



С.А. Кулева<sup>1,2</sup>, К.М. Борокишинова<sup>1</sup>, И.А. Балдуева<sup>1</sup>, Т.Л. Нехаева<sup>1</sup>,  
 А.С. Артемьева<sup>1</sup>, Н.А. Ефремова<sup>1</sup>, Н.В. Емельянова<sup>1</sup>, А.В. Новик<sup>1,2</sup>,  
 С.Н. Новиков<sup>1,2</sup>, М.М. Гиришвич<sup>1</sup>, Е.М. Сенчуров<sup>1</sup>, Э.Д. Гумбатова<sup>1</sup>, Р.И. Хабарова<sup>1</sup>,  
 Е.А. Михайлова<sup>1</sup>, Ю.К. Семенова<sup>2</sup>, Г.А. Сахаутдинов<sup>1,2</sup>

## Опыт использования мультитаргетной противоопухолевой вакцины у ребенка с диффузной срединной глиомой головного мозга с альтерацией в гене *H3 K27*

<sup>1</sup>ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург  
<sup>2</sup>ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России, Санкт-Петербург

Диффузная глиома высокой степени злокачественности (high-grade глиома) — наиболее часто встречающаяся высокозлокачественная первичная опухоль головного мозга с крайне агрессивным течением и неблагоприятным прогнозом.

В статье описывается клинический случай 10-летнего ребенка с диффузной срединной глиомой головного мозга с альтерацией в гене *H3 K27*, которому после стандартного химиолучевого лечения в качестве поддерживающей терапии создан дендритноклеточный вакцинный препарат на основе иммуногенных раковотестикулярных и GD2 антигенов [(СТА+ (cancer-testis antigen) GD2+ (ganglioside)] вакцина). Опухолевый лизат был представлен глиобластомной клеточной культурой с экспрессией GD2 96 %. В качестве ростовых и дифференцировочных факторов дендритных клеток, полученных из моноцитов периферической крови, были ГМ-КСФ (гранулоцитарно-макрофагальный колоние-стимулирующий фактор), ИЛ4 (интерлейкин 4) и ФНО $\alpha$  (фактор некроза опухоли  $\alpha$ ).

Мультитаргетная иммунотерапия СТА+GD2+ аутологичной ДК-вакциной априори решает эволюционную проблему фенотипической гетерогенности и обладает большей клинической и иммунологической эффективностью в отношении high-grade глиом с их постепенным иммуноредуктированием.

**Ключевые слова:** дети; диффузная срединная глиома с альтерацией в гене *H3 K27*; дендритноклеточная вакцина

Для цитирования: Кулева С.А., Борокишинова К.М., Балдуева И.А., Нехаева Т.Л., Артемьева А.С., Ефремова Н.А., Емельянова Н.В., Новик А.В., Новиков С.Н., Гиришвич М.М., Сенчуров Е.М., Гумбатова Э.Д., Хабарова Р.И., Михайлова Е.А., Семенова Ю.К., Сахаутдинов Г.А. Опыт использования мультитаргетной противоопухолевой вакцины у ребенка с диффузной срединной глиомой головного мозга с альтерацией в гене *H3 K27*. Вопросы онкологии. 2023;69(3):555–564. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-3-555-564

титаргетной противоопухолевой вакцины у ребенка с диффузной срединной глиомой головного мозга с альтерацией в гене *H3 K27*. Вопросы онкологии. 2023;69(3):555–564. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-3-555-564

### Введение

Диффузная глиома высокой степени злокачественности (high-grade глиома) — наиболее часто встречающаяся высоко злокачественная первичная опухоль головного мозга с астроцитарной дифференцировкой [1]. Это крайне агрессивная опухоль центральной нервной системы (ЦНС).

В настоящее время стандартом лечения глиомы высокой степени злокачественности остается максимальная хирургическая резекция с последующей комбинацией лучевой терапии и химиотерапии алкилирующими агентами [2]. Несмотря на интенсивность такой программы, показатели выживаемости при этом заболевании остаются крайне низкими и не превышают 8–10 мес., особенно это касается мутантных (*H3 K27M*-mutant) глиом. Мы представляем случай успешной терапии *H3 K27M*-мутированной глиомы с использованием иммунотерапии аутологичными опухолевыми клетками, нагруженными опухолевым лизатом, обогащенным раково-тестикулярными антигенами (СТА) и ганглиозидом GD2 (СТА+GD2+ вакцина).

Описание клинического случая. Пациент 10 лет. Диагноз «Диффузная срединная глиома головного мозга с альтерацией в гене *H3 K27*». Первые жалобы у ребенка связаны с появлением лихорадки (до фебрильных цифр), головной боли. В динамике отмечалось нарастание гипертензивного синдрома: усиление головной боли, появление рвоты в утренние часы. Ниже представлены МРТ головного мозга ребенка до лечения (рис. 1, А) и на фоне терапии (рис. 1, Б-В).

