



© Т.Л. Нехаева¹, А.В. Новик^{1,2}, Н.А. Ефремова¹, Б.Н. Давыденко^{1,3}, И.А. Балдуева¹

**Ответ на письмо в редакцию по материалам статьи
 «Применение аутологичной дендритно-клеточной вакцины CaTeVac
 у больных меланомой: заключительные результаты исследования
 DENDRON-01»**

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

³Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Российская Федерация

© Tatyana L. Nekhaeva¹, Aleksei V. Novik^{1,2}, Natalia A. Efremova¹, Bogdan N. Davydenko^{1,3}, Irina A. Baldueva¹

**Reply to the Letter to the Editor Regarding:
 “The Autologous CaTeVac Dendritic Cell Vaccine in Patients with Melanoma:
 Final Results of the DENDRON-01 Study”**

¹N.N. Petrov National Medicine Research Center of Oncology, St. Petersburg, the Russian Federation

²St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, the Russian Federation

³St. Petersburg University, St. Petersburg, the Russian Federation

Изучение индивидуальных биомедицинских клеточных продуктов, таких как аутологичные вакцины, сопряжено с рядом сложностей, накладывающих существенные ограничения на методику исследования данных технологий в онкологии. Клеточные технологии часто вызывают, с одной стороны, повышенные ожидания, связанные с надеждами на излечение от злокачественных новообразований, от самой технологии, а с другой — скептическое отношение к их эффективности ввиду наличия целого ряда смещений, позволяющих сомневаться в полученных результатах исследований. В данном сообщении мы, в рамках дискуссии с коллегами, представляем наше видение подобных проблем на примере ранее опубликованной статьи «Применение аутологичной дендритно-клеточной вакцины CaTeVac у больных меланомой: заключительные результаты исследования DENDRON-01».

Ключевые слова: дендритно-клеточная вакцина; иммунотерапия; меланома

Для цитирования: Нехаева Т.Л., Новик А.В., Ефремова Н.А., Давыденко Б.Н., Балдуева И.А. Ответ на письмо в редакцию по материалам статьи «Применение аутологичной дендритно-клеточной вакцины CaTeVac у больных меланомой: заключительные результаты исследования DENDRON-01». *Вопросы онкологии*. 2026; 72(1): 149-153.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2026-72-1-OF-2568>

The study of individual biomedical cellular products, such as autologous vaccines, is associated with significant challenges that impose major constraints on the research methodology in oncology. Cellular therapies often generate, on one hand, heightened expectations fueled by hopes for a cure for malignant neoplasms, and on the other, skepticism regarding their efficacy due to a range of potential biases that call the reported research results into question. In this communication, as part of a discussion with our colleagues, we present our perspective on these issues using the example of the previously published article “The Autologous CaTeVac Dendritic Cell Vaccine in Patients with Melanoma: Final Results of the DENDRON-01 Study”.

Keywords: dendritic cells vaccine; immunotherapy; melanoma

For Citation: Tatyana L. Nekhaeva, Aleksei V. Novik, Natalia A. Efremova, Bogdan N. Davydenko, Irina A. Baldueva. Reply to the letter to the editor regarding: “The autologous CaTeVac dendritic cell vaccine in patients with melanoma: Final results of the DENDRON-01 study”. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2026; 72(1): 149-153.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2026-72-1-OF-2568>

✉ Контакты: Нехаева Татьяна Леонидовна, nehaevat151274@mail.ru

Уважаемые коллеги! Мы с интересом и вниманием ознакомились с Вашим письмом по материалам статьи «Применение аутологичной

дендритно-клеточной вакцины CaTeVac у больных меланомой: заключительные результаты исследования DENDRON-01» [1]. Клеточные

технологии, и прежде всего — направление противоопухолевых вакцин — разрабатываются более 30 лет, однако до сих пор остаются перспективными и изучаемыми с одной стороны и не внедренными в широкую клиническую практику с другой. Для такого соотношения есть целый ряд объективных причин, которые должны учитываться при проведении и анализе подобных исследований.

