

Елишев В.Г.<sup>1</sup>, Микеров И.А.<sup>1</sup>, Фадеев Ф.А.<sup>2</sup>, Леонтьев С.Л.<sup>2</sup>,  
Бриллиант А.А., Широкова О.Н.<sup>1</sup>, Зубарева Н.А.<sup>1</sup>, Ковалева Я.В.<sup>1</sup>,  
Емельянов Д.Е.<sup>1</sup>, Замятин А.В.<sup>1</sup>

УДК 616.831-006.04:612.014  
DOI 10.25694/URMJ.2020.02.08

## Результаты применения противоопухолевых дендритно-клеточных вакцин у больных с метастатическими формами злокачественных новообразований и исчерпанными возможностями стандартной терапии

<sup>1</sup> ГАУЗ СО «Свердловский областной онкологический диспансер», г. Екатеринбург. <sup>2</sup> ГАУЗ СО «Институт медицинских клеточных технологий», г. Екатеринбург

Elishev V.G., Mikerov I.A., Fadeev F.A., Leontiev S.L., Brilliant A.A., Shirokova O.N.,  
Zubareva N.A., Kovaleva I.V., Emelyanov D.E., Zamyatin A.V.

### The results of antitumor dendritic cell vaccines use in patients with metastatic forms of malignant neoplasms and exhausted possibilities of standard therapy

#### Резюме

Иммунотерапия является одним из наиболее эффективных и перспективных методов лечения солидных форм злокачественных новообразований. Использование ингибиторов контрольных точек, иммунотерапии, в частности, к противоопухолевым дендритно-клеточным вакцин на основе аутологичных компонентов крови с иммунологическим адьювантом

**Ключевые слова:** Злокачественные новообразования. Клеточные технологии. Персонализированная иммунотерапия. Дендритно-клеточные вакцины

#### Summary

Immunotherapy is one of the most effective and perspective methods of treatment of solid form of malignant neoplasms. The use of control points inhibitors, immunotherapy, dendritic cell, in particular, for antitumor dendritic cell vaccines based on autologous blood components with an immunological adjuvant is presented in article

**Key words:** malignant neoplasms, cell technologies, personalized immunotherapy, dendritic cell vaccines

#### Введение

Иммунотерапия является одним из наиболее эффективных и перспективных методов лечения солидных форм злокачественных новообразований (ЗН).

В настоящее время в Российской Федерации в качестве лекарственных препаратов для иммунотерапии ЗН применяются моноклональные антитела и ингибиторы протеинкиназы (большинство солидных опухолей и гемобластозы), цитокины – интерферон и интерлейкин (рак почки, меланома, нейроэндокринные опухоли) и вакцина БЦЖ (рак мочевого пузыря) [1].

В последние годы, благодаря внедрению в клиническую практику нового метода иммунотерапии солидных ЗН с использованием ингибиторов контрольных

точек (моноклональные антитела), таких как ниволумаб (ингибитор PD-1), пембролизумаб (ингибитор PD-L1) и ипилимумаб (ингибитор CTLA-4), было продемонстрировано значительное повышение эффективности лечения пациентов меланомой, раком легкого, раком почки, раком мочевого пузыря, раком толстой кишки, раком желудка, опухолями головы и шеи, В-крупноклеточной лимфомой и раком шейки матки [2].

Клинический успех в виде высокой частоты объективного ответа и длительных ремиссий заболевания, достигнутый в лечении ЗН при использовании ингибиторов контрольных точек, способствовал возобновлению интереса исследователей к другим методам иммунотерапии, в частности, к противоопухолевым дендритно-клеточным вакцинам (ДКВ) [3].

Проведенные ранее исследования зарубежных и отечественных авторов продемонстрировали высокий потенциал ДКВ в лечении ЗН, в том числе в запущенных случаях, когда стандартные методы противоопухолевой терапии оказываются не эффективными [4-8].

