпопуляций лимфоцитов

у больных почечноклеточным раком 226

6.3.6. Прогностическое и предиктивное значение показателей B-клеточного звена иммунной системы 227

6.4. Прогностическое и предиктивное значение иммунологических показателей

у больных саркомами мягких тканей 228

6.4.1. Прогностическое и предиктивное значение уровня показателей врождённой иммунной системы у больных саркомами мягких тканей 228

6.4.2. Прогностическое и предиктивное значение уровня Т-лимфоцитов у больных саркомами мягких тканей 231

6.4.3. Прогностическое и предиктивное значение уровня ^ 232

6.4.4. Прогностическое и предиктивное значение уровня цитотоксических лимфоцитов

у больных саркомами мягких тканей 233

6.4.5. Прогностическое и предиктивное значение активированных ТЬ 234

6.4.6. Прогностическое и предиктивное значение субпопуляций лимфоцитов

с регуляторными свойствами у больных саркомами мягких тканей 235

6.4.7. Прогностическое и предиктивное значение показателей B-клеточного звена иммунной системы 237

6.4.8. Прогностическое и предиктивное значение тестов функциональной активности Т-лимфоцитов и соотношения показателей иммунной системы 238

6.5. Прогностическое и предиктивное значение иммунологических показателей

у больных колоректальным раком 239

6.5.1. Прогностическое и предиктивное значение показателей врождённой

иммунной системы 239

6.5.2. Прогностическое и предиктивное значение показателей адаптивной

иммунной системы 240

6

6.6. Прогностическое и предиктивное значение отдельных иммунологических синдромов 241

6.6.1. Роль иммунологических синдромов у больных меланомой 242

6.6.2. Роль иммунологических синдромов у больных почечноклеточным раком 248

6.6.3. Роль иммунологических синдромов у больных саркомами мягких тканей 249

ГЛАВА 7. ОТТЕНКА ДИНАМИКИ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ В НАЧАЛЕ ТЕРАПИИ В КАЧЕСТВЕ ПРОГНОСТИЧЕСКИХ И ПРЕДИКТИВНЫХ ФАКТОРОВ (ИССЛЕДОВАНИЕ АИСТ) 251

7.1. Материалы и методы исследования АИСТ 251

7.2. Частота изменений иммунологических показателей под воздействием

отдельных видов лечения 253

7.3. Прогностическая и предиктивная роль изменений иммунологических показателей 256

7.3.1. Прогностическое и предиктивное значение изменения показателей врождённой иммунной системы 256

7.3.2. Прогностическое и предиктивное значение Т-клеточного звена иммунной системы .... 257

7.3.3. Прогностическое и предиктивное значение соотношения показателей

иммунной системы 261

7.3.4. Прогностическое и предиктивное значение показателей B-клеточного звена иммунной системы 261

ГЛАВА 8. КОМПЛЕКСНЫЙ АНАЛИЗ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПАРАМЕТРОВ ИММУННОГО СТАТУСА В КАЧЕСТВЕ ФАКТОРОВ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ТЕЧЕНИЯ БОЛЕЗНИ И ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ В КОНТЕКСТЕ МЕХАНИЗМОВ РАЗВИТИЯ ПРОТИВООПУХОЛЕВОГО ИММУННОГО ОТВЕТА 262

8.1. Контуры управления иммунным ответом 262

8.2. Нарушение распознавания опухоли: точка приложения методов усиления

презентации антигена 264

8.3. Роль механизмов контроля иммунного ответа в развитии противоопухолевого ответа 266

8.3.1. Роль моноцитов в противоопухолевом иммунном ответе 266

8.3.2. Общая оценка Th и маркеров активации: возможность использования

для прогнозирования эффективности терапии 267

8.3.3. Роль Treg в качестве предиктора ответа на лечение 271

8.3.4. Роль NKT-клеток в качестве предиктора ответа на лечение 273

8.3.5. Косвенные методы оценки иммуносупрессии: роль сниженного уровня Т-лимфоцитов 274

7

8.3.6. Косвенные методы оценки иммуносупрессии: созревание Т-лимфоцитов 275

8.4. Поляризация иммунного ответа - ключевой механизм выбора типа ответа 277

8.4.1. Роль основных эффекторов противоопухолевого иммунного ответа 277

8.4.2. Роль В-клеточного иммунного ответа и второго типа поляризации 279

8.4.3. Неспецифическая стимуляция и дезорганизация иммунной системы

в противоопухолевом иммунном ответе 281

8.5. Противоречивое прогностическое значение иммунологических показателей:

роль опухоли и терапии 283

8.6. Комплексная оценка состояния иммунной системы 287

ГЛАВА 9. ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ НА ГОРИЗОНТЕ ТРЁХ МЕСЯЦЕВ НА ОСНОВАНИИ ОЦЕНКИ СОСТОЯНИЯ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ 290

9.1. Описание полученных прогностических моделей 292

9.2. Определение клинической значимости полученных моделей 297

9.2.1. Определение прогностической значимости модели 297

9.2.2. Оценка подбора терапии на основании результатов прогнозирования в модели 303

9.2.3. Оценка использования модели для определения нестандартных ответов на лечение 304

9.2.4. Определение возможности использования модели для раннего возобновления

или смены терапии на фоне ответа на лечение 305

9.2.5. Оценка использования модели для определения возможности

прекращения терапии 307

ПРАКТИЧЕСКИЕРЕКОМЕНДАЦИИ

 РекомендуетсяпроводитьоценкусостоянияИСвпроцессепроведениялюбойтерапиидляопределенияпрогнозазаболеванияиэффективностипроводимоголечения

 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

 ИспользованиеиммунологическихтестовпервогоуровняявляетсяминимальнонеобходимымдляоценкисостоянияИСиопределенияпрогнозазаболевания

 ОценкапараметровИСхарактеризующихиммунологическиймеханизмдействияприменяемогопрепаратанеобходимадляпрогнозированияэффективностилечения

 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проспектовойоценкиивалидацииполученныхрезультатов