В своем ответном письме хотелось бы отразить нашу точку зрения на ряд поднятых коллегами дискуссионных вопросов, которые, по нашему мнению, весьма существенны и требуют уточнения для лучшего понимания представленной информации.

Разработка любого нового метода лечения проходит ряд типовых этапов, включающих доклинические исследования, исследования безопасности (I фаза клинических исследований), эффективности (II фаза) и сравнения с существующими стандартами (III фаза). Представленная нами работа может быть классифицирована как исследование IIА фазы, подразумевающее определение размера клинического эффекта. Типовые дизайны подобных исследований требуют достижения определенного уровня эффективности с одной стороны и сравнения либо с литературным, либо с историческим контролем с другой. Дизайн исследования был проспективным, и запланированные основные конечные точки представлены в нашей публикации. Именно они обуславливали количество пациентов, включенных в исследование. Вместе с тем, наличие группы, отражающей текущий стандарт клинической практики, часто используется в современных работах, даже в том случае, когда сравнение с рандомизированной контрольной группой в рамках исследования не запланировано.

Формат индивидуального биомедицинского клеточного продукта (ИБМКП) накладывает ряд ограничений. Во-первых, данное исследование должно быть одноцентровым, что неизбежно ведет к риску селекционного смещения. Один из способов минимизации — использование исторической контрольной группы из того же центра, где проводилось исследование. Другой способ — проведение многофакторных анализов с различными подходами для минимизации влияния конфаундеров. В представленной публикации мы выбрали первый вариант, поскольку использование отсечек эффективности, достигнутых в рандомизированных многоцентровых исследованиях, не вполне соответствует популяции нашего исследования, не позволяет оценить достаточность достигнутого клинического эффекта. В своей работе мы опирались на регистр однотипно пролеченных онкологических больных, объединенных в исследование

REGATA [2], специально созданный для описания реальной клинической практики лечения и использования подобных групп в качестве исторического контроля ранних фаз клинических исследований. Характеристика участвующих в них пациентов ранее была нами описана [3]. Для включения в контрольную группу использовались критерии, идентичные перечисленным в исследовании DENDRON-01.

Проблема при проведении исследований с использованием клеточных технологий заключается в крайне длительных сроках их воплощения и доведения до реальной клинической практики, что обусловлено технологическими сложностями изготовления продукта, ограниченным количеством центров, участвующих в исследовании, и необходимостью гармонизации технологий для обеспечения сопоставимости данных. С подобными проблемами сталкиваются все, кто изучает клеточную иммунотерапию. Так, зарегистрированный недавно клеточный продукт на основе опухоли-инфильтрирующих лимфоцитов (TIL), лифилеуцел [4] изучался с 1986 г. [5]

Выбор контрольной группы пациентов в данных исследованиях также крайне затруднен. За длительное время разработки и совершенствования продукта иногда происходит неоднократная смена стандартов оказания медицинской помощи, и использованная контрольная группа может показаться «устаревшей». Однако, с одной стороны, это не мешает регистрации методов терапии, как это было продемонстрировано на примере TIL при меланоме [4]. С другой стороны, общеизвестным является тот факт, что строгое сравнение в классических рандомизированных исследованиях режимов терапии, которые почти одновременно становятся стандартными, не происходит. Это особенно ярко видно на примере такого заболевания, как меланомы, для которого нет (и, вероятно, не будет) ни одного исследования III фазы по сравнению комбинированной иммунотерапии и комбинированной таргетной терапии, комбинированной иммунотерапии и тройных комбинаций (BRAF-ингибитор + MEK-ингибитор + анти-PD-1 препарат) [6]. Как в этом случае сравнивать эффективность стандартных методов лечения? Общепринятым подходом в настоящее время является технология сетевого метаанализа, позволяющая делать не прямые сравнения между режимами, использовавшими одинаковые контрольные группы. Зададимся вопросом, какая контрольная группа использовалась для большинства методов современной терапии меланомы? В метастатическом процессе это монотерапия дакарбазином, в адьювантном режиме — хирургическое лечение [6, 7].