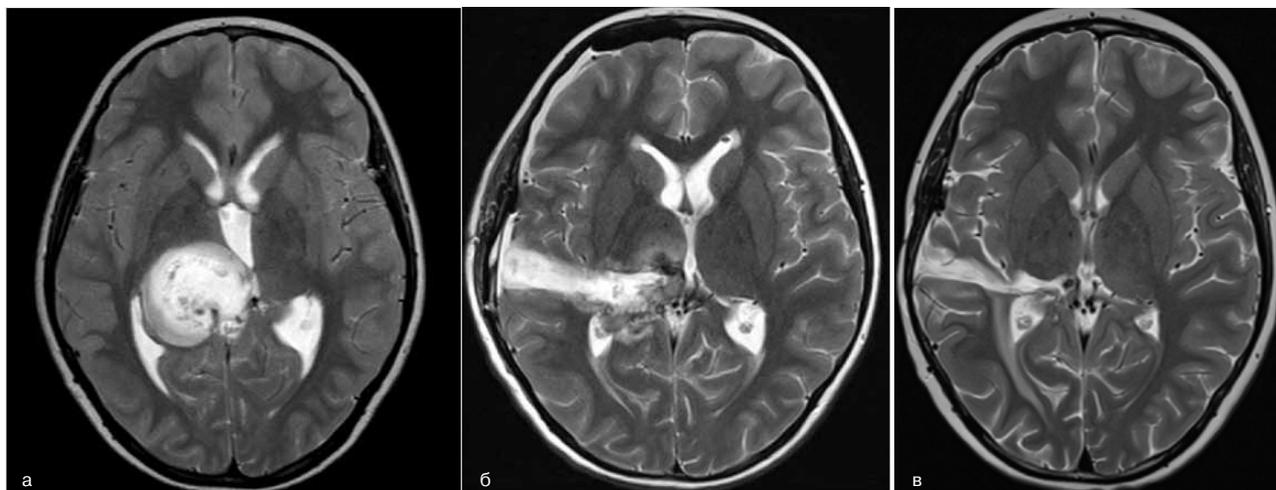


Рис. 1. МРТ головного мозга (А — до операции, Б, В — на фоне терапии)



Рис. 2. Гистологическое (А) и иммуногистохимическое исследование (Б и В). Окрашивание гематоксилином и эозином (А). Большая часть ядер опухолевых клеток в образцах положительна на H3 K27M (Б). MGMT (methyl guanine methyl transferase — метил-гуанин-метил-трансфераза) иммуногистохимия (В)

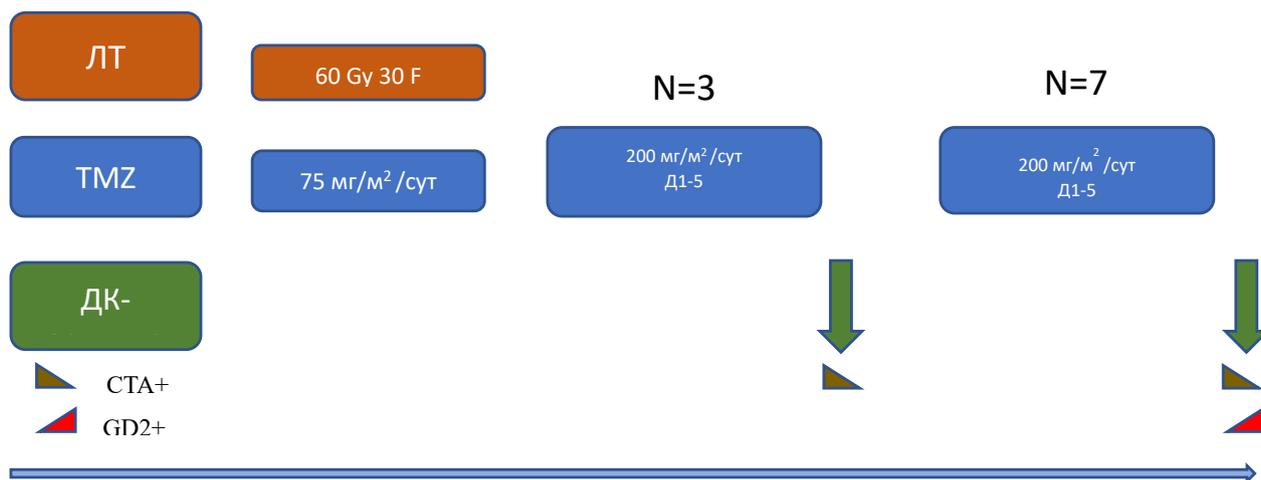


Рис. 3. Модифицированная программа терапии пациента с диффузной срединной глиальной опухолью головного мозга с мутацией в гене *H3K27*

Ребенок направлен в нейрохирургический стационар, где было выполнено оперативное вмешательство в объеме частичного удаления образования. Гистологическое заключение: глиома высокой степени злокачественности с альтерацией в гене *H3 K27* (рис. 2).

В раннем послеоперационном периоде на фоне изменений в базальных отделах правого полушария выявлена МР-картина участков накопления парамагнетика вдоль стенок послеоперационной полости, был более вероятен продолженный рост опухоли (рис. 1Б).

На консилиуме врачей определен план лечения, состоящий из локальной лучевой терапии (ЛТ) в суммарной очаговой дозе (СОД) 60 Гр с конкомитантным введением темозоломида (TMZ) в дозе 75 мг/м<sup>2</sup>/сут. Далее ребенку начата поддерживающая химиотерапия темозоломидом с интеграцией опции активной иммунотерапии на основе аутологичных компонентов крови с иммуногенными антигенами и иммунологическими адъювантами (рис. 3). В научном отделе онкоиммунологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова был создан дендритноклеточный вакцинный препарат на основе аутологичных дендритных клеток, нагруженных лизатом аллогенных клеточных линий, обогащенных иммуногенными СТА [3] и лизатом аутологичной культуры глиобластомы с экспрессией GD2 в 96 % опухолевых клеток. В качестве ростовых и дифференцировочных факторов дендритных клеток, полученных из моноцитов периферической крови, были ГМ-КСФ (гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор), ИЛ4 (интерлейкин 4) и ФНО $\alpha$  (фактор некроза опухоли  $\alpha$ ).

Темозоломид использовался как с противоопухолевой, так и с иммуномодулирующей целью перед введением вакцины для устранения иммуносупрессивных клеток. При первых 3 введениях для нагрузки применялся аллогенный опухолевый лизат, используемый для приготовления вакцины CaTeVac (СТА+) [3]. После получения достаточного объема опухолей при остальных 7 вакцинациях он был обогащен лизатом аутологичной GD2<sup>+</sup> культуры опухолевых клеток.

