

© Е.А. Слугина¹, А.В. Новик^{1,2}, Т.Л. Нехаева¹, Н.А. Ефремова¹,
Д.В. Гирдюк¹, И.А. Балдуева¹**DENDRON-02: эффективность и безопасность иммунотерапии дендритно-клеточной вакциной CaTeVac в сочетании со стандартной химиотерапией у больных с глиальными опухолями центральной нервной системы. Первые результаты**¹Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация© Ekaterina A. Slugina, Aleksei V. Novik^{1,2}, Tatyana L. Nekhaeva¹,
Natalia A. Efremova¹, Dmitry V. Girdyuk, Irina A. Baldueva¹**DENDRON-02: Efficacy and Safety of Combined Dendritic Cell Vaccine CaTeVac Immunotherapy and Standard Chemotherapy in Patients with CNS Glial Tumors. First Results**¹N.N. Petrov National Medicine Research Center of Oncology, St. Petersburg, the Russian Federation²St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, the Russian Federation

Введение. Диффузные глиальные опухоли высокой степени злокачественности, особенно глиобластома (ГБ), характеризуются резистентностью к лечению, что частично обусловлено способностью опухоли уклоняться от иммунного ответа. Иммунотерапия, в частности дендритно-клеточные вакцины (ДКВ), представляет собой перспективное направление для преодоления этой резистентности за счет активации специфического противоопухолевого иммунитета.

Цель. Оценить эффективность и безопасность комбинации дендритно-клеточной вакцины CaTeVac со стандартной терапией у пациентов с впервые выявленной и рецидивирующей ГБ.

Материалы и методы. В рамках одноцентрового исследования II фазы DENDRON-02 проведен анализ эффективности в двух из шести когорт. Когорта ГБ1л (n = 23) включала пациентов с впервые выявленной ГБ, получавших CaTeVac в комбинации с первичной терапией. Когорта ГБ2+с (n = 22) включала пациентов с рецидивирующей ГБ на второй и последующих линиях терапии со стабилизацией заболевания после двух-четырёх циклов лечения, которым была добавлена вакцина. Первичной конечной точкой была шестимесячная выживаемость без прогрессирования (ВБП).

Результаты. В когорте ГБ1л шестимесячная ВБП составила 100 %, однолетняя — 64,4 %; медиана ВБП — 14,3 мес (95 % ДИ 11,2 — не достигнута); медиана общей выживаемости (ОВ) была 28,5 мес (95 % ДИ 17,8 — не достигнута). В когорте ГБ2+с шестимесячная ВБП составила 90,5 %, однолетняя — 65 %; медиана ВБП — 17,7 мес (95 % ДИ 11,8 — не достигнута); медиана ОВ — 36,7 мес (95 % ДИ 21,2 — не достигнута). Добавление вакцины CaTeVac не привело к повышению токсичности по сравнению со стандартной терапией. Обе когорты достигли

Introduction. Diffuse high-grade gliomas, particularly glioblastoma (GBM), are characterized by treatment resistance, which is partly due to the tumor's ability to evade the immune response. Immunotherapy, particularly dendritic cell vaccines (DCVs), represents a promising approach to overcome this resistance by activating a specific anti-tumor immune response.

Aim. To evaluate the efficacy and safety of the dendritic cell vaccine CaTeVac in combination with standard systemic therapy for patients with newly diagnosed and recurrent glioblastoma.

Materials and Methods. This interim analysis of the ongoing single-center, phase II DENDRON-2 study was conducted in two out of six cohorts. Cohort GBM1l (n = 23) comprised patients with newly diagnosed GBM who received CaTeVac alongside primary therapy. Cohort GBM2+s (n = 22) included patients with recurrent GBM on the second or subsequent lines of therapy, who had achieved disease stabilization after 2–4 treatment cycles and were then administered CaTeVac. The primary endpoint was 6-month progression-free survival (PFS).

Results. In the GBM1l cohort, the 6-month PFS rate was 100 %, the 1-year PFS rate was 64.4 %; median PFS was 14.3 months (95 % CI 11.2–NA); median OS was 28.5 months (95 % CI 17.8–NA). In the GBM2+s cohort, the 6-month PFS rate was 90.5 %, the 1-year PFS rate was 65 %; median PFS was 17.7 months (95 % CI 11.8–NA); median OS was 36.7 months (95 % CI 21.2–NA). The addition of the CaTeVac vaccine did not increase treatment-related toxicity compared to standard therapy alone.

предопределенного дизайном исследования порога эффективности лечения.

Выводы. Комбинация вакцины CaTeVac со стандартной терапией демонстрирует высокую эффективность у пациентов с впервые выявленной и рецидивирующей ГБ, превышающую исторические данные по лечению, при сопоставимом профиле безопасности. Для подтверждения роли вакцины необходимы рандомизированные контролируемые исследования.

Ключевые слова: глиобластома; дендритно-клеточная вакцина; CaTeVac; комбинированная терапия

Для цитирования: Слугина Е.А., Новик А.В., Нехаева Т.Л., Ефремова Н.А., Гирдюк Д.В., Балдуева И.А. DENDRON-2: эффективность и безопасность иммунотерапии дендритно-клеточной вакциной CaTeVac в сочетании со стандартной химиотерапией у больных с глиальными опухолями центральной нервной системы. Первые результаты. *Вопросы онкологии*. 2026; 72(2): 266-278.-DOI: 10.37469/0507-3758-2026-72-2-OF-2504

✉ Контакты: Слугина Екатерина Андреевна, emureyko@mail.ru

Введение

Глиомы высокой степени злокачественности — это агрессивные опухоли центральной нервной системы (ЦНС), развивающиеся из глиальных клеток. Несмотря на достижения в онкологии, глиомы высокой степени злокачественности, в частности глиобластомы (ГБ), остаются одними из наиболее сложных в лечении злокачественных новообразований. Прогноз при таких опухолях крайне неблагоприятный: ОВ пациентов с ГБ составляет всего 14–20 мес [1, 2], а пятилетняя выживаемость не превышает 6 %. Даже при впервые выявленной ГБ шестимесячная выживаемость ВВП достигает лишь 54 %, а при рецидивах показатели еще ниже [3, 4].

Современные исследования свидетельствуют, что уклонение опухоли от иммунного контроля обусловлено системной иммуносупрессией, гематоэнцефалическим барьером и отсутствием типичных лимфатических сосудов [5, 6]. В связи с этим иммунотерапия, направленная на активацию противоопухолевого иммунного ответа, рассматривается как перспективный метод лечения диффузных глиом [7, 8]. В данной статье обсуждаются основные стратегии и подходы к терапии глиальных опухолей ЦНС, включая инновационные иммунотерапевтические методы.

В настоящее время во многих странах активно проводятся исследования, посвященные применению дендритно-клеточных вакцин (ДКВ), для борьбы с агрессивностью диффузных глиальных опухолей, в особенности ГБ [7, 9, 10]. Известно, что дендритные клетки (ДК) играют важную роль в качестве антигенпрезентирующих клеток (АПК) в инициации иммунного ответа [11–13]. Клинические испытания показали, что использование ДКВ безопасно и может улучшить выживаемость пациентов с диффузными глиомами, что подчеркивает потенциал

Conclusion. The combination of the CaTeVac vaccine with standard therapy demonstrates high efficacy in patients with both newly diagnosed and recurrent GBM, exceeding historical treatment data, with a comparable safety profile. To confirm the role of the vaccine, randomized controlled trials are necessary.