Действительно, в настоящее время в адъювантной терапии зарегистрированы методы иммунотерапии, но на сегодняшний день они подтвердили свою неэффективность в отношении увеличения продолжительности жизни пациентов, а уровень их эффективности по классификации RUSSCO составляет 0-С [8]. С учетом высказанных ранее соображений возникает законный вопрос: должны ли мы использовать дорогое лечение в качестве контроля в адъювантном режиме, если есть вариант, не уступающий ему по эффективности, технология и показания к проведению которого не изменились за последние 30 лет? Применение технологий сетевого метаанализа требует от нас сравнения со стандартной контрольной группой, позволяющей включить нашу работу в сеть доказательств, что и было сделано.

Безусловно, при метастатическом процессе на сегодняшний день хотелось бы сравнивать вакцины с комбинированной иммунотерапией анти-CTLA-4 и анти-PD-1-препаратами. Однако

сравнения ради сравнений не имеют смысла. При метастатическом процессе вакцина CaTeVac не достигла заданных показателей эффективности и не будет в дальнейшем изучаться в виде монотерапии, о чем явно указано в нашей публикации [1]. Тем не менее, коллеги совершенно справедливо указали на отсутствие численных значений относительного риска при сравнении разных групп пациентов (из исследования и исторического контроля). Благодаря данному письму у нас есть уникальная возможность осветить данный пробел. Детальные результаты сравнений отдельных групп представлены в табл.

Анализ факторов, которые влияют на эффект, является важной задачей, но второстепенной по отношению к итогам, требующим тщательного описания. В статье мы представили основные результаты нашего исследования и лишь наиболее значимые вторичные конечные точки. Формат одной публикации не позволяет нам представить целый ряд дополнительных анализов,

Таблица. Относительная эффективность вакцины CaTeVac, которую пациенты получали в рамках исследования DENDRON-01, в сравнении с контрольными группами из исследования REGATA

Режим	Показатель	Подгруппа	Медиана, мес	95 % ДИ	ОР*	95 % ДИ	p*
A	ОВ	CaTeVac ¹ ЛБВ ² Хир	НД 52,5 51,0	37,2–71,6 46,2–61	0,56 ¹ 0,51 ²	0,38–0,81 ¹ 0,4–0,67 ²	0,0021¹ 0,0003²
A	ВДП	CaTeVac ¹ ЛБВ ² Хир	15,0 8,6 7,1	7,1–27,9 6,9–12,2 8–9,4	0,58 ¹ 0,53 ²	0,43–0,77 ¹ 0,43–0,64 ²	0,0001¹ < 0,0001²
M	ОВ	CaTeVac ¹ ТТ/ИТ ² МХТ	12,4 28,5 11,8	9,7–22,1 25,1–32 8,7–13,8	1,41 ¹ 0,66 ²	0,92–2,16 ¹ 0,42–1,04 ²	0,1083 ¹ 0,0718 ²
M	ВДП	CaTeVac ¹ ТТ/ИТ ² МХТ	4,6 4,8 2,3	2,4–7,9 4,1–5,3 1,9–2,8	1,19 ¹ 0,59 ²	0,83–1,71 ¹ 0,4–0,88 ²	0,3364¹ 0,0078²

A — адъювантная терапия, M — самостоятельное лечение при метастатическом процессе, ОВ — общая выживаемость, ВДП — время до прогрессирования, ОР — относительный риск, * — сравнение группы CaTeVac с соответствующим контролем, обозначенным индексом ¹ или ²; p — точные значения альфа-ошибки, округленные до четвертого знака после запятой. Жирным шрифтом выделены сравнения, сохраняющие статистическую значимость с учетом поправки Холма — Бонферрони на множественные сравнения (индексами указаны контрольные группы, сравниваемые с CaTeVac), ЛБВ — лечение по выбору врача; Хир — хирургическое лечение (без адъювантной терапии); МХТ — монокимотерапия; ТТ/ИТ — современная таргетная или иммунотерапия, включая комбинированные режимы.