Оценка эффективности лечения проводилась с использованием системы оценки эффекта иммунотерапии у нейроонкологических больных (Immunotherapy Response Assessment in Neuro-Oncology — iRANO) [4], реакции гиперчувствительности замедленного типа через 24 и 48 ч после введения и оценки основных субпопуляций лимфоцитов в периферической крови. Оценка безопасности проводилась по критериям СТС АЕ v. 5.

В течение года химиоиммунотерапии у ребенка сохраняется стабилизация заболевания с тенденцией к уменьшению размеров единичного фокуса накопления парамагнетика в области сосудистого треугольника справа (рис. 1В).

На фоне применения комбинированного лечения у пациента отмечается нарастание реакции гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ) в месте введения вакцины с 10 до 80 мм, особенно реакция была выражена с введением в лечебную программу СТА+GD2<sup>+</sup> вакцины, что свидетельствует о наличии иммунного ответа на вакцинацию (рис. 4).

Нежелательных явлений после введения вакцины не было.

При анализе иммунологических параметров периферической крови (рис. 5) отмечена тенденция к увеличению абсолютного количества Т-лимфоцитов (CD3<sup>+</sup>CD19<sup>-</sup>) и NK-клеток (CD3<sup>-</sup>CD16<sup>+</sup>56<sup>+</sup>) в динамике. Наблюдались устойчивые тенденции к росту активированных HLA-DR<sup>+</sup> Т-хелперов (CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>) и цитотоксических Т-лимфоцитов (CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>) значительного



Рис. 4. ГЗТ через 24 ч после введения 1-й ДК-вакцины (А) и 4-й ДК-вакцины (Б)

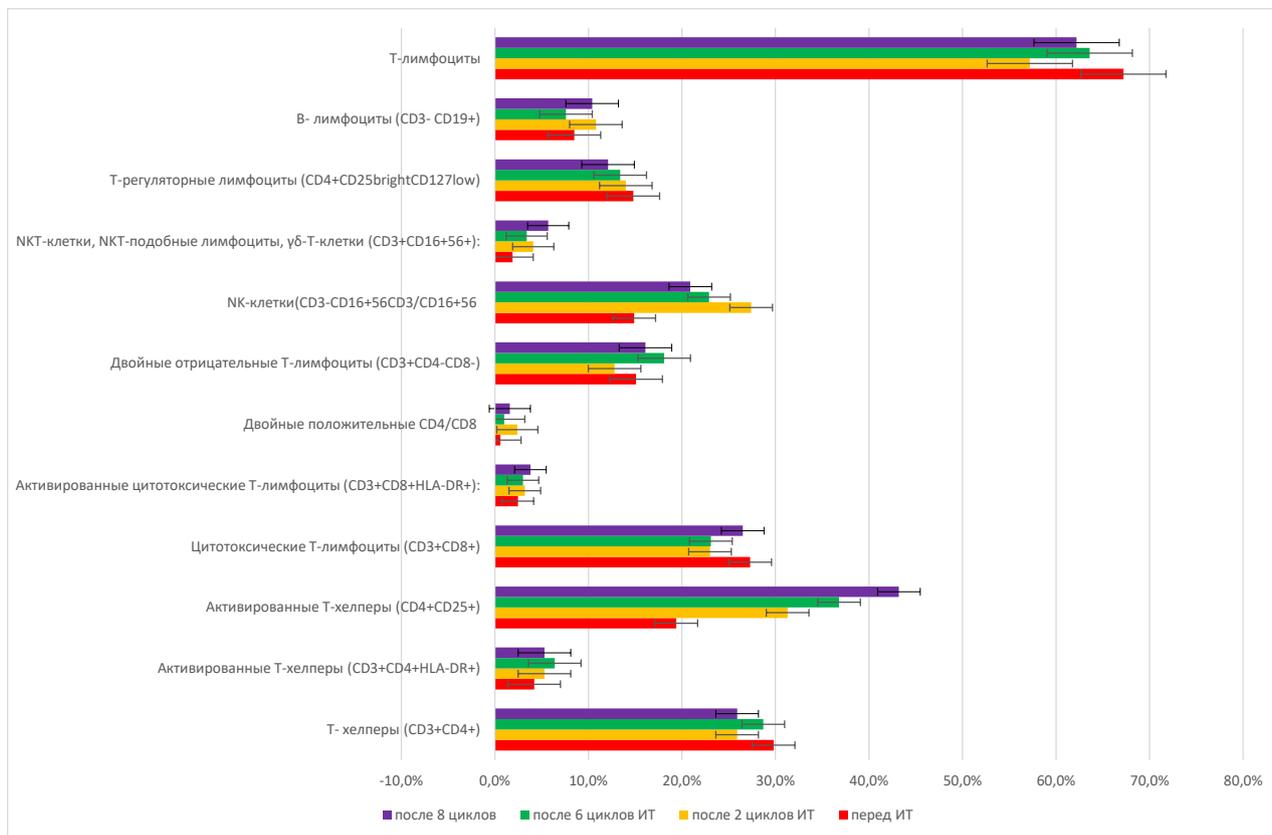


Рис. 5. Содержание субпопуляций лимфоцитов в периферической крови до вакцинотерапии и после 2 и 8 циклов лечения

колебания их содержания. Размер изменений при этом не выходил за пределы минимально определяемых различий, установленных нами ранее [5]. При этом содержание регуляторных субпопуляций (как Т-регуляторных клеток  $CD3^+CD4^+CD25^{high}CD127^{low}$ , так и NKT-клеток  $CD3^+CD16^+56^+$ ) не имело значимых тенденций к повышению. На фоне терапии отмечен низкий иммунорегуляторный индекс ( $CD4^+/CD8^+$ ), имевший тенденцию к снижению в динамике:  $1,9 \times 10^9/л$  до вакцинации,  $1,13 \times 10^9/л$  — после 2 цикла и  $0,98 \times 10^9/л$  — после 8 цикла вакцинотерапии. Это было связано, скорее всего, с увеличением абсолютного уровня цитотоксических Т-лимфоцитов ( $CD3^+CD8^+$ ) в процессе лечения. Описанная динамика субпопуляций лимфоцитов может коррелировать с развитием иммунного ответа на  $CTA^+GD2^+$  аутологичную ДК-вакцину.

