

ISSN 2782-3806
ISSN 2782-3814 (Online)
УДК 615.37:616-006

ЭТЮДЫ ИММУНОТЕРАПИИ: ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ДЕНДРИТНЫХ ВАКЦИН ПРИ ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С ОНКОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Памяти академика М. И. Давыдова

Рыков М. Ю.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский государственный социальный университет», Москва, Россия
Федеральное государственное бюджетное учреждение «Центральный научно-исследовательский институт информатизации и организации здравоохранения» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Контактная информация:

Рыков Максим Юрьевич,
ФГБОУ ВО «Российский
государственный социальный
университет»,
ул. Вильгельма Пика, 4, стр. 1, Москва,
Россия, 129226.
E-mail: wordex2006@rambler.ru

Статья поступила в редакцию
10.03.2025 и принята к печати
29.04.2025

РЕЗЮМЕ

Введение. Персонализированная медицина — революционный подход к лечению, основанный на том, что генетические особенности, физиологические процессы, воздействие окружающей среды и образ жизни формируют индивидуальный профиль, который необходимо учитывать при разработке лечебной стратегии. Это особенно актуально при заболеваниях, имеющих сложный патогенез и низкую эффективность стандартных методов лечения, например, при глиомах высокой степени злокачественности. Глиомы, занимающие до 46 % всех опухолей ЦНС, представляют серьезную проблему для онкологии, поскольку пятилетняя выживаемость не превышает 10 %. Эта трагическая статистика подталкивает исследователей к поиску новых, более эффективных методов лечения. **Цель исследования.** Обосновать целесообразность применения клеточной иммунотерапии, а также аллогенных (донорских) иммунокомпетентных клеток, вводимых непосредственно в спинномозговую жидкость, у пациентов с рецидивами глиом. **Материалы и методы.** Сформирована группа из пяти пациентов в возрасте от 2 до 16 лет: у троих диагностирована анапластическая астроцитома (АА) — одна из наиболее распространенных форм глиом, у одного — мультиформная глиобластома (МГ) — наиболее агрессивная форма глиом. На момент включения в исследование у больного с МГ диагностирован третий рецидив заболевания, что свидетельствует о резистентности опухоли к предыдущим методам лечения. У пятого пациента диагностирована диффузная глиома (ДГ) ствола головного мозга, локализация которой исключала хирургическое вмешательство. Среднее время до первого рециди-

ва у пациентов составило 12 мес. (4–16 мес.), до второго — 5 мес. (1–8 мес.). Это иллюстрирует стремительное прогрессирование болезни и критическую потребность в новых стратегиях лечения. Протокол иммунотерапии, использованный в исследовании, состоял из двух основных компонентов. Во-первых, пациентам вводили аутологичную вакцину на основе дендритных клеток (ДВ) — специализированных клеток иммунной системы, способных «представлять» опухолевые антигены Т-лимфоцитам, активируя иммунный ответ против злокачественных клеток. Использование аутологичных дендритных клеток минимизирует риск отторжения и побочных эффектов. Во-вторых, важная составляющая терапии — интратекальные/внутрижелудочковые инъекции аллогенных иммунокомпетентных клеток. Это ключевой момент исследования, поскольку введение донорских клеток напрямую в ЦНС позволяет достичь высокой концентрации иммунных клеток в области опухоли, усиливая противоопухолевый эффект. **Результаты.** У двух из трех пациентов с АА достигнут значительный интервал без прогрессирования заболевания — 67 и 71 мес. соответственно. Эти данные указывают на потенциально высокую эффективность применяемой комбинированной иммунотерапии. Более того, пациент с третьим рецидивом МГ, который исчерпал стандартные варианты лечения, жив без дополнительной терапии спустя 15 лет. **Заключение.** Поскольку полученные результаты основаны на небольшом числе пациентов, необходимы дальнейшие исследования для подтверждения эффективности и безопасности описываемого метода. Дальнейшие исследования должны быть направлены на оптимизацию протокола лечения, определение наиболее эффективных комбинаций клеток и увеличение выборки пациентов для получения более достоверных статистических данных.

Ключевые слова: адоптивная терапия аллогенными клетками, астроцитомы, глиобластома, дендритная вакцина, иммунотерапия, персонализированная медицина

Для цитирования: Рыков М.Ю. Этюды иммунотерапии: опыт применения дендритных вакцин при лечении пациентов с онкологическими заболеваниями. *Российский журнал персонализированной медицины.* 2025;5(3):219-229. DOI: 10.18705/2782-3806-2025-5-3-219-229. EDN: SFGWBB

STUDIES OF IMMUNOTHERAPY: THE EXPERIENCE OF USING DENDRITIC VACCINES IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH CANCER

In memory of Academician M. I. Davydov

Rykov M. Yu.