Keywords: glioblastoma; CaTeVac; dendritic cell vaccine; combined therapy

For Citation: Ekaterina A. Slugina, Aleksei V. Novik, Tatyana L. Nekhaeva, Natalia A. Efremova, Dmitry V. Girduyk, Irina A. Baldueva. DENDRON-02: Efficacy and safety of combined dendritic cell vaccine CaTeVac immunotherapy and standard chemotherapy in patients with CNS glial tumors. First results. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2026; 72(2): 266-278.-DOI: 10.37469/0507-3758-2026-72-2-OF-2504

ДКВ в качестве альтернативного метода лечения данной группы [13]. Однако последующие рандомизированные контролируемые исследования (РКИ), оценивающие эффективность и безопасность ДК-вакцин, дали противоречивые результаты [14]. Некоторые исследования II фазы показали значительное улучшение выживаемости в когорте [15, 16] получающих ДКВ по сравнению со стандартными методами лечения, в то время как другие исследования показали отрицательные результаты [17–19]. В настоящее время идет активный набор пациентов в клинические исследования, посвященные изучению эффективности дендритно-клеточных вакцин. Ограниченное количество положительных результатов исследования III фазы объясняется рядом факторов, включая внутренние свойства вакцины, иммунологический статус пациента, степень резекции опухоли, проблемы с рентгенологической визуализацией (например, псевдопрогрессия опухоли).

В ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России разработана аутологичная ДКВ CaTeVac, которая создается на основе аутологичных дендритных клеток, загруженных аллогенным адьювантом IRTAN [20–22]. Ранее проведенные исследования подтвердили высокий профиль безопасности терапии вакциной CaTeVac [23]. Кроме того, было показано, что комбинация CaTeVac с химиотерапией повышает эффективность лечения [20, 21, 24, 25]. Мы представляем первые результаты отечественного исследования по оценке эффективности ДКВ CaTeVac в сочетании с химиотерапией у больных диффузными глиомами.

Цель исследования — оценить эффективность и безопасность комбинации иммунотерапии ДКВ CaTeVac и стандартных методов системного лекарственного лечения диффузных глиом взрослых.

Материалы и методы

В научном отделе онкоиммунологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России в исследовании участвовали 83 пациента. Критериями включения также являлись:

- соматический статус ECOG 0–2;
- гистологически и молекулярно-генетически подтвержденный диагнозом диффузной глиомы grade 3–4: астроцитомы с мутацией в генах IDH grade 3, астроцитомы с мутацией в генах IDH grade 4, — олигодендроглиомы с мутацией в генах IDH и ко-делецией 1p/19q, глиобластомы без мутаций в генах IDH;
- больные, нуждающиеся в проведении системной противоопухолевой лекарственной терапии (темозолomid 150–200 мг/м² внутрь в 1–5й дни, цикл — 28 дней, 6–12 циклов, или темозолоmid 150–200 мг/м² + бевацизумаб 5 мг/кг в/в в 1-й и 15-й дни, цикл — 28 дней, или иринотекан 125–200 мг/м + бевацизумаб 5 мг/кг в/в в 1-й и 15-й дни в/в в 1-й и 15-й дни, цикл — 28 дней, или ломустин 90 мг/м² внутрь

в 1-й день + бевацизумаб 5 мг/кг в/в в 1-й, 15-й и 29-й дни, или бевацизумаб 5 мг/кг в/в в 1-й и 15-й дни, цикл — 28 дней) по решению онкологического консилиума;

- наличие подписанного информированного согласия;
- согласие субъекта с сохраненным детородным потенциалом на протяжении исследования с момента подписания формы информированного согласия использовать надежные методы контрацепции;
- адекватная функция внутренних органов по результатам следующих лабораторных тестов, выполненных в течение 10 дней до начала терапии исследуемым препаратом: абсолютное количество нейтрофилов $\geq 1,5 \times 10^9/\text{л}$, тромбоциты $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$, гемоглобин $\geq 100 \text{ г/л}$, креатинин $\leq 1,5 \times$ верхнюю границу референсных значений (ВГН) или рассчитанный клиренс креатинина $\geq 50 \text{ мл/мин}$, общий билирубин $\leq 1,5 \times$ ВГН ($\leq 3 \times$ ВГН для пациентов с документально подтвержденным синдромом Жильбера), АСТ и АЛТ $\leq 3 \times$ ВГН.

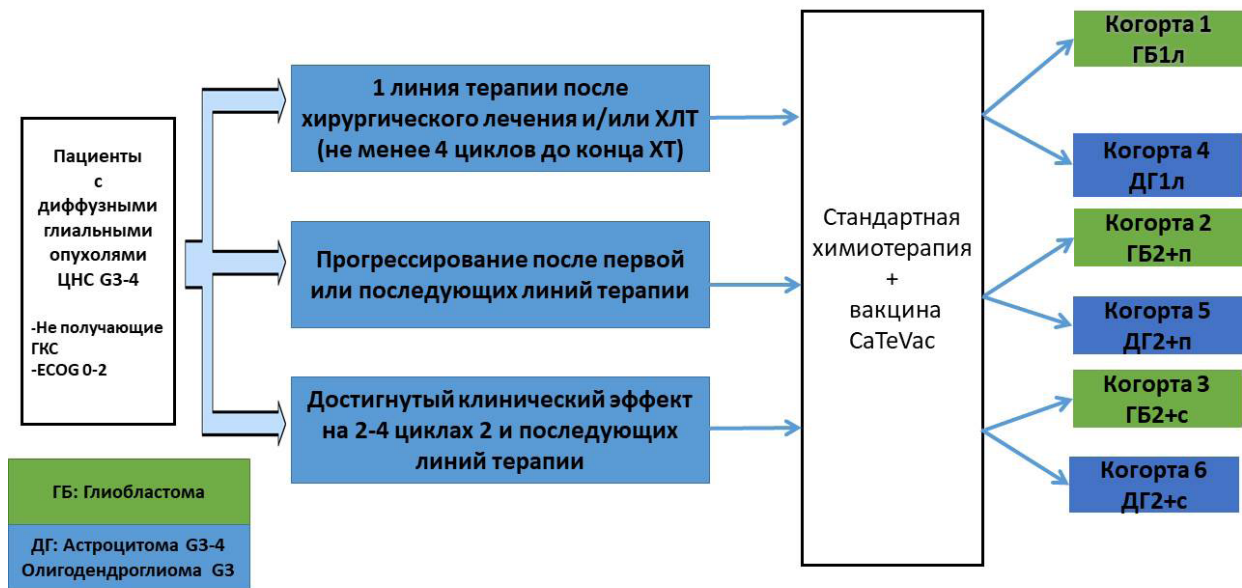


Рис. 1. Дизайн исследования DENDRON-02 GB1l — пациенты с глиобластомой IDH немутированной, получающие первую линию терапии после хирургического лечения и химиолучевой терапии в сочетании с темозолоmidом, DG 1l — пациенты с астроцитомой с мутацией в генах IDH grade 3; — астроцитомой с мутацией в генах IDH grade 4, — олигодендроглиомой с мутацией в генах IDH и ко-делецией 1p/19q, получающие первую линию терапии после хирургического лечения и химиолучевой терапии в сочетании с темозолоmidом, GB2+p — пациенты с глиобластомой IDH немутированной, получающие вторую и последующую линии терапии после прогрессирования заболевания, DG2+p — пациенты с астроцитомой с мутацией в генах IDH grade 3; — астроцитомой с мутацией в генах IDH grade 4, — олигодендроглиомой с мутацией в генах IDH и ко-делецией 1p/19q, получающие вторую и последующую линии терапии после прогрессирования заболевания, GB2+c — пациенты с глиобластомой IDH не мутированной, получающую вторую и последующую линии терапии с достигнутым клиническим эффектом на фоне не менее двух циклов терапии, DG2+c — пациенты с астроцитомой с мутацией в генах IDH grade 3; — астроцитомой с мутацией в генах IDH grade 4, — олигодендроглиомой с мутацией в генах IDH и ко-делецией 1p/19q, получающие вторую и последующую линии терапии с достигнутым клиническим эффектом на фоне не менее двух циклов терапии

Fig. 1. Study design of the DENDRON-02 trial cohort definitions: GB1l: Patients with IDH-wildtype glioblastoma receiving first-line therapy after surgery, chemoradiotherapy with temozolomide. DG1l: Patients with IDH-mutant diffuse gliomas (astrocytoma grade 3/4, oligodendroglioma with 1p/19q co-deletion) receiving first-line therapy after surgery, chemoradiotherapy with temozolomide.

GB2+p: Patients with IDH-wildtype glioblastoma receiving 2nd or subsequent lines of therapy after disease progression.