### Обсуждение

Исследования последних лет выявили сложные гетерогенные распределения генетических, эпигенетических, метаболических и белковых паттернов экспрессии генов опухоли, которые в совокупности и определяют клинический и иммунологический ответ на противоопухолевое воздействие.

Реализация полноценного иммунного ответа в ЦНС зависит от проницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), представленного эндотелиоцитами и отростками олигодендроглиоцитов. Барьер ограничивает выход антигенов из ЦНС в регионарные лимфатические узлы, проникновение наивных Т-лимфоцитов, антител и антигенпрезентирующих клеток в ЦНС. Развитие опухоли сопровождается нарушением структуры ГЭБ, что особенно заметно при высокоvascularизированных неоплазиях. Это способствует доступу клеток и гуморальных факторов в забарьерное пространство и реализации противоопухолевого иммунного ответа.

В целом неудовлетворительные показатели выживаемости больных с диффузными high-grade глиомами требуют поиска и интеграции в режимы лечения современных методов терапии, в т. ч. иммунотерапевтических подходов. Актуальными остаются персонализированные стратегии, основанные на молекулярных мишенях в опухолевых клетках.

Ранними молекулярно-генетическими событиями, запускающими процесс трансформации нормальной клетки в опухолевую, можно считать мутации в генах *H3F3A*, *Hist1H3B*, *IDH1/IDH2*, aberrантное метилирование промоторного региона гена метил-гуанин-метил-трансферазы

(MGMT — methyl guanine methyl transferase), делеции короткого плеча хромосомы 1 и длинного плеча хромосомы 19. Мутации в кодирующей последовательности генов приводят к синтезу aberrантных пептидов, являющихся неоантигенами и иницирующих противоопухолевый иммунный ответ. Кроме того, нередко на клетках злокачественных глиом экспрессируются различные группы антигенов, среди которых можно назвать раково-тестикулярные (SOX6, MAGE1), дифференцировочные (TRP2, Gp100), мутантные (EGFRvIII) и ряд других (IL13Ra2, Eph2, EphB6, AIM2, HER2, WT1, ARF4L, SART3, SOX11, KIF1 и KIF3C) [6-8]. При этом глиомы высокой степени злокачественности остаются «холодными» опухолями, в которых иммунный ответ и перитуморальное воспаление проявляются слабо. Это объясняется сниженной экспрессией неоантигенов клетками опухоли и низкой иммунореактивностью микроокружения опухоли [9].

Использование вакцинотерапии при первичных и рецидивирующих глиомах носит не-

однозначный характер. Так применение вакцин показало эффективность в рамках II фазы клинических испытаний, однако лишь немногие продукты дошли до III фазы клинических испытаний [1, 10]. Дендритноклеточные (ДК) вакцины — метод активной иммунотерапии, по данным некоторых исследований, повысили выживаемость больных с мультиформной глиобластомой с 257 до 455 дней [11–13]. Известно, что основными методами создания противоопухолевой вакцины служат антигены из опухолевого лизата либо синтетические антигенные пептиды. Достоинством вакцины на основе опухолевого лизата является возможность приготовления индивидуальной вакцины для каждого пациента.

В отношении высокозлокачественных глиом отмечена эффективность у пептидных вакцин, особенно против белка EGFRvIII, мутантной формы EGFR. В исследовании II фазы у пациентов с EGFRvIII-позитивными глиомами удалось с помощью вакцинотерапии увеличить медиану общей выживаемости до 26 мес. по сравнению с

**Таблица. Клинические исследования вакцинотерапии глиобластом**

Институт	Статус опухоли	Операция	Мишень	Фаза	Статус исследования	Источник информации
Дендритные клетки с аутологичными опухолевыми антигенами						
Калифорнийский университет, Лос-Анжелес	Первичная злокачественная глиома	Резекция		II	Продолжается набор	Clinicaltrials.gov
Американская биотехнологическая компания Northwest Biotherapeutics	Первичная глиобластома	Резекция		III	Продолжается набор	Clinicaltrials.gov
Медицинский центр Седарс-Синай, Лос-Анжелес	Первичная глиобластома или рецидив	Резекция		II	Завершено	[14]
Католический университет Лувена, Бельгия	Рецидив глиобластомы	Резекция		II	Завершено	[13]
Ниигата университет, Япония	Рецидив злокачественной глиомы	Резекция		I/II	Завершено	[12]
Университет Дьюка	Рецидив глиобластомы	Резекция		I	Продолжается набор	Clinicaltrials.gov
Дендритные клетки с антигенными пептидами						
Университет Питтсбурга, штат Пенсильвания, США	Рецидив глиобластомы		HLA-A2*	I/II	Завершено	[16]
Детская больница Питтсбурга, США	Первичная глиома или рецидив		HLA-A2	I	Продолжается набор	Clinicaltrials.gov
Биотехнологическая компания ImmunoCellular Therapeutics	Первичная глиобластома		HLA-A1 или A2	IIb	Продолжается набор	Clinicaltrials.gov
Вакцины на основе аутологичных опухолевых клеток						
Токийский женский медицинский университет, Япония	Первичная глиобластома	Резекция		I/IIa	Завершено	[11]
Пептидные вакцины						
Биотехнологическая компания Celldex Therapeutics	Первичная глиобластома		EGFRvIII+	III	Продолжается набор	Clinicaltrials.gov
Биотехнологическая компания Celldex Therapeutics	Рецидив глиобластомы		EGFRvIII+	II	Продолжается набор	Clinicaltrials.gov
Организация Cancer Research UK/компания Immutics Biotechnologies GmbH	Первичная глиобластома		HLA-A	I	Продолжается набор	Clinicaltrials.gov

\*Дендритные клетки праймированы пептидами в сочетании с индивидуальными молекулами HLA I класса.