Russian State Social University, Moscow, Russia
Central Research Institute of Informatization and Healthcare Organization, Moscow, Russia

Corresponding author:

Rykov Maksim Yu.,
Russian State Social University,
Wilhelm Peak str., 4, p. 1, Moscow, Russia,
129226.
E-mail: wordex2006@rambler.ru

Received 10 March 2025; accepted 29
April 2025

ABSTRACT

Introduction. Personalized medicine is a revolutionary approach to treatment based on the fact that genetic characteristics, physiological processes, environmental influences and life-style form an individual profile that must be taken into account when developing a treatment strategy. This is especially true in diseases with a complex pathogenesis and low effectiveness of standard treatment methods, for example, in gliomas with a high degree of malignancy. Gliomas, which occupy up to 46 % of all tumors of the CNS, pose a serious problem for oncology. Even with the use of combination therapy, including surgery, radiation and chemotherapy, the five-year survival rate of patients remains extremely low, and does not exceed 10 %. This tragic statistic pushes researchers to search for new, more effective treatments. **Aim.** To substantiate the expediency of using cellular immunotherapy, as well as allogeneic (donor) immunocompetent cells injected directly into the cerebrospinal fluid in patients with recurrent gliomas. **Materials and methods.** A group of five patients aged 2 to 16 years was formed: three were diagnosed with anaplastic astrocytoma (AA), one of the most common forms of gliomas. One patient suffered from glioblastoma multiforme (MG), the most aggressive and fastest-growing form of glioma, and he had a third recurrence of the disease, indicating a high degree of tumor resistance to previous treatments. The fifth patient was diagnosed with diffuse glioma (DG) of the brain stem, the localization of which excluded surgical intervention. The average time to the first relapse in patients was 12 months (4–16 months), to the second — 5 months (1–8 months). This illustrates the rapid progression of the disease and the critical need for new treatment strategies. The immunotherapy protocol used in the study consisted of two main components. First, patients were given an autologous vaccine based on dendritic cells (DV), specialized cells of the immune system capable of “presenting” tumor antigens to T lymphocytes, activating the immune response against malignant cells. The use of autologous dendritic cells minimizes the risk of rejection and side effects. Secondly, intrathecal/intraventricular injections of allogeneic immunocompetent cells were an important

component of therapy. This is a key point of the study, since the introduction of donor cells directly into the central nervous system allows for a high concentration of immune cells in the tumor area, enhancing the antitumor effect. **Results.** Two out of three AA patients achieved a significant interval without disease progression — 67 and 71 months, respectively. These data indicate a potentially high efficacy of the combined immunotherapy used. Moreover, a patient with a third MG relapse who has exhausted standard treatment options is alive without additional therapy after 15 years. **Conclusion.** Since the data are based on a small number of patients, further studies are needed to confirm the efficacy and safety of this method. Further research should focus on optimizing the treatment protocol, identifying the most effective cell combinations, and increasing the patient sample to obtain more reliable statistical data.

Key words: allogenic cell adoptive therapy, astrocytoma, dendritic vaccine, glioblastoma, immunotherapy, personalized medicine

For citation: Rykov MYu. Studies of immunotherapy: the experience of using dendritic vaccines in the treatment of patients with cancer. Russian Journal for Personalized Medicine. 2025;5(3):219-229. (In Russ.) DOI: 10.18705/2782-3806-2025-5-3-219-229. EDN: SFGWBB

ВВЕДЕНИЕ

Глиобластомы (ГБМ) являются наиболее злокачественными из глиальных опухолей. В структуре первичных опухолей головного мозга ГБМ составляют более 50 %, в детской онкологии — 1,2 на 100 тыс. населения [1, 2].

Даже в случаях тотальной резекции (на основании рентгенологических критериев) практически у всех пациентов развиваются рецидивы, что объясняется высокой степенью инвазии ГБМ [3]. Другой причиной неблагоприятного ответа на лечение является гетерогенность опухоли [4, 5]. Обозначенные факторы объясняют среднюю выживаемость пациентов, которая не превышает 14 мес. [2, 6].

Изложенное подтверждается и общей выживаемостью (ОВ) пациентов: 2-летняя составляет 38 %, 3-летняя ОВ не превышает 10 % [7–9]. ОВ детей в первый год составляет 85,5 % и снижается до 70,9 % и 27,3 % в течение второго и третьего года соответственно. Медиана выживаемости в течение первых трех лет снижается до 68,1 %, 23,7 % и 4,3 % соответственно [9].

Вместе с тем, иммунотерапевтические подходы к лечению обладают некоторой эффективностью [10, 11]. Это объясняется активацией механизмов врожденного противоопухолевого иммунитета путем индукции специфических иммунных реакций против опухоль-ассоциированных антигенов [12, 13].