DG2+p: Patients with IDH-mutant diffuse gliomas (astrocytoma grade 3/4, oligodendroglioma with 1p/19q co-deletion) receiving 2nd or subsequent lines of therapy after disease progression.

GB2+c: Patients with IDH-wildtype glioblastoma receiving 2nd or subsequent lines of therapy with clinical response after ≥ 2 cycles.

DG2+c: Patients with IDH-mutant diffuse gliomas (astrocytoma grade 3/4, oligodendroglioma with 1p/19q co-deletion) receiving 2nd or subsequent lines of therapy with clinical response after ≥ 2 cycles

Критериями невключения являлись:

- беременность;
- лица, находящиеся в местах лишения свободы; пациенты, принимающие системные глюкокортикоиды;
- неспособность соблюдать процедуры исследования;
- необходимость проведения противоопухолевого лечения с использованием лекарственных средств или локальных методов лечения в режимах, не соответствующих указанным в критериях включения (исключение: стереотаксическая лучевая терапия или хирургическое вмешательство при возможности их проведения при рецидиве допустимы).
- наличие острого инфекционного процесса в течение двух недель до включения в исследование;
- субъекты, принимающие участие в другом интервенционном исследовании;
- любое состояние, которое, по мнению исследователя, может препятствовать соблюдению процедур исследования или существенно повышать риски, связанные с участием пациента в исследовании.

Дизайн исследования DENDRON-02 представлен на рис. 1. Исследование является когортным исследованием Па фазы, в котором сравнение между группами исследования не предусматривалось. Предполагалось сопоставление результатов исследования с данными реальной клинической практики, полученными в том же самом центре в рамках наблюдательного исследования REGATA [26].

Исследуемая гипотеза предполагала, что добавление CaTeVac к стандартным методам системного лекарственного лечения глиальных опухолей ЦНС увеличивает эффективность лечения пациентов.

Для расчета необходимой мощности исследования был использован двухэтапный подход Флеминга (Fleming, 1982).

В настоящее время в исследовании принимает участие 83 человека, из них показатели выживаемости проанализированы у 45 человек из когорт ГБ1л и ГБ2+с, получающих вакцину CaTeVac в сочетании со стандартными режимами системного лекарственного противоопухолевого лечения. Когорта ГБ1л включает пациентов старше 18 лет с подтвержденной глиобластомой, получающих первичное системное лекарственное противоопухолевое лечение после хирургического вмешательства и химиолучевой терапии. Когорта ГБ2+с — это пациенты с подтвержденной глиобластомой, находящиеся на второй и последующих линиях лечения одним из следующих режимов: темозоломид/иринотекан + бевацизумаб/бевацизумаб/ломустин + бевацизумаб,

с достигнутым клиническим эффектом на фоне менее двух циклов лекарственной терапии. Пациенты, включенные в данные когорты, преодолели предустановленный порог эффективности терапии, что позволило завершить туда набор и представить первые результаты исследования в публикации.

Характеристика пациентов из завершенных когорт с глиобластомой представлена в табл. 1.

Иммунотерапия вакциной CaTeVac проводится внутривожно в дозе 5–20 млн клеток, с интервалом от двух до шести недель. В первые два месяца лечение проводится один раз в две недели (четыре инфузии) с последующей первой оценкой эффективности терапии. Далее в первый год лечения проведение иммунотерапии проводится один раз в месяц с оценкой эффекта каждые три месяца, во второй год терапии — один раз в три месяца, на третий год — раз в шесть месяцев с оценкой эффекта каждые три месяца. Режим применения вакцины изменялся в соответствии с использованным режимом химиотерапии. Режимы сочетания стандартного лечения и вакцины CaTeVac представлены на рис. 2.

Статистическая обработка данных

Первичными конечными точками в исследовании были статические показатели шестимесячной ВВП. Вторичными конечными точками выбраны ОВ и безопасность комбинации иммунотерапии CaTeVac (определяемая по частоте и тяжести нежелательных явлений (НЯ) при ее применении в сочетании со стандартными методами системного лекарственного лечения диффузных глиом взрослых в изучаемых группах больных).

Нулевая гипотеза о том, что истинная частота ответов равна $[p_0]$, проверялась на соответствие односторонней альтернативе. На первом этапе предполагалась оценка $[n_1]$ пациентов. Если у этих $[n_1]$ пациентов будет $[a_1]$ или меньше ответов, исследование будет прекращено из-за неэффективности. Если у $[n_1]$ пациентов будет $[b_1]$ или более ответов, исследование остановят из-за доказанной эффективности, а нулевую гипотезу отклонят. В противном случае будет подсчитано количество $[n-n_1]$ дополнительных пациентов в общей сложности $[n]$. Нулевая гипотеза будет отклонена, если у $[n]$ пациентов будет наблюдаться $[b_2]$ или более ответов. Данный дизайн исследования позволяет получить частоту ошибок первого типа $[\alpha]$ и оценить мощность исследования $[1-\beta]$, когда истинная частота ответов равна $[p_1]$.

Согласно двухэтапному дизайну Флеминга, расчет необходимого количества пациентов был проведен для двух когорт. Для ГБ1л общее

Таблица 1. Характеристика больных

| Характеристика | Когорта | | Всего |
|--|------------------------|---------------------------|-------------------------|
| | ГБ1л | ГБП2+с | |
| Количество больных (N =) | 23 | 22 | 45 |
| Возраст (средний, ДИ) | 56,7 ± 8,8 (52,1–62,2) | 48,73 ± 11.9 (43,4–54,01) | 52,8 ± 10.4 (43,4–62,2) |
| Линия терапии n (%) | | | |
| 1 | 23 (100) | 0 | 23 |
| 2 | 0 | 16 (72,7) | 16 (72,7) |
| 3 | 0 | 4 (18,1) | 4 (18,1) |
| >3 | 0 | 2 (9) | 2 (9) |
| Схема химиотерапии, использованная вместе с CaTeVac n(%) | | | |
| Темозоломид | 23 (100) | 4 (18,1) | 27 |
| Темозоломид + бевацизумаб | 0 | 4 (18,1) | 4 (18,1) |
| Иринотекан + бевацизумаб | 0 | 6 (27,2) | 6 (27,2) |
| Бевацизумаб | 0 | 3 (13,6) | 3 (13,6) |
| Ломустин + бевацизумаб | 0 | 5 (22,7) | 5 (22,7) |

Table 1. Patient baseline characteristics

| Characteristics | Cohort | | Total |
|---|------------------------|---------------------------|-------------------------|
| | GBM1l | GBP2+s | |
| Number of patients (N =) | 23 | 22 | 45 |
| Age (mean, CI) | 56.7 ± 8.8 (52.1–62.2) | 48.73 ± 11.9 (43.4–54.01) | 52.8 ± 10.4 (43.4–62.2) |
| Therapy line, n (%) | | | |
| 1 | 23 (100) | 0 | 23 |
| 2 | 0 | 16 (72.7) | 16 (72.7) |
| 3 | 0 | 4 (18.1) | 4 (18.1) |
| > 3 | 0 | 2 (9) | 2 (9) |
| Chemotherapy regimen used with CaTeVac, n (%) | | | |
| Temozolomide | 23 (100) | 4 (18.1) | 27 |
| Temozolomide + Bevacizumab | 0 | 4 (18.1) | 4 (18.1) |
| Irinotecan + Bevacizumab | 0 | 6 (27.2) | 6 (27.2) |
| Bevacizumab | 0 | 3 (13.6) | 3 (13.6) |
| Lomustine + Bevacizumab | 0 | 5 (22.7) | 5 (22.7) |