контрольной группой, получающей темозоломид ( $p = 0,0013$ ) [14]. Также была продемонстрирована эффективность пептидных вакцин против мутантной формы *IDH1 p.R132H* и *H3F3A p.K27M*. Так мутации в генах *IDH1/IDH2* приводят к aberrантному синтезу D-2-гидроксиглутарата, который является онкометаболитом, изменяющим структурную организацию хроматина и вызывающим энергодефицит в клетке [15]. Появление мутаций в генах изоцитрат-дегидрогеназы рассматривается как пусковой механизм прогрессирования глиомы низкой степени злокачественности в сторону более злокачественных форм. При этом использование пептидных вакцин, специфичных против мутантной формы *IDH1*, может быть применено для элиминации более агрессивных клеток и является вариантом иммунопрофилактики прогрессирования глиом [16].

В табл. суммированы основные клинические исследования вакцинотерапии злокачественных глиом, опубликованные на сайте ClinicalTrials.gov. и в открытом доступе.

Помимо раково-тестикулярных, дифференцировочных, мутантных и других иммуногенов мишенями для противоопухолевой иммунотерапии могут быть сверхэкспрессированные на поверхностной мембране опухолевой клетки дисиаialogанглиозиды (например, GD2) [17]. Согласно данным A. Wingerter и соавт. (2021), процент экспрессии GD2 был очень высоким и составлял 99 % [18]. Результаты иммунологического обследования в нашем случае подтверждают важную роль NK-клеток в развитии ответа на лечение, что согласуется с литературными данными о роли анти-GD2 моноклональных антител в микроокружении глиом, затрагивающим именно этот компонент иммунной системы [19].

Пассивная анти-GD2-направленная терапия уже является стандартом лечения детей с нейробластомой группы высокого риска рецидива/прогрессирования. В НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова был создан протокол disease-agnostic терапии (не зависящей от типа опухоли), при которой на основании проведенного теста на наличие мишени-антигена (в нашем случае GD2) в опухоли, независимо от ее нозологической структуры, назначалась пассивная таргетная иммунотерапия, направленная на GD2 антиген [20–22].

### Заключение

Целью иммунотерапии всегда являются антигены, экспрессированные на поверхности опухолевых клеток. Фенотипические и генетические aberrации могут быть использованы для ран-

жирования пациентов и выбора метода терапии. Наличие сильно изменчивых фенотипических профилей, отраженных областями различных генетических изменений, а также искажения молекулярной гетерогенности в рецидивирующих или наивных опухолях могут препятствовать применению узконаправленных методов лечения.

Поскольку рецидив опухоли возникает из множества ранее существовавших клеточных клонов, включающих популяции с дефицитом антигена-мишени, исследования иммуногенов привели к рассмотрению потенциально более эффективных методов иммунотерапии, нацеленных на несколько антигенов одновременно.

Мультитаргетная иммунотерапия СТА+GD2+ДК-вакциной априори решает эволюционную проблему фенотипической гетерогенности и обладает большей клинической и иммунологической эффективностью в отношении high-grade глиом с ее постепенным иммуноредактированием.

Поскольку иммунная система представляет собой многогранную клеточную систему, которая еще не до конца изучена, важность мониторинга иммунных реакций у пациентов стала решающей для изучения биологии злокачественной опухоли и потенциальных биомаркеров, а также для разработки новых лекарственных субстанций.

На сегодняшний день коррекция иммунной системы с помощью активной иммунотерапии является новым направлением таргетного персонализированного лечения high-grade глиом.

### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Информированное согласие на публикацию клинического случая и фото получено от законных представителей ребенка.

### Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

### ЛИТЕРАТУРА

- Swartz AM, Shen SH, Salgado MA, et al. Promising vaccines for treating glioblastoma. *Expert Opin Biol Ther.* 2018;18(11):1159-70. doi:10.1080/14712598.2018.1531846.
- Улитин А.Ю., Желудкова О.Г., Иванов П.И., и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению первичных опухолей центральной нервной системы. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO. 2022(#3s2):113-40. [Ulitin Ayu, Zheludkova OG, Ivanov PI, et al. Practical recommendations for the drug treatment of primary tumors of the central nervous system. *Malignant tumors: RUSSCO Practice Guidelines.* 2022 (#3s2):113-40 (In Russ.)]. doi:10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-113-140.