Важное направление иммунотерапии — дендритные вакцины (ДВ) [14]. Результаты исследований I–II фаз показывают, что применение ДВ и адоптивной клеточной терапии характеризуется низкой токсичностью. Однако эффективность ограничивают некоторые нерешенные проблемы. Одна из них — поиск мишеней для активации антигенпрезентирующих и цитотоксических клеток. Другая — непрогнозируемый ответ.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обосновать целесообразность применения клеточной иммунотерапии, а также аллогенных иммунокомпетентных клеток у пациентов с рецидивами глиом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование, которое проводилось на базе НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, включено 5 пациентов в возрасте от 2 до 16 лет, из них у 2 диагностирована анапластическая астроцитома (АА) головного мозга, у 1 — АА спинного мозга (C7-Th10), у 1 — мультиформная глиобластома (МГБ) и у 1 — диффузная опухоль моста. Характеристика пациентов и предшествовавшее включению в исследование лечение представлены в таблице 1.

Таблица 1. Характеристика пациентов

Table 1. Characteristics of patients

№	Пол	Возраст, лет	Диагноз	Событийность до включения в протокол	Лечение, проведенное до включения в протокол
1	Ж	3,2	Диффузная опухоль моста	Первичный	ЛТ 54 Гр + ТМЗ
2	М	11	АА спинного мозга, 2-й рецидив	1) Рецидив 1 2) Рецидив 2	ХЛ + ЛТ 45,8 Гр 1) ХЛ + ТМЗ № 5 2) биопсия
3	Ж	5,6	АА головного мозга, 1-й рецидив	1) Рецидив 1	ХЛ + ЛТ 56 Гр + ТМЗ 1) операция
4	М	2	АА головного мозга, 2-й рецидив	1) Рецидив 1 2) Рецидив 2	ХЛ + ТМЗ 1) ХЛ + ПХТ (кармустин + иринотекан) 2) биопсия
5	М	16	МГБ, 3-й рецидив	1) Рецидив 1 2) Рецидив 2 3) Рецидив 3	ХЛ + ЛТ 58 Гр + ТМЗ 1) ХЛ + гамма-нож 25 Гр 2) ХЛ + кибер-нож 20 Гр + ХТ 3) биопсия

Примечание: ЛТ — лучевая терапия, ХЛ — хирургическое лечение, ПХТ — полихимиотерапия, ТМЗ — темозоломид, АА — анапластическая астроцитома, МГБ — мультиформная глиобластома.

Note: RT — radiation therapy, ST — surgical treatment, PCT — polychemotherapy, TMZ — temozolomide, AA — anaplastic astrocytoma, MGB — glioblastoma multiforme.

У всех пациентов отмечено прогрессирование опухолевого процесса на фоне предшествовавшего лечения. У одного больного до начала иммунотерапии диагностирован первый рецидив, у двух — второй и у одного — третий.

Включение пациентов в исследование проводилось в 2006–2008 гг. В ту эпоху клинику возглавлял академик РАН М. И. Давыдов, автор статьи занимал должность старшего научного сотрудника НИИ детской онкологии и гематологии. Как истинный хирург Михаил Иванович не уделял должного внимания иммунотерапии, но и не препятствовал исследованиям, которые проводились под руководством заместителя директора НИИ детской онкологии и гематологии профессора Г. Л. Менткевича с участием ведущего научного сотрудника отделения трансплантации костного мозга д.м.н. И. С. Долгополова и старшего научного сотрудника лаборатории экспериментальной диагностики и биотерапии опухолей НИИ экспе-

риментальной диагностики и терапии опухолей к.м.н. Г. З. Чкадуа.

На момент включения в исследование у всех пациентов на основании МРТ диагностирована остаточная опухоль. Всем больным, за исключением пациента с локализацией опухолевого процесса в стволе¹, проводилась биопсия для получения опухолевого материала.

Программа терапии. Протокол предусматривал интратекальное (вентрикулярное) введение аллогенных лимфоцитов, полученных от HLA-частично совместимых родственных доноров, а также дендритных клеток, сенсibilизированных лизатом опухоли. Продолжительность курса лечения составляла два года либо до момента прогрессирования заболевания, если оно возникало раньше. Магнитно-резонансная томография головного мозга проводилась каждые три месяца. Длительность периода наблюдения варьировалась от 3 месяцев до 15 лет.

¹ Материал получен из образцов опухолевой ткани, хранящейся в биобанке.

Таблица 2. Состав сепарата донорских лимфоцитов

Table 2. Composition of the donor lymphocyte separator

№	Пол	Возраст, лет	Диагноз	Проточная флоуцитометрия		
				CD3+ $\times 10^9$	CD56+/CD16+/ CD3- $\times 10^9$	CD34+ $\times 10^7$
1	Ж	3,2	Диффузная опухоль моста	4,1	0,9	3,2
2	М	11	АА спинного мозга 2-й рецидив	16,8	1,2	10,1
3	Ж	5,6	АА головного мозга 1-й рецидив	3,9	0,8	4,3
4	М	2	АА головного мозга 2-й рецидив	3,3	1,0	2,1
5	М	16	МГБ, 3-й рецидив	4,3	1,7	6,3

Примечание: АА — анапластическая астроцитома, МГБ — мультиформная глиобластома.