В июне 2018г. на базе ГАУЗ СО «Свердловский областной онкологический диспансер» (ГБУЗ СО СООД) с целью внедрения в клиническую практику новых методов лечения было создано отделение персонализированной терапии. Одним из приоритетных направлений работы отделения является персонализированная иммунотерапия ЗН с использованием клеточных технологий.

В октябре 2018г. совместно с ГАУЗ СО «Институт медицинских клеточных технологий» (ГАУЗ СО «ИМКТ») в ГАУЗ СО «СООД» внедрена новая медицинская технология – персонализированная иммунотерапия ЗН с использованием аутологичных ДКВ. Методологическое, материально-техническое и финансовое обеспечение проекта по внедрению в ГАУЗ СО «СООД» иммунотерапии с использованием ДКВ основано на взаимодействии с ГАУЗ СО «ИМКТ», НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова (г. Санкт-Петербург) и Министерством здравоохранения Свердловской области.

**Цель исследования:** оценить безопасность, переносимость и клиническую эффективность (КЭ) противоопухолевой ДКВ у больных с метастатическими формами ЗН и исчерпанными возможностями стандартной терапии.

## Материалы и методы

Вакцина на основе дендритных клеток производится в лаборатории клеточных культур ГАУЗ СО «ИМКТ» по технологии, разработанной в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова (г. Санкт-Петербург). Она представляет собой препарат на основе аутологичных компонентов крови с иммунологическим адьювантом. Технология приготовления препарата заключается в следующем:

- 1) забор у пациента 100-120мл венозной периферической крови;
- 2) выделение из крови миелоидных клеток – предшественников ДК;
- 3) культивирование и дифференцировка миелоидных предшественников в незрелые ДК в течение 7 дней с использованием ГМ-КСФ и ИЛ-4;
- 4) добавление 7-й день в культуру незрелых ДК цитокинов ГМ-КСФ, ИЛ-4 и ФНО $\alpha$ , а также лизата опухолевых клеток меланомы, содержащий раково-тестикулярные опухоль-ассоциированные антигены MAGE, GAGE, BAGE, NY-ESO-1;
- 5) в течение последующих 3-х дней созревание и дифференцировка незрелых ДК в зрелые ДК.
- 6) осаждение клеток в пробирке, заморозка при необходимости длительного хранения, или использование для приготовления лекарственной формы.

В настоящее время лечение больных с использованием ДКВ проводится в ГАУЗ СО «СООД» в рамках отдельного протокола и только у больных с исчерпанными

возможностями стандартной системной терапии. Введение ДКВ осуществляется внутривенно: первые 2 введения - с интервалом в 2 недели, далее - 1 раз в 3-4 недели до 1 года и 1 раз в 3-6 мес. в течение 2 лет.

За период с октября 2018 года по октябрь 2019 года (за 12 мес) в проспективное клиническое исследование I-II фазы включено 22 пациента с метастатическими формами ЗН и исчерпанными возможностями стандартной терапии. Лечение проводилось у 17 пациентов (77%), пяти больным (23%) препарат не вводился (смерть от раннего прогрессирования заболевания). За вышеуказанный период проведено 56 введений вакцины пациентам с ЗН прямой кишки – 4, ЗН ободочной кишки – 4, ЗН шейки матки - 2, ЗН молочной железы - 1, ЗН желудка - 1, ЗН почки - 1, ЗН желчных протоков - 1, саркомой мягких тканей – 1 пациент, ЗН яичка – 1, ЗН околоушной слюнной железы – 1.

Безопасность и переносимость терапии оценивали согласно критериям СТCAE v. 4. КЭ лечения оценивали на основании критериев iRECIST. Все пациенты перед включением в протокол исследования подписали информированное согласие.

## Результаты и обсуждение

Побочные эффекты лечения, включая гриппоподобный синдром и реакцию гиперчувствительности замедленного типа в месте введения ДКВ, во всех случаях не превышали I-II степени токсичности, серьезных побочных эффектов в ходе лечения не зарегистрировано.