Table. Comparative efficacy of CaTeVac vaccine in the DENDRON-01 study versus control groups from the REGATA study

Treatment Set-ting	Endpoint	Subgroup	Median, months	95 % CI	HR*	95 % CI	p-value*
A	OS	CaTeVac ¹ DCT ² Sur	NR 52.5 51.0	37.2–71.6 46.2–61	0.56 ¹ 0.51 ²	0.38–0.81 ¹ 0.4–0.67 ²	0.0021¹ 0.0003²
A	TTP	CaTeVac ¹ DCT ² Sur	15.0 8.6 7.1	7.1–27.9 6.9–12.2 8–9.4	0.58 ¹ 0.53 ²	0.43–0.77 ¹ 0.43–0.64 ²	0.0001 ¹ < 0.0001²
M	OS	CaTeVac ¹ TT/IT ² MChT	12.4 28.5 11.8	9.7–22.1 25.1–32 8.7–13.8	1.41 ¹ 0.66 ²	0.92–2.16 ¹ 0.42–1.04 ²	0.1083 ¹ 0.0718²
M	TTP	CaTeVac ¹ TT/IT ² MChT	4.6 4.8 2.3	2.4–7.9 4.1–5.3 1.9–2.8	1.19 ¹ 0.59 ²	0.83–1.71 ¹ 0.4–0.88 ²	0.3364¹ 0.0078²

A — adjuvant therapy; M — metastatic treatment; OS — overall survival; TTP — time to progression; HR — hazard ratio (*HR and p-values represent comparison of CaTeVac group with the corresponding control group (indicated by superscript ¹ or ²); p-values — the exact values of the alpha error, rounded to 4 decimal to 4 decimal places; CI — confidence interval; DCT — doctor's choice treatment; Sur — surgical treatment (no adjuvant therapy); MChT — monochemotherapy; TT/IT — targeted therapy or immunotherapy (including combination regimens); NR — not reached.

включающих и оценку таких факторов, как стадия заболевания, возраст, характер ранее проведенной терапии, уровень лактатдегидрогеназы, статус гена *BRAF*, локализация отдаленных метастазов и их количество, а также целого ряда других. Вместе с тем, желание оценить большое количество переменных на относительно небольшой когорте пациентов ограничивается рядом соображений. Некоторые факторы, такие как функциональный статус пациента по шкале ECOG, не могут быть оценены, поскольку все пациенты, которые включались в исследование, имели достаточно удовлетворительное состояние. Кроме того, несмотря на популярность оценки, данный параметр характеризуется низкой воспроизводимостью и подвержен выраженной вариабельности его оценки. Включение большого количества других, гораздо более воспроизводимых факторов также должно быть ограничено из статистических соображений. С одной стороны, встает проблема множественных сравнений, которая при включении достаточного количества анализируемых факторов может поставить под сомнения результаты любого, даже рандомизированного контролируемого исследования III фазы, либо сделать это исследование практически невыполнимым из-за необходимости включения огромного числа больных. С другой стороны, в многофакторных анализах каждый включенный фактор для воспроизводимого анализа требует использования не менее 10 событий на одно значение фактора. Соответственно, исследователь встает перед выбором: ограничить количество факторов в многофакторном анализе или не проводить такой анализ, оставляя вопросы без ответов. В наших следующих публикациях мы планируем привести результаты оценки тех факторов, которые можно будет оценить с учетом вышеуказанных ограничений.