Note: AA — anaplastic astrocytoma, MGB — glioblastoma multiforme.

В качестве доноров аллогенных иммунокомпетентных клеток (аллоИК) для интратекальных вливаний выступали родственники пациентов. В двух случаях донорами являлись матери, в двух — отцы и в одном случае — бабушка. Несовпадение по HLA у пары донор-реципиент составляло 3 из 6 антигенов в пяти случаях. В одном случае наблюдалась совместимость только по 1 из 6 HLA-антигенов.

Перед забором материала проводилась стимуляция донора гранулоцитарными колониестимулирующими факторами на протяжении четырех дней. Забор донорских лимфоцитов выполнялся с помощью цитафереза на поточном клеточном сепараторе. В среднем обрабатывалось 0,8 (от 0,75 до 1,2) объема циркулирующей крови донора.

Полученный продукт цитафереза разделялся на 20 доз в стерильных условиях ламинарного бокса, замораживался с добавлением диметилсульфоксида (ДМСО) и хранился в криобанке (в жидком азоте). Оценка субпопуляций аллогенных лимфоцитов производилась с использованием проточной цитометрии по поверхностным маркерам (CD34+, CD4+, CD8+, CD3-/CD56+, HLA-DR+). Состав сепарата донорских лимфоцитов представлен в таблице 2.

В отличие от ауто- и аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, когда доза трансплантируемых клеток рассчитывается на килограмм веса пациента в рамках режима конди-

онирования, клеточная иммунотерапия не требует подобного подхода. Это обусловлено тем, что в трансплантациях ГСК основная задача — полная регенерация кроветворной и иммунной функций реципиента.

При системной и локальной иммунотерапии применяются дозы от 10^5 до 10^{11} клеток. При локальном введении аллогенных иммунных клеток ключевым фактором является размер опухоли, а не вес, рост или возраст пациента. Это связано с тем, что клетки, введенные, например, за гематоэнцефалический барьер, не распространяются по организму так, как при системном введении.

Для купирования гидроцефально-гипертензионного синдрома пациентам назначались высокие дозы дексаметазона (0,4 мг/кг), что приводило к подавлению иммунитета. По этой причине оценка иммунного статуса на фоне терапии кортикостероидами не проводилась. Дальнейшее лечение началось после отмены кортикостероидов и стабилизации состояния после интратекального введения аллогенных цитотоксических лимфоцитов.

Изготовление дендритных вакцин. Дендритные клетки (ДК), полученные из собственных клеток пациента (аутологичные), выделяли из мононуклеарной фракции периферической крови. Забор материала осуществляли с помощью лейкофереза,

обычно через 7–14 дней после проведения биопсии. Для получения 2–3 млрд мононуклеаров в среднем обрабатывали около 0,7 объема циркулирующей крови пациента (диапазон колебался от 0,5 до 1,3 объема).

Общепринятый протокол для генерации ДК и их последующей криоконсервации был подробно описан в предыдущих публикациях [15, 16]. В зрелом состоянии ДК характеризовались экспрессией поверхностных маркеров CD80, CD83, CD86 и CCR7.

Проведение клеточной терапии. В течение первых трех месяцев лечения зрелые дендритные клетки (ДК) в количестве около 2,8 млн (от 2,5 до 5,0 $\times 10^6$) вводились внутривенно в четыре точки вблизи основных лимфатических узлов с интервалом в две недели. Затем, на протяжении последующих двух лет, инъекции повторялись каждые четыре недели.

После размораживания и удаления ДМСО, клетки аллоИК вводились интратекально посредством спинномозговой пункции. При наличии резервуара Оммайя введение осуществлялось интравентрикулярно. В первые три месяца терапии выполнялось еженедельное введение (всего 12 инъекций), с последующим переходом на ежемесячные инъекции в течение девяти месяцев (общее количество — 9 инъекций).

Среднее количество введенных клеток составило: CD3+ — 6,5 $\times 10^8$ (от 3,3 до 16,3), CD56+/CD16+/CD3- — 1,1 $\times 10^8$ (от 0,8 до 1,7) и CD34+ — 5,2 $\times 10^6$ (от 2,1 до 10,1).