3. Балдуева И.А., Новик А.В., Ефремова Н.А., и др. Эффективность лечения первичных опухолей центральной нервной системы аутологичной дендритно-клеточной вакциной CaTeVac. Вопросы онкологии. 2022;(приложение 3):157. [Baldueva IA, Novik AV, Efremova NA, et al. Efficiency of treatment of primary tumors of the central nervous system with autologous dendritic cell vaccine CaTeVac. Voprosy Onkologii. 2022;(Appendix 3):157 (In Russ.)].
4. Ellingson BM, Wen PY, Cloughesy TF. Modified criteria for radiographic response assessment in glioblastoma clinical trials. *Neurotherapeutics*. 2017;14(2):307–20. doi:10.1007/s13311-016-0507-6.
5. Новик А.В., Гирдюк Д.В., Кузнецова А.И., Балдуева И.А. Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Способ определения значимости различий результатов измерения субпопуляции лимфоцитов методом проточной цитофлуориметрии. Патент Рос. Фед. № 2720411. 2020, приоритет от 23.12.2019. [Novik AV, Girduk DV, Kuznetsova AI, Baldueva IA. N.N. Petrov National Medical Research Center for Oncology, MoH of Russia. Method for determining the significance of differences in the results of measuring lymphocyte subpopulation by flow cytometry. Patent of the Russian Federation. Fed. №. 2720411. 2020, priority of December 23, 2019 (In Russ.)].
6. Harada M, Ishihara Y, Itoh K, et al. Kinesin superfamily protein-derived peptides with the ability to induce glioma-reactive cytotoxic T lymphocytes in human leukocyte antigen-A24+ glioma patients. *Oncol Rep*. 2007;17(3):629–36.
7. Kurdi M, Butt NS, Baeesa S, et al. Sensitivity assessment of wilms tumor gene (WT1) expression in glioblastoma using qPCR and immunohistochemistry and its association with IDH1 mutation and recurrence interval. *Biologics*. 2021;15:289–97. doi:10.2147/BTT.S323358.
8. Shen L, Sun R, Kan S, et al. EphA2, vascular endothelial growth factor, and vascular endothelial growth factor correlate with adverse outcomes and poor survival in patients with glioma. *Medicine*. 2021;100(3):e23985. doi:10.1097/MD.00000000000023985.
9. Chistiakov DA, Chekhonin VP. Circulating tumor cells and their advances to promote cancer metastasis and relapse, with focus on glioblastoma multiforme. *Exp Mol Pathol*. 2018;105(2):166–74. doi:10.1016/j.yemp.2018.07.007.
10. Chistiakov DA, Chekhonin IV, Gurina OI, et al. Approaches to improve efficiency of dendritic cell-based therapy of high grade gliomas. *Curr Pharm Des*. 2016;22(37):5738–51. doi:10.2174/1381612822666160719110618.
11. Muragaki Y, Maruyama T, Iseki H, et al. Phase I/IIa trial of autologous formalin-fixed tumor vaccine concomitant with fractionated radiotherapy for newly diagnosed glioblastoma. *Clinical article. J Neurosurg*. 2011;115(2):248–55. doi:10.3171/2011.4.JNS10377.
12. 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. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2005;11(11):4160–7. doi:10.1158/1078-0432.CCR-05-0120.
13. De Vleeschouwer S, Fieuws S, Rutkowski S, et al. Post-operative adjuvant dendritic cell-based immunotherapy in patients with relapsed glioblastoma multiforme. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2008;14(10):3098–104. doi:10.1158/1078-0432.CCR-07-4875.
14. Molenaar RJ, Maciejewski JP, Wilmink JW, et al. Wild-type and mutated IDH1/2 enzymes and therapy responses. *Oncogene*. 2018;37(15):1949–60. doi:10.1038/s41388-017-0077-z.
15. Yu JS, Wheeler CJ, Zeltzer PM, et al. Vaccination of malignant glioma patients with peptide-pulsed dendritic cells elicits systemic cytotoxicity and intracranial T-cell infiltration. *Cancer Res*. 2001;61(3):842–7.
16. Ohgaki H, Kleihues P. The definition of primary and secondary glioblastoma. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2013;19(4):764–72. doi:10.1158/1078-0432.CCR-12-3002.
17. Nazha B, Inal C, Owonikoko TK. Disialoganglioside GD2 expression in solid tumors and role as a target for cancer therapy. *Front Oncol*. 2020;10:1000. doi:10.3389/fonc.2020.01000.
18. Wingerter A, El Malki K, Sandhoff R, et al. Exploiting gangliosides for the therapy of ewing's sarcoma and H3K27M-mutant diffuse midline glioma. *Cancers*. 2021;13(3). doi:10.3390/cancers13030520.
19. Troschke-Meurer S, Zumpe M, Meißner L, et al. Chemotherapeutics used for high-risk neuroblastoma therapy improve the efficacy of anti-GD2 antibody dinutuximab beta in preclinical spheroid models. *Cancers*. 2023;15(3). doi:10.3390/cancers15030904.
20. Борокшинова К.М., Кулева С.А., Балдуева И.А., и др. Использование вакцинного препарата на основе нового иммунологического адьюванта у пациента с диффузной срединной глиальной опухолью с мутацией H3K27M. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2022;(S1):34–5. [Borokshinova KM, Kulyova SA, Baldueva IA, et al. Use of a vaccine preparation based on a new immunological adjuvant in a patient with diffuse medial glial tumor with H3K27M mutation. *Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology*. 2022;(S1):34–5 (In Russ.)].
21. Кулева С.А., Варфоломеева С.Р., Киргизов К.И., и др. Дисialogанглиозид GD2 как мишень для таргетной иммунотерапии солидных опухолей у детей. Вопросы онкологии. 2022;(приложение 3):279–80 [Kulyova SA, Varfolomeeva SR, Kirgizov KI, et al. Disialoganglioside GD2 as a target for targeted immunotherapy of solid tumors in children. *Voprosy Onkologii*. 2022;(Supplement 3):279–80 (In Russ.)].
22. Кулева С.А., Артемьева А.С., Балдуева И.А., и др. Первый опыт применения антиGD2 моноклональных антител при лечении ребенка с веретеноклеточной рабдомиосаркомой в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова. Вопросы онкологии. 2022;(приложение 3):283–4. [Kulyova SA, Artemyeva AS, Baldueva IA, et al. First experience with anti-GD2 monoclonal antibodies in the treatment of a child with spindle cell rhabdomyosarcoma at the N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology. *Voprosy Onkologii*. 2022;(Appendix 3):283–4. (In Russ.)].

Поступила в редакцию 19.01.2023

Прошла рецензирование 18.04.2023

Принята в печать 20.04.2023

*S.A. Kulyova<sup>1,2</sup>, K.M. Borokshinova<sup>1</sup>, I.A. Baldueva<sup>1</sup>,  
T.L. Nekhaeva<sup>1</sup>, A.S. Artemyeva<sup>1</sup>, N.A. Efremova<sup>1</sup>,  
N.V. Emelyanova<sup>1</sup>, A.V. Novik<sup>1,2</sup>, S.N. Novikov<sup>1,2</sup>,  
M.M. Girshovich<sup>1</sup>, E.M. Senchurov<sup>1</sup>, E.D. Gumbatova<sup>1</sup>,  
R.I. Khabarova<sup>1</sup>, E.A. Mikhailova<sup>1</sup>, Y.K. Semenova<sup>2</sup>,  
G.A. Sakhautdinov<sup>1,2</sup>*

### **Experience of using a multitargeted antitumor vaccine in a child with diffuse midline glioma, H3 K27M-mutant**

<sup>1</sup>N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology of MoH of Russia, Saint Petersburg, the Russian Federation

<sup>2</sup>Saint Petersburg State Pediatric Medical University of MoH of Russia, Saint Petersburg, the Russian Federation

Diffuse high-grade glioma is the most common highly malignant primary brain tumor with an extremely aggressive growth and an unfavorable prognosis.