Режим лечения в исследовании DENDRON-2

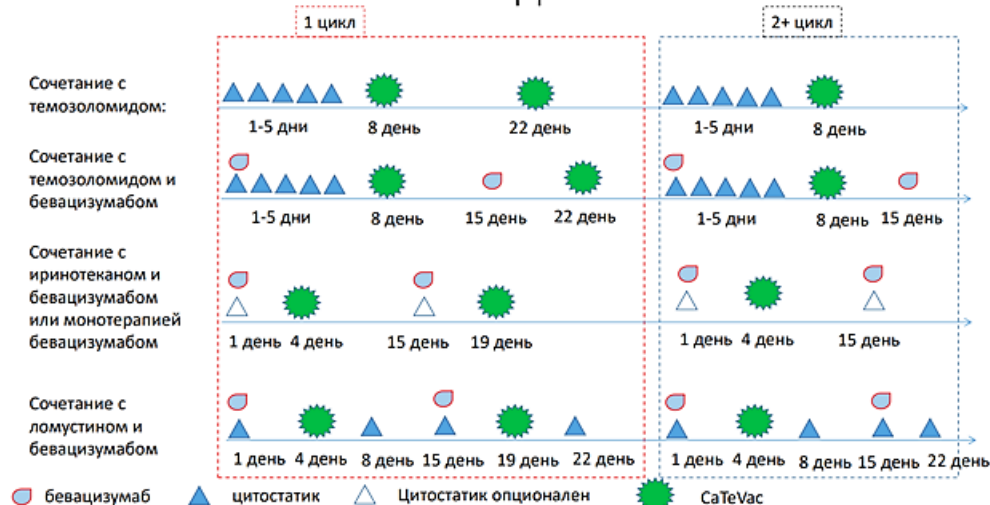


Рис. 2. Режим сочетания стандартного лечения и вакцины CaTeVac
 Fig. 2. A combined regimen of standard treatment and the CaTeVac vaccine

планируемое количество участников (n) составило 37 человек, из которых на первом этапе (n1) должно было быть набрано 21. На первом этапе правило остановки по неэффективности (a1) предполагало получение ≤ 12 ответов на лечение, а правило досрочного принятия альтернативной гипотезы (b1) — на уровне ≥ 18 ответов. На втором этапе, если бы по итогам исследования было зарегистрировано 24 или меньше ответов (a2), дальнейшее изучение препарата было бы признано нецелесообразным. Для отклонения нулевой гипотезы H0 (p0) и принятия альтернативной (p1) требовалось наблюдать 25 или более ответов (b2, где b2 = a2 + 1). Статистические параметры для данного дизайна были установлены на уровне α = 0,0487 и мощность 1-β = 0,8041. Для когорты ГБ2+с общее планируемое количество участников (n) составило 36 человек, с набором 27 пациентов на первом этапе (n1). Правила остановки на первом этапе были определены следующим образом: ≤ 8 ответов (a1) для досрочного прекращения по

неэффективности и ≥ 14 ответов (b1) для досрочного принятия альтернативной гипотезы. Критерии для второго этапа заключались в том, что ≤ 15 ответов (a2) указывали на неэффективность препарата, а ≥ 16 ответов (b2, где b2 = a2 + 1) позволяли отклонить нулевую гипотезу. Данный дизайн имел статистические параметры α = 0,0489 и мощность 1-β = 0,8003.

Для пациентов с впервые выявленной ГБ шестимесячная ВБП увеличится с 55 [3, 4] до 75 %; для пациентов с рецидивирующей ГБ показатели шестимесячной ВБП улучшатся с 40 % [27–31] до 60 %. Для пациентов с впервые выявленной ГБ шестимесячная ВБП составляет около 55 % (p0) (95 % ДИ, 48,1–59,6); мы предполагаем, что добавление вакцины CaTeVac увеличит показатели до 75 % (p1). Для статистического анализа использована система «SPSS — statistics 22.0». Статистический расчет проводился для каждой группы. После завершения набора пациентов группу и прошествии 6 мес выполнен анализ первичной и части вторичных конечных

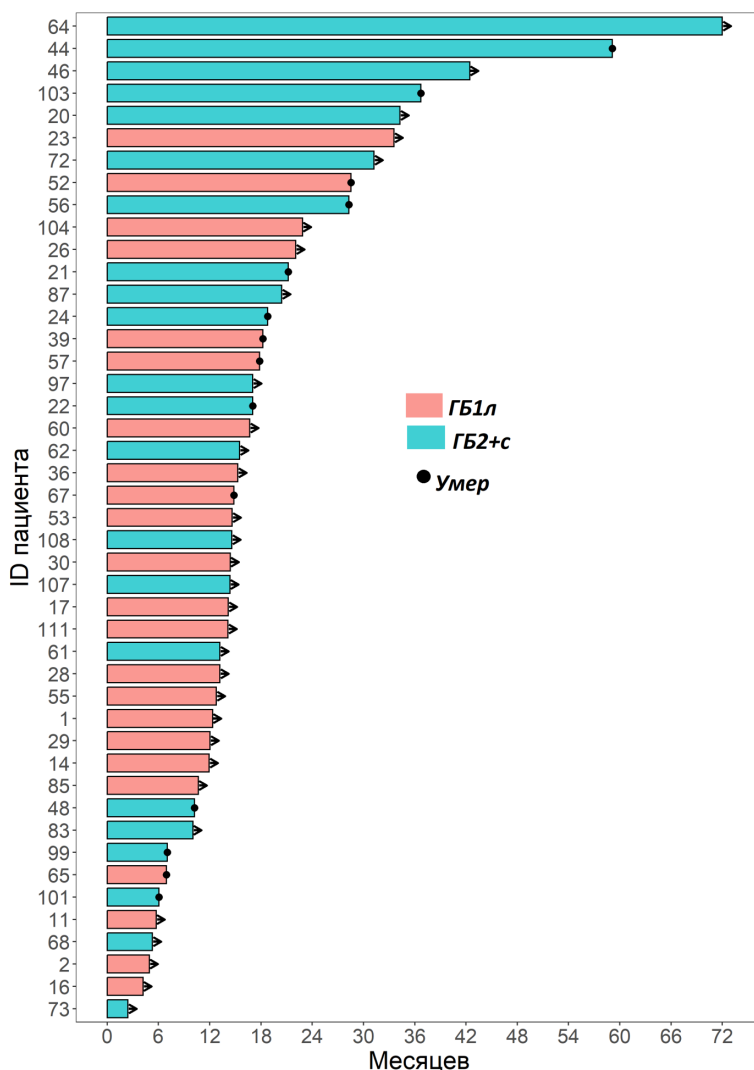


Рис. 3. Длительность ответа на лечение у пациентов ГБ1л и ГБ2+с
 Fig. 3. Duration of treatment response in the GBM1l and GBM2+s cohorts

точек в исследовании. Анализы выживаемости проводился с использованием подхода Каплана — Мейера. Систематизацию, статистический анализ и визуализацию данных проводили с помощью программ статистического пакета SPSS и языка программирования, R, Python v4.3.0.

Исходные и демографические характеристики, включая возраст, пол, предшествующее лечение, обобщены с использованием описательной статистики.

Данные по безопасности анализировались в аспекте развития нежелательных явлений в соответствии с шкалой СТС АЕ v5. Нежелательные явления (НЯ) обобщены путем представления количества и процента пациентов, у которых они развились, пациентов с НЯ по

каждой системе органов, а также пациентов с каждым отдельным НЯ. Любая другая собранная информация (степень тяжести НЯ или его связь с исследуемым протоколом) также была перечислена соответствующим образом.

Результаты

Продолжается набор в исследование DENDRON-2, однако в некоторых когортах (ГБ1л, ГБ2+с) был преодолен predeterminedный дизайном исследования порог эффективности лечения. Данная публикация будет фокусироваться именно на этих группах пациентов. Эффективность терапии включенных в две группы пациентов представлена на рис. 3.