Статистическая обработка данных. Для анализа данных применялась программа SPSS версии 22.0. Оценка выживаемости больных в течение двух лет после рецидива осуществлялась с помощью метода Каплана-Мейера. Под цензурированием понимались случаи, когда пациенты оставались в живых на момент окончания двухлетнего срока наблюдения, в то время как случаи смерти в течение этого периода считались нецензурированными [17].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

У трех больных (один с глиобластомой и двое с астроцитомами головного мозга) не было отмечено прогрессирования болезни на протяжении более чем 3 лет. Один из пациентов продолжает наблюдаться в течение 15,3 года без признаков рецидива. У двух больных с астроцитомами время до возобновления заболевания составило 67 и 71 месяц, причем 39 и 47 месяцев из этого периода — после завершения иммунотерапии.

Первый из двух пациентов с астроцитомой, поступивший в исследование в двухлетнем возрасте

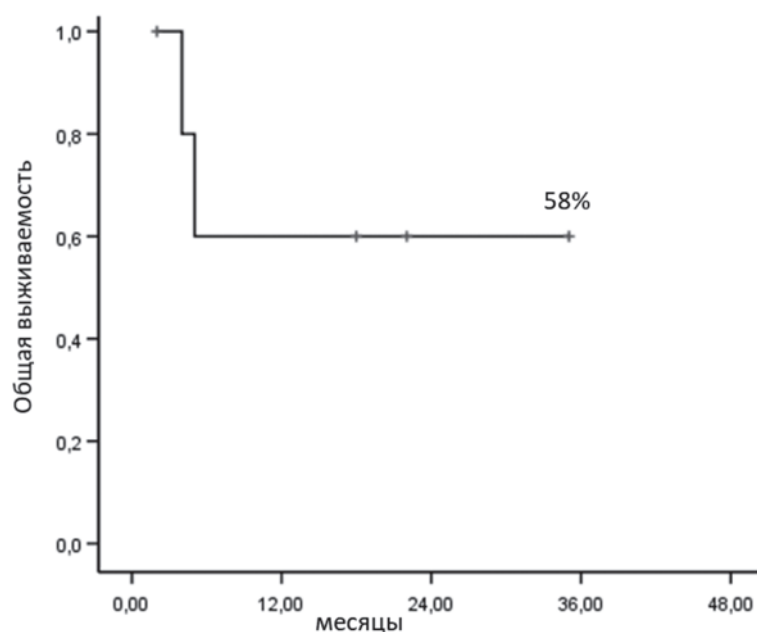


Рис. 1. Общая двухлетняя выживаемость пациентов

Figure 1. Overall two-year patient survival

и не подвергавшийся лучевой терапии, умер дома через 70 месяцев после начала иммунотерапии. Причиной смерти, по словам родственников, стал отек мозга, вызванный инфекцией.

У второго пациента возникла вторичная опухоль в ранее не подвергавшейся облучению области мозга. Биопсия не была выполнена. Больной получал химиотерапию по месту жительства, которая не дала результатов, и умер от прогрессирования болезни через 4 месяца после рецидива. В обоих случаях патоморфологическое исследование не проводилось из-за отказа родителей.

Два пациента (с диффузной опухолью моста и астроцитомой спинного мозга) не продемонстрировали положительной реакции на лечение и скончались от прогрессирования заболевания во время иммунотерапии, через 5 и 6 месяцев после ее начала соответственно.

Медиана наблюдения за пациентами составила 67 мес. Двухлетняя ОВ составила 58 % (рис. 1).

Маркер ожидаемого ответа. В рамках исследования участники получили в общей сложности 121 инъекцию аллогенных иммунокомпетентных клеток (аллоИК) и 105 введений дендритных вакцин (ДВ). Побочные эффекты были зафиксированы у трех пациентов, они проявились в виде кожной гиперемии в области вакцинации, что характерно для реакций гиперчувствительности замедленного типа (РГЗТ). У одного пациента РГЗТ возникла после второй инъекции, а у двух — после третьей. В дальнейшем РГЗТ наблюдалась после каждой последующей инъекции ДВ, что, вероятно, указывает на формирование клеточного иммунного ответа на опухолевые антигены. Размер инфильтрата в месте инъекции варьировался от 7 до 9 мм и не демонстрировал тенденции к уменьшению. Было замечено, что у лиц с прогрессирующим заболеванием РГЗТ не возникала. Вероятно, развитие РГЗТ может служить маркером ожидаемого терапевтического ответа.

ОБСУЖДЕНИЕ

Исследования в области иммунотерапии продемонстрировали обнадеживающие результаты у пациентов с рецидивирующими новообразованиями ЦНС. Клинические исследования, в том числе III фазы, показали длительную стабилизацию заболевания, а в некоторых случаях — регрессию и ремиссию [13, 18–20].

Глиобластома (ГБМ) представляет собой опухоль с низкой иммуногенностью, характеризующуюся преобладанием макрофагов и микроглии

при ограниченном проникновении цитотоксических Т-лимфоцитов, что снижает эффективность иммунотерапии [21]. Опухоль также секретирует цитокины (например, CCL-2), которые стимулируют миграцию моноцитов и Т-регуляторных клеток в опухоль, снижая цитотоксическую активность CD8+ лимфоцитов [22].