В своем письме коллеги также обратили внимание на проблемы в использовании терминов «выживаемость без прогрессирования» (ВБП) и «время до прогрессирования» (ВДП), которые, с их точки зрения, являются различными конечными точками. Мы в нашем исследовании использовали лишь один параметр — ВДП (*time to progression*, ТТР), определение конечных точек которого дано в материалах и методах [1]. Следует подчеркнуть, что описанные авторами термины характеризуются минимальными различиями [9], и в нашем исследовании продемонстрировали идентичные результаты.

Подводя итог описанию вышеуказанных особенностей исследования, вызывает удивление утверждение авторов письма о том, что «не продемонстрированы убедительные данные, позволяющие утверждать, что... ДКВ CaTeVac превосходит или сопоставима со стандартными

методами адъювантной терапии и... CaTeVac может быть рекомендована для клинической практики». В статье представлена оценка эффекта от применения клеточной иммунотерапии, позволяющая спланировать дизайн дальнейших сравнительных исследований с одной стороны и демонстрирующая высокие показатели эффективности (превышающие описанные для любого другого метода адъювантной терапии меланомы) с другой. В нашей работе не делается вывод о необходимости немедленного внедрения аутологичной дендритно-клеточной вакцины CaTeVac в клиническую практику. Однако следует напомнить авторам о принципах доказательной медицины, которые должны соблюдаться для всех медицинских вмешательств: 1. Отсутствие доказательств эффективности не является доказательством неэффективности подхода. 2. Мы обязаны пользоваться лучшими из имеющихся доказательств. 3. Подход не должен зависеть от изучаемого вида терапии.

С учетом сохранения в рекомендациях методов адъювантной терапии, не оказывающих влияния на общую выживаемость как в исследованиях II, так и III фазы, и включенных исключительно на основании снижения риска прогрессирования ценой высокой хронической токсичности, игнорирование позитивных результатов исследования в адъювантном режиме, пусть и с III уровнем доказательности, представляется предвзятым.

Участие авторов

Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработке концепции статьи, получении и анализе фактических данных, написании и редактировании текста статьи, проверке и утверждении текста статьи.

Authors' contributions

All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Нехаева Т.Л., Ефремова Н.А., Новик А.В., et al. Применение аутологичной дендритно-клеточной вакцины CaTeVac у больных меланомой: заключительные результаты исследования DENDRON-01. Вопросы онкологии. 2025; 71(4):00-00, # 2437.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2025-71-4-OF-2437>.-URL: <https://voprosyonkologii.ru/index.php/journal/article/view/4-25-The-Autologous>. [Nekhaeva T.L., Efremova N.A., Novik A.V., et al. The use of the autologous CaTeVac dendritic cell vaccine in patients with melanoma: final results of the DENDRON-01 study. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2025; 71(4):00-00, # 2437.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2025-71-4-OF-2437>.-URL: <https://voprosyonkologii.ru/index.php/journal/article/view/4-25-The-Autologous> (In Rus)].
2. Biobank and Register of Patients With Agresive Tumors for Translational and Analytical Research (REGATA). N.N. Petrov