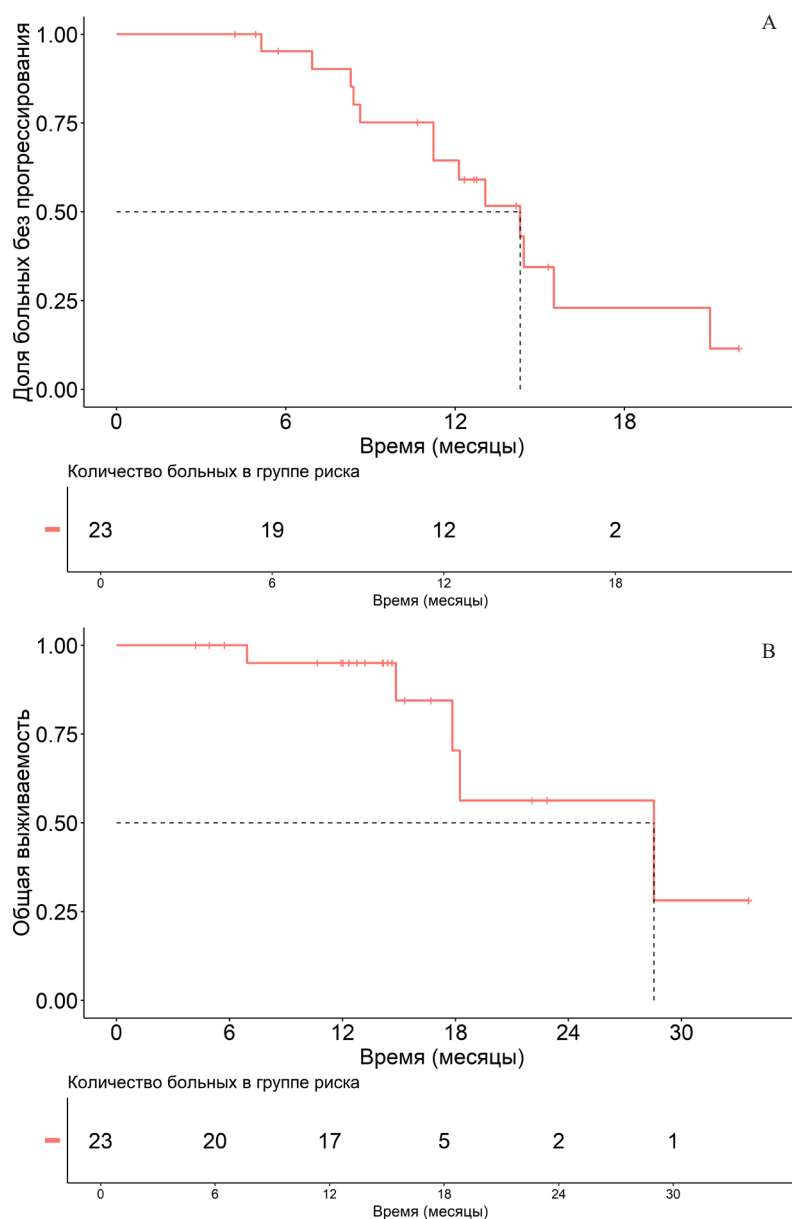


Рис. 4. Эффективность стандартной химиотерапии в сочетании с CaTeVac у пациентов с впервые выявленной ГБ. Оценка ВВП (А) и ОБ (В) по методу Каплана — Мейера

Fig. 4. Efficacy of standard chemotherapy combined with CaTeVac in newly diagnosed GBM patients: Kaplan — Meier estimates of PFS (A) and OS (B)

Обращает на себя внимание наличие длительно живущих пациентов с ГБ, получающих две и более линий лекарственной противоопухолевой терапии.

В когорте ГБ1л показатель шестимесячной ВБП составил 100 % (рис. 4). У всех 23 включенных пациентов достигнута шестимесячная ВБП, что превышает заранее установленный порог эффективности, предусмотренный дизайном исследования. В связи с доказанной эффективностью набор в эти когорты в рамках исследования DENDRON-02 был прекращен досрочно. Вторичные конечные точки: однолетняя ВБП — 64,4 %; медиана ВБП — 14,3 мес (95 %

ДИ 11,2 — не достигнута); медиана ОВ — 28,5 мес (95 % ДИ 17,7 — не достигнута).

В когорте 3 (ГБ2+с) у пациентов, получающих вакцину CaTeVac, шестимесячная ВБП составила 90 % (рис. 5), 18 пациентов прожили без прогрессирования шестимесячный рубеж; таким образом, набор в этой когорте также может быть завершён ввиду подтверждения эффективности метода согласно predeterminedу в дизайне исследования порогу эффективности лечения. Вторичные конечные точки: однолетняя ВБП — 65 %, медиана ВБП — 17,6 мес (95 % ДИ 12,7 — не достигнута), медиана ОВ — 36,7 мес (95 % ДИ 21,2 — не достигнута).

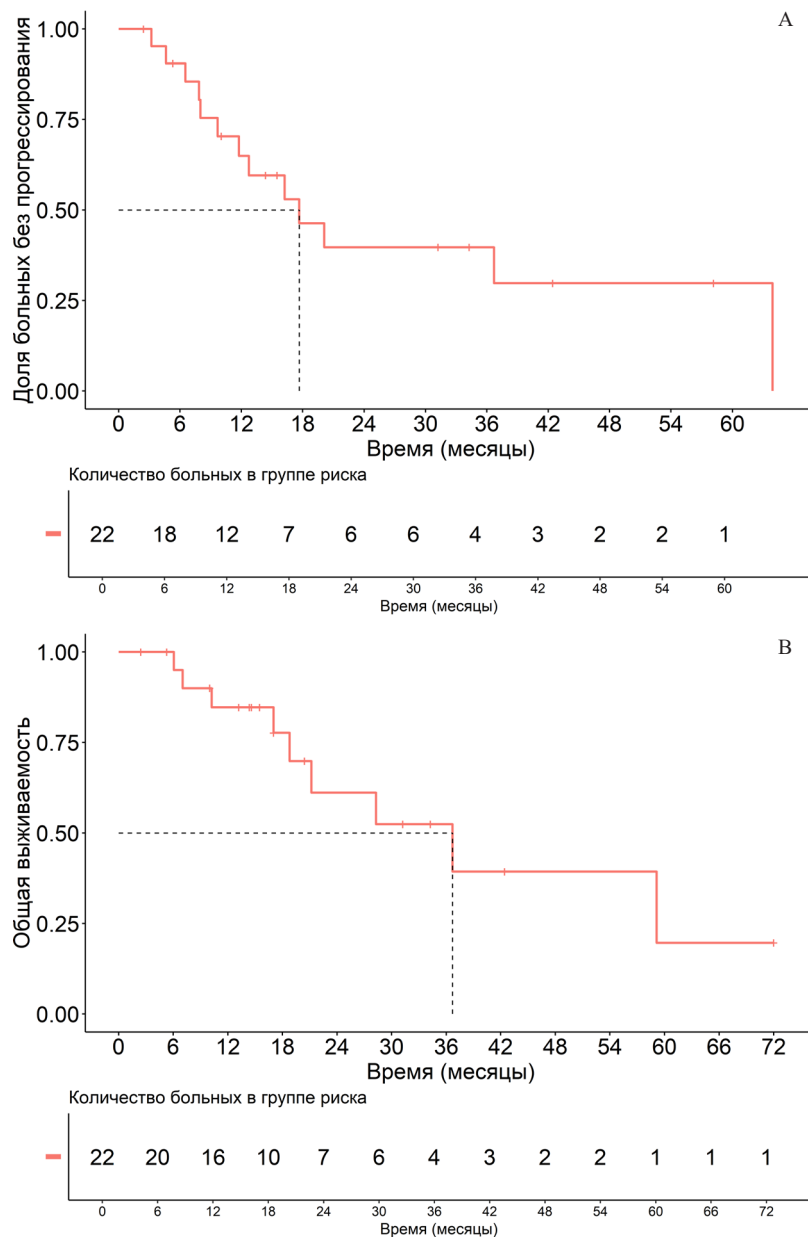


Рис. 5. Эффективность стандартной химиотерапии в сочетании с CaTeVac у пациентов с рецидивирующей ГБ. Оценка ВБП (А) и ОВ (В) по методу Каплана — Мейера

Fig. 5. Efficacy of standard chemotherapy combined with CaTeVac in recurrent GBM patients: Kaplan — Meier estimates of PFS (A) and OS (B)

Нежелательные явления

Анализ профиля безопасности выявил определенные различия между группами ГБ1л и ГБ2+с (табл. 2). В когорте ГБ2+с наблюдались тяжелые (≥ 3 -й степени) нежелательные явления, включая гемолитическую анемию 4-й степени (4,5 %), тромбоцитопению 4-й степени (4,5 %), гепатотоксичность 3-й степени (4,5 %) и артериальную гипертензию 3-й степени (4 %). Напротив, в группе ГБ1л преобладали легкие/умеренные реакции, наиболее значимо — гриппоподобный синдром (43 против 18 % в ГБ2+с, $p < 0,05$), представленный преимущественно 1–2

степенями тяжести. Слабость встречалась в 2,4 раза чаще в когорте ГБ2+с (31 против 13 %, $p < 0,05$), включая случаи 3-й степени. Гепатотоксичность и артериальная гипертензия в группе ГБ2+с не только регистрировались чаще (18 против 8 % и 22 против 8 % соответственно), но и протекали тяжелее (доля ≥ 3 -й степени — 25–33 % от всех случаев).