Клетки глиомы способны экспрессировать PD-L1 и подавлять активность Т-клеток. Кроме того, факторы, выделяемые опухолевыми клетками, уменьшают экспрессию молекул HLA класса I и стимулируют синтез молекул HLA класса II, что ослабляет цитотоксический Т-клеточный ответ и смещает баланс в сторону CD4+ Т-клеточного ответа [23].

Клетки ГБМ и анапластической астроцитомы (АА) характеризуются низкой мутационной нагрузкой и дефицитом репарации ДНК, что также ограничивает эффективность иммунотерапии [24].

В связи с этим, акцент делается на разработке комбинированных подходов, включающих использование адаптивной Т- и NK-клеточной терапии, противоопухолевых препаратов, ингибиторов контрольных точек иммунитета и цитокинов [13, 14].

Предлагаемая стратегия иммунотерапии основывается на стимуляции собственного иммунитета пациента путем введения аутологичной противоопухолевой вакцины, содержащей лизат опухолевых клеток пациента, что позволяет дендритным клеткам (ДК) представлять наиболее актуальные антигены опухоли и специфически активировать иммунокомпетентные клетки-эффекторы [25].

В работе Wheeler с коллегами было обследовано 32 больных с глиобластомой, как с первичным (11 человек), так и с рецидивирующим течением (21 человек). Им проводили инъекции ДК, содержащих аутологичный лизат опухолевых клеток. Более чем у половины (53 %) пациентов после вакцинации наблюдалось усиление выработки IFN- γ , специфичного к антигенам опухоли. Статистически значимое увеличение отмечено после второго введения, а пиковые значения — после третьего. Среднее время до рецидива составило 642 дня ($\pm$ 61 день), в то время как у пациентов, иммунная система которых не показала повышения уровня IFN- γ , этот показатель был 430 дней ($\pm$ 50 дней).

В нашем исследовании у лиц с положительным ответом на иммунотерапию наблюдалась выраженная реакция лимфоузлов, расположенных рядом с местами инъекций вакцины, а также развитие клеточного иммунного ответа.

В японском клиническом исследовании I/II фазы было выявлено существенное увеличение медианы общей выживаемости у 18 пациентов с ре-

цидивизирующей ГБМ, получивших ДК с опухолевым лизатом, по сравнению с контрольной группой (480 дней против 400 дней). В рамках этого исследования некоторым больным проводилось внутриопухолевое введение ДК через резервуар Оммаи в комбинации со стандартными внутривенными инъекциями.

Vik-Mo и соавторы, изучая применение аутологичной противоопухолевой вакцины у пациентов с ГБМ, обнаружили иммунный ответ у всех участников, а также увеличение времени до прогрессирования в 2,9 раза по сравнению с контрольной группой.

Другим ключевым направлением нашей работы является одновременное использование адоптивной клеточной иммунотерапии и введение дендритных клеток. Полученные данные позволили разработать концепцию, согласно которой совокупность неизмененных иммунных клеток (подгруппы Т-лимфоцитов, NK-клеток от HLA-несовместимого донора) влияет на клетки глиобластомы как посредством молекул МНС I и II классов, так и через KIR-активирующие рецепторы. Аналогичный подход применяется при выполнении частично-совместимых аллогенных трансплантаций.

Следует отметить, что использование аллогенных иммунных клеток имеет ограничения. Существуют отдельные публикации о введении аллогенных лимфоцитов донора непосредственно в спинномозговую жидкость (интратекально или через резервуар Оммаи). Данная процедура была признана безопасной и сопровождалась незначительными побочными эффектами, связанными с люмбальной пункцией. Во всех описанных случаях была достигнута продолжительная ремиссия.