The article presents a clinical case of a 10-year-old child with diffuse midline glioma, H3 K27M-mutant. After standard chemoradiotherapy, the child received dendritic cell-based vac-

cine as maintenance therapy, based on immunogenic carcino-testicular and GD2 antigens (CTA+ (cancer-testis antigen) GD2+ (ganglioside)).

Tumor lysate was represented by glioblastoma cell culture with 96 % GD2 expression. GM-CSF (granulocyte-macrophage colony-stimulating factor), IL4 (interleukin 4) and FNO $\alpha$  (tumor necrosis factor  $\alpha$ ) were used as the growth and differentiation factors of dendritic cells derived from peripheral blood monocytes.

The multitargeted immunotherapy with CTA+GD2+ autologous dendritic cell vaccine inherently addresses the issue of phenotypic heterogeneity and demonstrates greater clinical and immunological efficacy in high-grade gliomas and their gradual immunoeediting.

**Keywords:** children; diffuse midline glioma; H3 K27M-mutant; dendritic cell vaccine

**For citation:** Kulyova SA, Borokshinova KM, Baldueva IA, Nekhaeva TL, Artemyeva AS, Efremova NA, Emelyanova NV, Novik AV, Novikov SN, Girshovich MM, Senchurov EM, Gumbatova ED, Khabarova RI, Mikhailova EA, Semenova YK, Sakhautdinov GA. Experience of using a multitargeted antitumor vaccine in a child with diffuse midline glioma, H3 K27M-mutant. *Voprosy Onkologii*. 2023;69(3):555–564. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-3-555-564

### **Сведения об авторах**

*Кулева Светлана Александровна*, д-р мед. наук, доц., заведующий детским онкологическим отделением, вед. науч. сотр. научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации, профессор учебно-методического отдела ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, заведующий кафедрой онкологии, детской онкологии и лучевой терапии ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России, главный детский специалист онколог Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга; SPIN-код: 3441-4820, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0390-8498>, [kulevadoc@yandex.ru](mailto:kulevadoc@yandex.ru).

*Борокишинова Ксения Михайловна*, детский онколог детского онкологического отделения, аспирант научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; SPIN-код: 4272-3113, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5004-1543>, [bk0807@bk.ru](mailto:bk0807@bk.ru).

*Балdueва Ирина Александровна*, д-р мед. наук, доц., заведующий научным отделом онкоиммунологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; SPIN-код: 7512-8789, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7472-4613>, [biohome@mail.ru](mailto:biohome@mail.ru).

*Татьяна Леонидовна Нехаева*, канд. мед. наук, врач иммунолог научного отдела онкоиммунологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; SPIN-код: 5366-8969, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7826-4861>, [nehaevat151274@mail.ru](mailto:nehaevat151274@mail.ru).

*Артемьева Анна Сергеевна*, канд. мед. наук, доц., заведующий патологоанатомическим отделением, руководитель научной лаборатории морфологии опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; SPIN-код: 5760-5463, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2948-397X>, [oinochoya@gmail.com](mailto:oinochoya@gmail.com).

*Ефремова Наталья Александровна*, канд. мед. наук, аллерголог, иммунолог, онколог, научный сотрудник научного отдела онкоиммунологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; SPIN-код: 7352-9350, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3533-2721>, [nataliaavdonkina@gmail.com](mailto:nataliaavdonkina@gmail.com).

*Емельянова Наталья Викторовна*, науч. сотр. научного отдела онкоиммунологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; SPIN-код: 3765-4666, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0125-9263>, [emelyana.79@mail.ru](mailto:emelyana.79@mail.ru).

*Новик Алексей Викторович*, д-р мед. наук, иммунолог, онколог, ст. науч. сотр. научного отдела онкоиммунологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова Минздрава России, доцент кафедры онкологии, детской онкологии и лучевой терапии ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России; SPIN-код: 4549-7885, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2430-4709>, [anovik@list.ru](mailto:anovik@list.ru).

*Новиков Сергей Николаевич*, д-р мед. наук, проф., заведующий отделением радиотерапии, заведующий научным отделением-ведущий научный сотрудник ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова»; SPIN-код: 7346-0687, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7185-1967>, [krokon@mail.ru](mailto:krokon@mail.ru).

*Гиршович Михаил Маркович*, канд. мед. наук, врач радиотерапевт отделения радиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова»; SPIN-код: 7004-1721, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7925-9570>, [girmich@mail.ru](mailto:girmich@mail.ru).

*Сенчуров Евгений Михайлович*, врач – детский онколог детского онкологического отделения ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6742-5754>, [senchurov@mail.ru](mailto:senchurov@mail.ru).

*Гумбатова Эльвира Джангировна*, канд. мед. наук, врач – детский онколог детского онкологического отделения ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; SPIN: 6082-3330, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9489-8311>, [gumbatovaelvira@gmail.com](mailto:gumbatovaelvira@gmail.com).

*Хабарова Рина Игоревна*, врач – детский онколог детского онкологического отделения, аспирант научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; SPIN: 6824-8710, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6433-8487>, [izmozherova@yandex.ru](mailto:izmozherova@yandex.ru).

*Михайлова Елена Андреевна*, врач – детский онколог детского онкологического отделения, аспирант научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; SPIN: 2940-2186, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1081-5118>, [helen\\_mikhaylova@mail.ru](mailto:helen_mikhaylova@mail.ru).