Обсуждение

Настоящее исследование демонстрирует предварительные, но многообещающие результаты применения ДКВ CaTeVac в комбинации со

Таблица 2. Характеристика нежелательных явлений у пациентов, получающих вакцину CaTeVac в сочетании со стандартной лекарственной терапией

| Осложнения n (%) | ГБ1л n = 23 (%) | | | | | ГБ2+с n = 22 (%) | | | | |
|--------------------------|-----------------|---------|---|---|----------|------------------|---------|---------|---------|---------|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | всего | 1 | 2 | 3 | 4 | всего |
| Степень (СТСАЕ v5.1) | | | | | | | | | | |
| Гемолитическая анемия | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (4) | 1 (4) |
| Гриппоподобный синдром | 7* (30) | 3* (13) | 0 | 0 | 10* (43) | 2 (9) | 2 (9) | 0 | 0 | 4 (18) |
| Зуд | 0 | 1 (4) | 0 | 0 | 1 (4) | 1 (4,5) | 1 (4,5) | 0 | 0 | 2 (9) |
| Лейкопения | 2 (8) | 2 (8) | 0 | 0 | 4 (17) | 2 (9) | 1 (4,5) | 0 | 0 | 3 (13) |
| Сыпь | 1 (4) | 0 | 0 | 0 | 1 (4) | 1 (4,5) | 0 | 0 | 0 | 1 (4,5) |
| Тромбоцитопения | 2 (8) | 2 (8) | 0 | 0 | 4 (17) | 1 (4,5) | 1 (4,5) | 0 | 1 (4,5) | 3 (13) |
| Гепатотоксичность | 1 (4) | 1 (4) | 0 | 0 | 2 (8) | 1 (4,5) | 2 (9) | 1 (4,5) | 0 | 4 (18) |
| Артериальная гипертензия | 1 (4) | 1 (4) | 0 | 0 | 2 (8) | 2 (9) | 2 (9) | 1 (4) | 0 | 5 (22) |
| Слабость | 1* (4) | 2* (8) | 0 | 0 | 3* (13) | 3 (13) | 2 (9) | 2 (9) | 0 | 7 (31) |

* Статистически значимые различия в когорте ГБ1л по сравнению с когортой ГБ2+с, $p < 0,05$.

Table 2. Adverse events in patients receiving CaTeVac vaccine combined with standard drug therapy

| Adverse Events n (%) | GBM1l n = 23 (%) | | | | | GBM1l n = 22 (%) | | | | |
|----------------------|------------------|---------|---|---|----------|------------------|---------|---------|---------|---------|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | total | 1 | 2 | 3 | 4 | total |
| Grade (CTCAE v5.1) | | | | | | | | | | |
| Hemolytic Anemia | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (4) | 1 (4) |
| Flu-Like Syndrome | 7* (30) | 3* (13) | 0 | 0 | 10* (43) | 2 (9) | 2 (9) | 0 | 0 | 4 (18) |
| Pruritus | 0 | 1 (4) | 0 | 0 | 1 (4) | 1 (4,5) | 1 (4,5) | 0 | 0 | 2 (9) |
| Leukopenia | 2 (8) | 2 (8) | 0 | 0 | 4 (17) | 2 (9) | 1 (4,5) | 0 | 0 | 3 (13) |
| Rash | 1 (4) | 0 | 0 | 0 | 1 (4) | 1 (4,5) | 0 | 0 | 0 | 1 (4,5) |
| Thrombocytopenia | 2 (8) | 2 (8) | 0 | 0 | 4 (17) | 1 (4,5) | 1 (4,5) | 0 | 1 (4,5) | 3 (13) |
| Hepatotoxicity | 1 (4) | 1 (4) | 0 | 0 | 2 (8) | 1 (4,5) | 2 (9) | 1 (4,5) | 0 | 4 (18) |
| Hypertension | 1 (4) | 1 (4) | 0 | 0 | 2 (8) | 2 (9) | 2 (9) | 1 (4) | 0 | 5 (22) |
| Fatigue | 1* (4) | 2* (8) | 0 | 0 | 3* (13) | 3 (13) | 2 (9) | 2 (9) | 0 | 7 (31) |

* Statistically significant difference in the GBM1l cohort compared to the GBM2+s cohort, $p < 0.05$.

стандартной терапией у пациентов с первичной и рецидивирующей глиобластомой. Хотя доступные данные ограничены двумя когортами, полученные показатели эффективности превышают исторические контрольные значения и сопоставимые исследования с другими ДКВ. Так, в когорте ГБ1л наблюдался 100 %-ный показатель шестимесячной ВБП, что превышает опубликованные данные по другим ДКВ (66,7–92,3 %) [7, 12, 13, 16–19, 32]. Медиана ОВ составила 28,5 мес, что значительно превышает стандартные показатели (14–20 мес). Эти результаты позволили досрочно завершить набор в данную когорту в соответствии с дизайном Флеминга, подтверждая высокую эффективность комбинированного подхода.

В группе ГБ2+с также зафиксированы обнадеживающие результаты: шестимесячная ВБП — 90,5 % (по сравнению с ~30 % при стандартной терапии и до 77,2 % при использовании других ДКВ [27]); однолетняя ВБП — 65 % (при 13,6 % в аналогичных исследованиях); медиана ВБП — 17,7 мес, и медиана ОВ — 36,7, что значительно превышает исторические данные (3–9 и 14,6–17,0 мес при других ДКВ). Эти данные позволяют предположить, что СаТеVac может существенно улучшать исходы у пациентов с рецидивирующей ГБ, хотя для окончательных выводов требуется дальнейшее наблюдение.

Анализ НЯ показал, что применение СаТеVac не сопровождалось значительным увеличением частоты побочных эффектов по сравнению с другими ДКВ или стандартными методами терапии. Основная часть НЯ скорее были связаны с получаемой стандартной терапией. Новых сигналов по безопасности применения СаТеVac получено не было. В доступных исследованиях сообщалось о таких НЯ, как астения, головная боль, тошнота, неврологические и метаболические нарушения, однако в нашем исследовании подобные осложнения фиксировались реже. Это может быть связано с улучшением поддерживающей терапии и характеристиками самой вакцины. Единственным частым осложнением был гриппоподобный синдром (лихорадка, головная боль, астения), который требует более детальной классификации в будущих работах.

Настоящее исследование имеет ряд методологических и практических ограничений, которые необходимо учитывать при интерпретации данных. Основным недостатком нашей работы является нерандомизированный дизайн, что не позволяет полностью исключить влияние отбора пациентов. Например, в когорте ГБ1л шестимесячная ВБП составила 100 %, но без сравнения с группой, получавшей только стандартное химиолучевое лечение с последующей монокимиотерапией темозоломидом в соответствии с действующими кли-

ническими рекомендациями, нельзя однозначно утверждать, что такой высокий результат обусловлен именно добавлением СаТеVac. В исследованиях с рандомизацией (например, АСТ IV trial, NCT01480479) включение ДКВ не всегда приводило к значимому улучшению выживаемости, что подчеркивает важность контрольных групп для объективной оценки. Одним из ограничивающих факторов является малый размер выборки. Исследование проводилось в одном центре, а количество пациентов в когортах ограничено для надежных статистических выводов. В подобных работах (например, ICT-107 trial, где изучалась другая ДКВ) включали более 100 пациентов для достижения достаточной мощности. Перечисленные ограничения не отменяют потенциальной клинической значимости вакцины СаТеVac, но указывают на необходимость проведения рандомизированных многоцентровых исследований III фазы с тщательным дизайном, основой которого могут стать результаты представленной работы. Данные нашего исследования следует рассматривать как предварительные, но формирующие основу для дальнейших изысканий.