- National Medical Research Center of Oncology. Clinical Trial Record. Clinicaltrials.gov: National Library of Medicine. NCT05539677.-URL: <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05539677?term=REGATA&rank=1> (19.06.2024).
3. Новик А.В., Проценко С.А., Анохина Е.М., et al. Тридцатилетний опыт лекарственного лечения меланомы в НИИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова: важные уроки для будущих исследований. Эффективная фармакотерапия. 2020; 16(33): 58-75.-URL: <https://elibrary.ru/item.asp?edn=vriiez> [Novik A.V., Protsenko S.A., Anokhina Ye.M. Thirty years experience of melanoma therapy in N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology: Important experience for future research. *Effective Pharmacotherapy*. 2020; 16(33): 58-75. -URL: <https://elibrary.ru/item.asp?edn=vriiez> (In Rus)].
 4. Parums D.V. Editorial: First regulatory approval for adoptive cell therapy with autologous tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) — Lifileucel (Amtagvi). *Med Sci Monit*. 2024; 30: e944927.-DOI: <https://doi.org/10.12659/msm.944927>.-URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11071689/pdf/medscimonit-30-e944927.pdf>.
 5. Topalian S.L., Muul L.M., Solomon D., Rosenberg S.A. Expansion of human tumor infiltrating lymphocytes for use in immunotherapy trials. *J Immunol Methods*. 1987; 102(1): 127-141.-DOI: [https://doi.org/10.1016/s0022-1759\(87\)80018-2](https://doi.org/10.1016/s0022-1759(87)80018-2).-URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0022175987800182?via%3Dihub>.
 6. Lengyel A.S., Meznerics F.A., Galajda N., et al. Safety and efficacy analysis of targeted and immune combination therapy in advanced melanoma—a systematic review and network meta-analysis. *Int J Mol Sci*. 2024; 25(23).-DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms252312821>.
 7. Sheng F., Yan Y., Zeng B. Efficacy and safety of immune checkpoint inhibitors and targeted therapies in resected melanoma: a systematic review and network meta-analysis. *Front Pharmacol*. 2023; 14: 1284240.-DOI: <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1284240>.
 8. Строяковский Д.Л., Абдулоева Н.Х., Демидов Л.В., et al. Меланома кожи. Клинические рекомендации RUSSCO, часть 1.2. Злокачественные опухоли. 2025; 15(3s2): 322-354.-DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2025-15-3s2-1.2-12>. [Stroyakovskiy D.L., Abdulloeva N.H., Demidov L.V., et al. Cutaneous Melanoma. RUSSCO Clinical Guidelines, Part 1.2. *Malignant Tumors*. 2025; 15(3s2): 322-354.-DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2025-15-3s2-1.2-12> (In Rus)].
 9. Омеляновский В.В., Агафонова Ю.А., Мухортова П.А., et al. Конечные точки и исходы в онкологических исследованиях реальной клинической практики. Вопросы онкологии. 2025; 71(4): 697-714, #OF-2305.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2025-71-4-OF-2305>.-URL: <https://voprosyonkologii.ru/index.php/journal/article/view/4-25-Endpoints-and-Outcomes>. [Omelyanovskiy V.V., Agafonova J.A., Mukhortova P.A., et al. Endpoints and outcomes in real-world oncology clinical trials. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2025; 71(4): 697-714, # OF-2305.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2025-71-4-OF-2305>.-URL: <https://voprosyonkologii.ru/index.php/journal/article/view/4-25-Endpoints-and-Outcomes> (In Rus)].

Поступила в редакцию / Received / 15.12.2025

Прошла рецензирование / Reviewed / 16.12.2025

Принята к печати / Accepted for publication / 18.12.2025

Сведения об авторах / Author Information / ORCID

Татьяна Леонидовна Нехаева / Tatyana L. Nekhaeva / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7826-4861>; eLibrary SPIN: 5366-8969; Researcher ID (WOS): L-7268-2018; Author ID (Scopus): 55317526900.

Алексей Викторович Новик / Aleksei V. Novik / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2430-4709>; eLibrary SPIN: 4549-7885. Researcher ID (WOS): H-7700-2014; Author ID (Scopus): 36866286000.

Наталья Александровна Ефремова / Natalya A. Efremova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3533-2721>; eLibrary SPIN: 7352-9350; Researcher ID (WOS): P-3886-2015; Author ID (Scopus): 57194491563.

Богдан Николаевич Давыденко / Bogdan N. Davydenko / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0002-0338-7936>; eLibrary SPIN: 9807-1386; RSCI AuthorID: 1279274.

Ирина Александровна Балдуева / Irina A. Baldueva / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7472-4613>; eLibrary SPIN: 7512-8789; Researcher ID (WOS): H-9574-2014; Author ID (Scopus): 6602224742.