На момент проведения анализа эффективности персонализированной иммунотерапии клинический ответ на терапию ДКВ установлен у 8 (47%) из 17 пациентов. Частичная регрессия заболевания наблюдалась у 3 (17%) пациентов: у первой пациентки (рак молочной железы) через 5 мес терапии установлена прогрессия заболевания; у второй (рак прямой кишки) – частичный регресс заболевания установлен через 3 мес после начала терапии с последующей тенденцией к стабилизации процесса в течение 8 мес; у третьей пациентки (рак билиарных протоков) на фоне частичной регрессии и последующей стабилизации заболевания в течение 5 мес проведена попытка хирургического лечения с летальным исходом на операционном столе. Стабилизация опухолевого процесса  $\geq 3$  мес наблюдалась у 5 (29%) пациентов,  $\geq 6$  мес – у 2 (12%) пациентов. В ходе наблюдения прогрессирование заболевания установлено у 12 (71%) из 17 больных.

## Заключение

Таким образом, у больных с метастатическими формами ЗН и исчерпанными возможностями стандартной терапии установлена удовлетворительная безопасность и переносимость противоопухолевой ДКВ, при этом ее КЭ ограничена стабилизацией заболевания, реже - частичной регрессией. Полученные результаты указывают на необходимость проведения дальнейших исследований по применению ДКВ в онкологии. ■

Елишев В.Г., Микеров И.А., Фадеев Ф.А., Леонтьев С.Л., Бриллиант А.А., Широкова О.Н., Зубарева Н.А., Ковалева Я.В., Емельянов Д.Е., Замятин А.В., ГАУЗ СО «Свердловский областной онкологический диспансер», г. Екатеринбург; ГАУЗ СО «Институт медицинских клеточных технологий», г. Екатеринбург

## Литература:

1. Злокачественные опухоли (спецвыпуск журнала): Практические рекомендации Российского общества клинической онкологии. Лекарственное лечение злокачественных опухолей. Поддерживающая терапия в онкологии. Под ред. В.М. Моисеенко – М. Общероссийская общественная организация «Российское общество клинической онкологии». 2018. – 704 с.
2. Darvin et al. Immune checkpoint inhibitors: recent progress and potential biomarkers. *Experimental & Molecular Medicine* (2018) 50:165.
3. Saxena I M., Bhardwaj N. Re-Emergence of Dendritic Cell Vaccines for Cancer Treatment. *Trends in Cancer*, February 2018, Vol. 4, No. 2. p. 118-137.
4. И.А. Балдуева, А.В. Новик, М.Л. Гельфонд, Т.Л. Нехаева с соавт. Дендритно-клеточная иммунотерапия в сочетании с фотодинамической терапией и циклофосфамидом у больных диссеминированной меланомой кожи, резистентных к стандартным методам лечения. Эффективная фармакотерапия. 36/2017. Онкология, гематология и радиология. Спецвыпуск «Меланома», с. 33-41.
5. И.М. Богданова, Е.А. Постовалова. Клеточная иммунотерапия в онкологии. Противоопухолевые вакцины на основе дендритных клеток. *Клиническая и экспериментальная морфология* 3/2017, с. 62-73.
6. Katz T., Avivi I. et al. Dendritic Cell Cancer Vaccines: From the Bench to the Bedside. *Rambam Maimonides Medical Journal*, October 2014, Volume 5, Issue 4. p. 1-11.
7. Boll K, Kalijn F., Schreiber G. Dendritic Cell-Based Immunotherapy: State of the Art and Beyond. *ClinCancerRes*; 22 (8) April 15, 2016. p. 1897-1906.
8. Geijtenbeek T. Dendritic Cell Immunotherapy, the Next Step in Cancer Treatment. *Multidiscip Cancer Invest*. April 2017, Volume 1, Issue 2. p. 1-2.