Заключение

Полученные данные о эффективности и безопасности вакцин превосходят существующие результаты изучения других лекарственных средств, опубликованные в литературе. Необходимо рандомизированное исследование для формирования выводов по оптимальному месту вакцин в лечении диффузных глиальных опухолей ЦНС, в частности глиобластомы. Результаты исследования могут быть использованы для определения целесообразности интенсификации стандартных режимов системного лекарственного противоопухолевого лечения опухолей ЦНС глиального ряда для улучшения показателей общей выживаемости, выживаемости без прогрессирования и для планирования проспективных рандомизированных исследований.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией данной статьи.

Conflict of interest

The authors declare no potential or apparent conflict of interest related to the publication of this article.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Funding

The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Все процедуры с вовлечением больных были проведены в соответствии с Хельсинкской декларацией по правам

человека в редакции 2013 г. Проведение данной работы одобрено этическим комитетом при ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, протокол № 02/21 от 27.02.2025. Все больные подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

This study was conducted in accordance with the ethical standards of the Declaration of Helsinki (2013). The study protocol was approved by the Ethics Committee of the N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology (Protocol No. 02/21, dated 27 February 2025). Written informed consent was obtained from all participants.

Участие авторов

Слугина Е.А. — разработка концепции и дизайна научной работы, сбор и анализ полученных данных, написание статьи;

Новик А.В. — обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных, ведение базы данных;

Нехаева Т.Л. — обсуждение полученных результатов, подготовка текста к публикации;

Ефремова Н.А. — сбор материала, участие в обсуждении и интерпретации результатов, редактирование статьи;

Гирдок Д.В. — анализ полученных данных, статистическая обработка и анализ полученных данных, ведение базы данных;

Балдуева И.А. — разработка концепции и дизайна научной работы, анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Authors' contributions

Slugina E.A.: Conceptualization, study design, data curation, manuscript drafting.

Novik A.V.: Literature review, data analysis, database management.

Nekhaeva T.L.: Results interpretation, manuscript finalization.

Efremova N.A.: Data collection, results interpretation, manuscript editing.

Girdyuk D.V.: Data analysis, statistical processing and analysis, database management.

Baldueva I.A.: Conceptualization, study design, critical review and intellectual contribution to the manuscript.

All authors approved the final version of the article before publication and agreed to be responsible for all aspects of the work, including appropriate examination and resolution of questions related to the accuracy or integrity of any part of the work.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Gilbert M.R., Wang M., Aldape K.D., et al. Dose-dense temozolomide for newly diagnosed glioblastoma: a randomized phase III clinical trial. *J Clin Oncol.* 2013; 31(32): 4085-4091.-DOI: <https://doi.org/10.1200/jco.2013.49.6968>.
- Tan A.C., Ashley D.M., López G.Y., et al. Management of glioblastoma: State of the art and future directions. *CA Cancer J Clin.* 2020; 70(4): 299-312.-DOI: <https://doi.org/10.3322/caac.21613>
- Stupp R., Hegi M.E., Mason W.P., et al. Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC tri-
- Stupp R., Mason W.P., Van den Bent M.J., et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med.* 2005; 352(10): 987-996.-DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa043330>.
- Strepkos D., Markouli M., Klonou A., et al. Insights in the immunobiology of glioblastoma. *Mol Med (Berl).* 2020; 98(1): 1-10.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s00109-019-01835-4>.
- Mishchenko T.A., Turubanova V.D., Gorshkova E.N., et al. Glioma: bridging the tumor microenvironment, patient immune profiles and novel personalized immunotherapy. *Front Immunol.* 2023; 14: 1299064.-DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1299064>.
- Liau L.M., Ashkan K., Brem S., et al. Association of autologous tumor lysate-loaded dendritic cell vaccination with extension of survival among patients with newly diagnosed and recurrent glioblastoma: A phase 3 prospective externally controlled cohort trial. *JAMA Oncol.* 2023; 9(1): 112-121.-DOI: <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2022.5370>.
- Jackson C.M., Choi J., Lim M. Mechanisms of immunotherapy resistance: lessons from glioblastoma. *Nat Immunol.* 2019; 20(9): 1100-1109.-DOI: <https://doi.org/10.1038/s41590-019-0433-y>.
- Taylor O.G., Brzozowski J.S., Skelding K.A. Glioblastoma multiforme: An overview of emerging therapeutic targets. *Front Oncol.* 2019; 9: 963.-DOI: <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.00963>.
- Cuoco J.A., Benko M.J., Busch C.M., et al. Vaccine-based immunotherapeutics for the treatment of glioblastoma: Advances, challenges, and future perspectives. *World Neurosurg.* 2018; 120: 302-315.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2018.08.202>.
- Zheng Y., Ma X., Feng S., et al. Dendritic cell vaccine of gliomas: challenges from bench to bed. *Front Immunol.* 2023; 14: 1259562.-DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1259562>.
- Kong Z., Wang Y., Ma W. Vaccination in the immunotherapy of glioblastoma. *Hum Vaccines Immunother.* 2018; 14(2): 255-268.-DOI: <https://doi.org/10.1080/21645515.2017.1388481>.
- Lv L., Huang J., Xi H., Zhou X. Efficacy and safety of dendritic cell vaccines for patients with glioblastoma: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Int Immunopharmacol.* 2020; 83: 106336.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.106336>.
- Liau L.M., Ashkan K., Tran D.D., et al. First results on survival from a large Phase 3 clinical trial of an autologous dendritic cell vaccine in newly diagnosed glioblastoma. *J Transl Med.* 2018; 16(1): 142.-DOI: <https://doi.org/10.1186/s12967-018-1507-6>.
- Jie X., Hua L., Jiang W., et al. Clinical application of a dendritic cell vaccine raised against heat-shocked glioblastoma. *Cell Biochem Biophys.* 2012; 62(1): 91-99.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s12013-011-9265-6>.
- Cho D.Y., Yang W.K., Lee H.C., et al. Adjuvant immunotherapy with whole-cell lysate dendritic cells vaccine for glioblastoma multiforme: a phase II clinical trial. *World Neurosurg.* 2012; 77(5-6): 736-744.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2011.08.020>.
- Buchroithner J., Erhart F., Pichler J., et al. Audencel immunotherapy based on dendritic cells has no effect on overall and progression-free survival in newly diagnosed glioblastoma: A phase II randomized trial. *Cancers.* 2018; 10(10).-DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers10100372>.