*Семенова Юлия Константиновна*, врач детский онколог, аспирант кафедры онкологии, детской онкологии и лучевой терапии ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7600-4732>, [semenova.julia1997@gmail.com](mailto:semenova.julia1997@gmail.com).

*Сахаутдинов Газиз Асхальевич*, врач детский онколог ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, аспирант кафедры онкологии, детской онкологии и лучевой терапии ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4795-6969>, [derek2396@gmail.com](mailto:derek2396@gmail.com).

*Kulyova Svetlana Aleksandrovna*, DSc (Med.), Assoc. Prof., Head of the Department of Pediatric Oncology, Leading Researcher of the Research Division of Innovative Therapeutic Oncology and Rehabilitation Methods, Prof. of the Training and Methodology Department of N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Head of the Department of Oncology, Children's Oncology and Radiotherapy of Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Chief Freelance Children's Specialist Oncologist of Saint-Petersburg Health Committee. email: [kulevadoc@yandex.ru](mailto:kulevadoc@yandex.ru); ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0390-8498>, SPIN-code: 3441-4820.

*Borokshinova Ksenia Mikhailovna*, MD, Pediatric Oncologist of the Department of Pediatric Oncology, PG student of the Research Division of Innovative Therapeutic Oncology and Rehabilitation Methods of N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of the Russian Federation. email: [bk0807@bk.ru](mailto:bk0807@bk.ru); ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5004-1543>, SPIN-код: 4272-3113.

*Baldueva Irina Aleksandrovna*, DSc (Med.), Assoc. Prof., Head of the Cancer Immunology Research Division of N.N. Petrov National Medical Cancer Research Center. email: [biohome@mail.ru](mailto:biohome@mail.ru); ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7472-4613>, SPIN-код: 7512-8789.

*Nekhaeva Tatiana Leonidovna*: MD, PhD (Med.), Immunologist of the Cancer Immunology Research Division of N.N. Petrov National Medical Cancer Research Center of Oncology. email: [nehaevat151274@mail.ru](mailto:nehaevat151274@mail.ru); ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7826-4861>, SPIN-код: 5366-8969.

*Artemyeva Anna Sergeevna*, PhD (Med.), Assoc. Prof., Head of the Research Laboratory of Tumor Morphology, Head of the Department of Pathology of N.N. Petrov National Medical Cancer Research Center of Oncology. email: [oinochoya@gmail.com](mailto:oinochoya@gmail.com); ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2948-397X>, SPIN-код: 5760-5463.

*Efremova Natalia Aleksandrovna*, MD, PhD (Med.), Allergologist, Immunologist, Oncologist, Researcher of the Cancer Immunology Research Division of N.N. Petrov National Medical Cancer Research Center of Oncology. email: [nataliaavdonkina@gmail.com](mailto:nataliaavdonkina@gmail.com); ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3533-2721>, SPIN-код: 7352-9350.

*Emelyanova Natalya Viktorovna*, Researcher of the Cancer Immunology Research Division of N.N. Petrov National Medical Cancer Research Center of Oncology, email: [emelyana.79@mail.ru](mailto:emelyana.79@mail.ru); ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0125-9263>, SPIN-код: 3765-4666.

*Novik Alexei Viktorovich*, MD, DSc (Med.), Immunologist, Oncologist, Senior Researcher of the Cancer Immunology Research Division, Assoc. Prof. of the Department of Oncology, Pediatric Oncology and Radiation Therapy of N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, email: [anovik@list.ru](mailto:anovik@list.ru), ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2430-4709>, SPIN-код: 4549-7885.

*Novikov Sergey Nikolaevich*, DSc (Med.), Prof., Head and Leading Researcher of the Research Division of Radiation Oncology and Nuclear Medicine of N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, email: [krokon@mail.ru](mailto:krokon@mail.ru), ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7185-1967>; SPIN: 7346-0687.

*Girshovich Mikhail Markovich*, MD, PhD (Med.), Radiologist, Radiotherapy Department of N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation. E-mail: [girmich@mail.ru](mailto:girmich@mail.ru), ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7925-9570>, SPIN: 7004-1721.

*Senchurov Evgeny Mikhailovich*, MD, Pediatric Oncologist of Pediatric Oncology Department of N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, email: [senchurov@mail.ru](mailto:senchurov@mail.ru), ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6742-5754>.

*Gumbatova Elvira Dzhangirovna*, PhD (Med.), MD, Pediatric Oncologist of the Pediatric Oncology Department of N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, email: [gumbatovaelvira@gmail.com](mailto:gumbatovaelvira@gmail.com), ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9489-8311>, SPIN: 6082-3330.

*Khabarova Rina Igorevna*, MD, Pediatric Oncologist of the Pediatric Oncology Department, PG student of the Research Division of Innovative Therapeutic Oncology and Rehabilitation Methods of N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, email: [izmozherova@yandex.ru](mailto:izmozherova@yandex.ru), ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6433-8487>, SPIN: 6824-8710.

*Mikhailova Elena Andreevna*, MD, Pediatric Oncologist of the Pediatric Oncology Department, PG student of the Research Division of Innovative Therapeutic Oncology and Rehabilitation Methods of N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, email: [helen\\_mikhailova@mail.ru](mailto:helen_mikhailova@mail.ru). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1081-5118>.

*Semenova Yulia Konstantinovna*, MD, Pediatric Oncologist, PG student of the Department of Oncology, Children's Oncology and Radiotherapy of Saint Petersburg State Pediatric Medical University, email: [semenova.julia1997@gmail.com](mailto:semenova.julia1997@gmail.com), ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7600-4732>.

*Sakhautdinov Gaziz Askhalievich*, MD, Pediatric Oncologist of N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, PG student of the Department of Oncology, Children's Oncology and Radiotherapy of Saint Petersburg State Pediatric Medical University, email: [derek2396@gmail.com](mailto:derek2396@gmail.com), ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4795-6969>.