В рамках нашего исследования мы не выявили серьезных нежелательных явлений, таких как энцефалопатия, отек мозга или системная токсичность. Таким образом, проводимое лечение не оказало отрицательного воздействия на качество жизни пациентов. Механизм противоопухолевого действия еще предстоит полностью выяснить. Возможно, эффективность связана с прямым цитотоксическим влиянием донорских аллогенных Т-лимфоцитов и NK-клеток на опухолевые клетки, осуществляемым через распознавание специфических антигенов. Альтернативное предположение заключается в том, что донорские лимфоциты, взаимодействуя с опухолевыми макрофагами и другими компонентами стромы, повышают проницаемость гематоэнцефалического барьера, тем самым облегчая доступ иммунной системы пациента, предварительно активированной аутологичными ДК, к клеткам глиомы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты настоящего исследования открывают новые горизонты и дают надежду на повышение выживаемости пациентов. Поскольку эти результаты основаны на применении иммунотерапевтических методов у небольшого числа больных, необходимы дальнейшие, более масштабные научные изыскания для подтверждения эффективности и безопасности данного метода, направленные на оптимизацию протокола лечения, определение наиболее эффективных комбинаций клеток и увеличение выборки пациентов для получения более достоверных статистических данных.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Автор заявил об отсутствии потенциально-го конфликта интересов. / The author declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol.* 2016 Jun;131(6):803–20. DOI:10.1007/s00401-016-1545-1.
2. Thakkar JP, Dolecek TA, Horbinski C, et al. Epidemiologic and molecular prognostic review of glioblastoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2014 Oct;23(10):1985–96. DOI:10.1158/1055-9965.EPI-14-0275.
3. Stummer W, Reulen HJ, Meinel T, et al. ALA-Glioma Study Group. Extent of resection and survival in glioblastoma multiforme: identification of and adjustment for bias. *Neurosurgery.* 2008 Mar;62(3):564–76; discussion 564–76. DOI:10.1227/01.neu.0000317304.31579.17.
4. Cui Y, Tha KK, Terasaka S, et al. Prognostic Imaging Biomarkers in Glioblastoma: Development and Independent Validation on the Basis of Multiregion and Quantitative Analysis of MR Images. *Radiology.* 2016 Feb;278(2):546–53. DOI:10.1148/radiol.2015150358.
5. Ellingson BM. Radiogenomics and imaging phenotypes in glioblastoma: novel observations and correlation with molecular characteristics. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2015 Jan;15(1):506. DOI:10.1007/s11910-014-0506-0.
6. Hanif F, Muzaffar K, Perveen K, et al. Glioblastoma Multiforme: A Review of its Epidemiology and Pathogenesis through Clinical Presentation and Treatment. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2017 Jan 1;18(1):3–9. DOI:10.22034/APJCP.2017.18.1.3.
7. Witthayanuwat S, Pesee M, Supaadirek C, et al. Survival Analysis of Glioblastoma Multiforme. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2018;19(9):2613–2617. DOI: 10.22034/APJCP.2018.19.9.2613.

8. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, et al. European Organisation for Research and Treatment of Cancer Brain Tumor and Radiotherapy Groups; National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med*. 2005;352:987–96. DOI:10.1056/NEJMoa043330.
9. Ostrom QT, Cioffi G, Gittleman H, et al. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2012–2016. *Neuro Oncol*. 2019 Nov 1;21(Suppl 5):v1–v100. DOI:10.1093/neuonc/noz150.
10. Auffinger B, Thaci B, Nigam P, et al. New therapeutic approaches for malignant glioma: in search of the Rosetta stone. *F1000 Med Rep*. 2012;4:18. DOI:10.3410/M4-18.
11. Rolle C, Sengupta S, Lesniak M. Challenges in clinical design of immunotherapy trials for malignant glioma. *Neurosurg Clin N Am*. 2010;21(1):201–14. DOI:10.1016/j.nec.2009.08.002.
12. Chung D, Shin H, Hong Y. A New Hope in immunotherapy for malignant gliomas: adoptive T cell transfer therapy. *J Immunol Res*. 2014;2014:326545. DOI:10.1155/2014/326545.
13. Kang X, Zheng Y, Hong W, et al. Recent advances in immune cell therapy for glioblastoma. *Front Immunol*. 2020 Oct 21;11:544563. DOI:10.3389/fimmu.2020.544563.
14. Pellegatta S, Eoli M, Cuccarini V, et al. Survival gain in glioblastoma patients treated with dendritic cell immunotherapy is associated with increased NK but not CD8 T cell activation in the presence of adjuvant temozolomide. *Oncoimmunology*. 2018;7(4):e1412901. DOI:10.1080/2162402X.2017.1412901.
15. Chkadua GZ, Borunova AA, Shoua IB, et al. Cryo preservation of human dendritic cells for clinical use. *Rossiiskij bioterapevticheskij zhurnal=Russian Journal of Biotherapy*. 2019;18(4):65–75. In Russian [Чкадуа Г.З., Борунова А.А., Шоуа И.Б. и др. Криоконсервация дендритных клеток человека для клинического применения. *Российский биотерапевтический журнал*. 2019;18(4):65–75]. DOI:10.1765/1726-9784-2019-18-4-65-75.
16. Chkadua GZ, Zabolina TN, Burkova AA. Adaptation of the human dendritic cell culture technique from peripheral blood monocytes for clinical use. *Rossiiskij bioterapevticheskij zhurnal=Russian Journal of Biotherapy*. 2002;1(3):56–59. In Russian [Чкадуа Г.З., Заботина Т.Н., Буркова А.А. Адаптирование методики культивирования дендритных клеток человека из моноцитов периферической крови для клинического применения. *Российский биотерапевтический журнал*. 2002;1(3):56–59].
17. Fundamentals of epidemiology and statistical analysis in public health and health management: a textbook. 1st ed. Moscow, 2004. 194 p. In Russian [Основы эпидемиологии и статистического анализа в общественном здоровье и управлении здравоохранением: учеб. пособие. 1-е изд. М., 2004. 194 с.].
18. Lillehei KO, Mitchell DH, Johnson SD, et al. Long-term follow-up of patients with recurrent malignant gliomas treated with adjuvant adoptive immunotherapy. *Neurosurgery*. 1991;28(1):16–23. DOI:10.1097/00006123-199101000-00003.
19. Hayes RL, Koslow M, Hiesiger EM, et al. Improved long-term survival after intracavitary interleukin-2 and lymphokine-activated killer cells for adults with recurrent malignant glioma. *J Cancer*. 1995;76(5):840–52. DOI:10.1002/1097-0142(19950901)76:5<840::aid-cn-cr2820760519>3.0.co;2-r.
20. Han SJ, Zygourakis C, Lim M, Parsa AT. Immunotherapy for glioma: promises and challenges. *Neurosurg Clin N Am*. 2012;23(3):357–70. DOI:10.1016/j.nec.2012.05.001.
21. Ardon H, Van Gool SW, Verschuere T, et al. Integration of autologous dendritic cell-based immunotherapy in the standard of care treatment for patients with newly diagnosed glioblastoma: results of the HGG-2006 phase I/II trial. *Cancer Immunol Immunother*. 2012;61(11):2033–44. DOI:10.1007/s00262-012-1261-1.
22. Poon C, Sarkar S, Yong V, Kelly J. Glioblastoma-associated microglia and macrophages: targets for therapies to improve prognosis. *Brain*. 2017 Jun 1;140(6):1548–1560. DOI:10.1093/brain/aww355.
23. Jordan JT, Sun W, Hussain SF, et al. Preferential migration of regulatory T cells mediated by glioma-secreted chemokines can be blocked with chemotherapy. *Cancer Immunol Immunother*. 2008 Jan;57(1):123–31. DOI:10.1007/s00262-007-0336-x.
24. Zagzag D, Salnikow K, Chiriboga L, et al. Down-regulation of major histocompatibility complex antigens in invading glioma cells: stealth invasion of the brain. *Lab Invest*. 2005 Mar;85(3):328–41. DOI:10.1038/labinvest.3700233.
25. Almuhaissen G, Alhalaseh Y, Mansour R, et al. Frequency of mismatch repair protein deficiency and PD-L1 in high-grade gliomas in adolescents and young adults (AYA). *Brain Tumor Pathol*. 2021 Jan;38(1):14–22. DOI:10.1007/s10014-020-00379-7.
26. Anisimov NYu, Vlasenko RYa, Kiselevskij MV, et al. Dendritic cells — an adjuvant for the induction of an immune response to a synthetic carbohydrate fragment conjugated to a protein. *Immunology*. 2012;33(3):123–128. In Russian [Анисимов Н.Ю., Власенко Р.Я., Киселевский М.В. и др. Дендритные клетки — адъювант для индукции иммунного ответа на синтетический углеводный фрагмент, конъюгированный с белком. *Иммунология*. 2012;33(3):123–128].

27. Wheeler CJ, Black KL, Liu G, et al. Vaccination elicits correlated immune and clinical responses in glioblastoma multiforme patients. *Cancer Res.* 2008 Jul 15;68(14):5955–64. DOI:10.1158/0008-5472.CAN-07-5973.

28. Yamanaka R, Homma J, Yajima N, et al. Clinical evaluation of dendritic cell vaccination for patients with recurrent glioma: Results of a clinical phase I/II trial. *Clin. Cancer Res.* 2005;11:4160–4167. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-05-0120.

29. Vik-Mo EO, Nyakas M, Mikkelsen BV, et al. Therapeutic vaccination against autologous cancer stem cells with mRNA-transfected dendritic cells in patients with glioblastoma. *Cancer Immunol Immunother.* 2013;62(9):1499–509. DOI:10.1007/s00262-013-1453-3.

30. Ruggeri L, Capanni M, Urbani F, et al. Effectiveness of donor natural killer cell alloreactivity in mismatched hematopoietic transplants. *Science.* 2002;295(5562):2097–2100. DOI:10.1126/science.1068440.

Информация об авторе:

Рыков Максим Юрьевич, д.м.н., доцент, иностранный член (академик) Национальной академии наук и искусств Республики Сербия, заведующий кафедрой педиатрии ФГБОУ ВО «Российский государственный социальный университет»; главный специалист отдела проектного и информационного сопровождения ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России.

Author information:

Rykov Maksim Yu., PhD, Associate Professor, Foreign Member (Academician) of the National Academy of Sciences and Arts of the Republic of Serbia, Head of the Department of Pediatrics, Russian State Social University; Chief Specialist of the Project and Information Support Department, Central Research Institute of Informatization and Healthcare Organization.