18. Buchroithner J., Pichler J., Marosi C., et al. Vascular endothelial growth factor targeted therapy may improve the effect of dendritic cell-based cancer immune therapy. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2014; 52(1): 76-77.-DOI: <https://doi.org/10.5414/cpxces13ea02>.
19. Wen P.Y., Reardon D.A., Armstrong T.S., et al. A randomized double-blind placebo-controlled phase II trial of dendritic cell vaccine ICT-107 in newly diagnosed patients with glioblastoma. *Clin Cancer Res.* 2019; 25(19): 5799-5807.-DOI: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-19-0261>.
20. Балдуева И.А., Нехаева Т.Л., Проценко С.А., et al. Дендритно-клеточные вакцины в иммунотерапии больных солидными опухолями: учебное пособие для врачей и обучающихся в системе высшего и дополнительного профессионального образования.: СПб.: НМИЦ онкологии им. Н.Н.Петрова. 2020.-URL: <https://www.niioncologii.ru/science/oncoimmunology/dendritnokletochnye-vakciny-v-immunoterapii-bolnyh-solidnymi-opuholyami.pdf>. [Baldueva I.A., Nehaeva T.L., Protsenko S.A., et al. Dendritic-cell vaccines in immunotherapy of patients with solid tumors: a manual for doctors and students in the system of higher and postgraduate education. St Petersburg: N.N. Petrov NMRC of Oncology. 2020.-URL: <https://www.niioncologii.ru/science/oncoimmunology/dendritnokletochnye-vakciny-v-immunoterapii-bolnyh-solidnymi-opuholyami.pdf> (In Rus)].
21. Балдуева И.А. Новик А.В., Нехаева Т. Л., et al. Успехи и перспективы клеточной иммунотерапии метастатической меланомы. *Злокачественные опухоли.* 2015; 4(2): 16–19.-URL: <https://www.malignanttumors.org/jour/article/view/162/172>. [Baldueva I.A. Novik A.V., Nekhaeva T. L. Successes and prospects of cell-based immunotherapy of metastatic melanoma malignant tumors. *Malignant Tumors.* 2015; 4(2): 16–19.-URL: <https://www.malignanttumors.org/jour/article/view/162/172> (In Rus)].
22. Данилова А.Б., Новик А.В., Нехаева Т.Л., Балдуева И.А. Роль факторов иммуносупрессии в прогнозе эффективности клеточной иммунотерапии у пациентов с солидными опухолями. *Эффективная фармакотерапия.* 2022; 18(17): 8-17.-DOI: <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2022-18-17-8-17>. [Danilova A.B., Novik A.V., Nekhaeva T.L., Baldueva I.A. The role of immunosuppressive factors in the prognosis of cellular therapy efficacy in patients with solid tumors. *Effective Pharmacotherapy.* 2022; 18(17): 8-17.-DOI: <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2022-18-17-8-17> (in Rus)].
23. Нехаева Т.Л., Ласьков И.Д., Федорос Е.И., et al. Разработка протокола получения гомологичного клеточного продукта животного происхождения, предназначенного для доклинических исследований противоопухолевой вакцины «CaTeVac». *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* 2023; 176(12): 785-790.-DOI: <https://doi.org/10.47056/0365-9615-2023-176-12-785-790>. [Nekhaeva T.L., Las'kov I.D., Fedoros E.I., et al. Development of a protocol for obtaining a homologous animal-based cellular product intended for preclinical studies of the anti-tumor vaccine "CaTeVac". *Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* 2023; 176(12): 785-790.-DOI: <https://doi.org/10.47056/0365-9615-2023-176-12-785-790> (In Rus)].
24. Нехаева Т.Л., Ласьков И.Д., Федорос Е.И., и др. Апробация гомологичной модели противоопухолевой вакцины «CaTeVac» на основе зрелых дендритных клеток мыши для изучения биораспределения клеточного продукта. *Клеточные технологии в биологии и медицине.* 2024; (2): 121-126.-DOI: <https://doi.org/10.47056/1814-3490-2024-2-121-126>. [Nekhaeva T.L., Las'kov I.D., Fedoros E.I., et al. Testing of a homologous model of the anti-tumor vaccine "CaTeVac" based on mouse mature dendritic cells to study the biodistribution of the cellular product. *Cellular Technology in Biology and Medicine.* 2024; (2): 121-126.-DOI: <https://doi.org/10.47056/1814-3490-2024-2-121-126> (in Rus)].
25. Новик А.В., Нехаева Т.Л., Латипова Д.Х., et al. Оценка параметров иммунного статуса в качестве факторов прогнозирования эффективности терапии в контексте механизмов развития противоопухолевого иммунного ответа. *Эффективная фармакотерапия.* 2023; 19(16): 48-56.-DOI: <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2023-19-16-48-56>. [Novik A.V., Nekhaeva T.L., Latipova D.Kh., et al. Assessment of immune status parameters as factors for predicting therapy efficacy in the context of antitumor immune response development mechanisms. *Effective Pharmacotherapy.* 2023; 19(16): 48-56.-DOI: <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2023-19-16-48-56> (In Rus)].
26. 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).
27. Friedman H.S., Prados M.D., Wen P.Y., et al. Bevacizumab alone and in combination with irinotecan in recurrent glioblastoma. *J Clin Oncol.* 2009; 27(28): 4733-4740.-DOI: <https://doi.org/10.1200/jco.2008.19.8721>.
28. Taal W., Oosterkamp H.M., Walenkamp A.M., et al. Single-agent bevacizumab or lomustine versus a combination of bevacizumab plus lomustine in patients with recurrent glioblastoma (BELOB trial): a randomised controlled phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2014; 15(9): 943-953.-DOI: [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(14\)70314-6](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(14)70314-6).
29. Vredenburg J.J., Desjardins A., Herndon J.E., et al. Phase II trial of bevacizumab and irinotecan in recurrent malignant glioma. *Clin Cancer Res.* 2007; 13(4): 1253-1259.-DOI: [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(14\)70314-6](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(14)70314-6).
30. Насхлеташвили Д.Р., Бычков М.Б., Бекашев А.Х., et al. Бевацизумаб в сочетании с иринотеканом в лечении рецидивов глиобластом. *Опухоли головы и шеи.* 2012; (3).-URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/bevatsizumab-v-sochetanii-s-irinotekanom-v-lechenii-retsdivov-glioblastom>. [Naskhletashvili D.R., Bychkov M.B., Bekyashev A.Kh., et al. Bevacizumab in combination with irinotecan in the treatment of glioblastoma relapses. *Head and Neck Tumors.* 2012 (3).-URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/bevatsizumab-v-sochetanii-s-irinotekanom-v-lechenii-retsdivov-glioblastom> (In Rus)].
31. Сарычева М.М., Ванежин А.В., Кузнецова А.И. Сравнительный анализ эффективности темозоломида и комбинации бевацизумаба с иринотеканом в лечении прогрессирования первичных высокозлокачественных глиом головного мозга. Собственный опыт. *Вестник РНЦП.* 2023; (2).-URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/sravnitelnyy-analiz-effektivnosti-temozomida-i-kombinatsii-bevatsizumaba-s-irinotekanom-v-lechenii-progressirovaniya-pervichnyh>. [Sarycheva M.M., Vanezhin A.V., Kuznetsova A.I. Comparative analysis of the effectiveness of temozolomide and the combination of bevacizumab with irinotecan in the treatment of progression of primary highly malignant gliomas of the brain. Own experience. *Bulletin of the Russian Scientific Center of Roentgenoradiology.* 2023; (2).-URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/sravnitelnyy-analiz-effektivnosti-temozomida-i-kombinatsii-bev>

atsizumaba-s-irinotekanom-v-lechenii-progressirovaniya-pervichnyh (In Rus)].

32. Yao Y., Luo F., Tang C., et al. Molecular subgroups and B7-H4 expression levels predict responses to dendritic cell vaccines in glioblastoma: an exploratory randomized phase II clinical trial. *Cancer Immunol Immunother: CII*. 2018;

67(11): 1777-1788. <https://doi.org/10.1007/s00262-018-2232-y>.

Поступила в редакцию / Received / 29.09.2025
Прошла рецензирование / Reviewed / 14.11.2025
Принята к печати / Accepted for publication / 18.12.2025

Сведения об авторах / Author Information / ORCID

Екатерина Андреевна Слугина / Ekaterina A. Slugina / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1626-082X>, SPIN: 2023-1598.

Алексей Викторович Новик / Aleksei V. Novik / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2430-4709>, SPIN: 4549-7885.

Татьяна Леонидовна Нехаева / Tatyana L. Nekhaeva / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7826-4861>, SPIN: 5366-8969.

Наталья Александровна Ефремова / Natalya A. Efremova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3533-2721>, SPIN: 7352-9350.

Дмитрий Викторович Гирдюк / Dmitry V. Girduyk / ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4679-7281>, SPIN: 5974-1672.

Ирина Александровна Балдуева / Irina A. Baldueva / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7472-4613>, SPIN: 7512-8789.

