



© Т.Л. Нехаева¹, Н.А. Ефремова¹, А.В. Новик^{1,2}, А.Б. Данилова¹,
П.А. Савченко^{1,2}, Б.Н. Давыденко^{1,3}, И.А. Балдуева¹

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

© Tatiana L. Nekhaeva¹, Natalia A. Efremova¹, Alexey V. Novik^{1,2}, Anna B. Danilova¹,
Polina A. Savchenko^{1,2}, Bogdan N. Davydenko^{1,3}, Irina A. Baldueva¹

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

Введение. Иммуноterapia показала высокую эффективность при лечении меланомы, особенно с появлением ингибиторов контрольных точек иммунного ответа. Однако генерализованная активация иммунной системы может вызывать серьезные иммуноопосредованные нежелательные явления и значительно снижать качество жизни пациентов, что особенно критично для адъювантных режимов терапии из-за высокой продолжительности лечения. В этой связи особенно актуальной представляется разработка новых безопасных и эффективных стратегий иммунотерапии меланомы.

Цель. Оценка эффективности и безопасности применения дендритно-клеточной вакцины (ДКВ) CaTeVac у пациентов с меланомой в адъювантном и самостоятельном режимах в сравнении с традиционными методами терапии.

Материалы и методы. В исследование включено 154 пациента с морфологически верифицированным диагнозом меланомы, получавшие лечение с 2009 по 2023 г. в адъювантном (76 %) и самостоятельном (24 %) режимах. Адъювантная терапия проводилась после полной циторедукции у больных II–IV стадии с высоким риском рецидива. Самостоятельная вакциноterapia применялась только у больных с исчерпанными возможностями стандартного лечения при наличии опухолевых очагов. Оценивали общую выживаемость (ОВ) и время до прогрессирования (ВДП) в сравнении с контрольной группой, а также частоту и степень выраженности побочных эффектов.

Результаты. Применение ДКВ CaTeVac в адъювантной терапии меланомы сопровождалось достоверным увеличением медианы ВДП — 15,0 против 8,6 мес. в контрольной группе ($p < 0,02$). Медиана ОВ не достигнута за более чем 10-летний период наблюдения и составила 52,5 мес. в группе контроля ($p < 0,01$). В самостоятельном режиме ДКВ CaTeVac оказалась эффективнее монокимиотерапии в

Introduction. Immunotherapy has demonstrated high efficacy in the treatment of melanoma, particularly with the advent of immune checkpoint inhibitors (ICIs). However, systemic immune activation often triggers severe immune-related adverse events (irAEs) that can substantially compromise patient quality of life — a critical concern in adjuvant settings where extended treatment durations are required. In this context, the development of novel, safer, and more targeted immunotherapeutic strategies for melanoma is of paramount importance.

Aim. To evaluate the efficacy and safety of an autologous dendritic cell vaccine (DCV) CaTeVac in melanoma patients, assessing its performance both as adjuvant therapy and standalone treatment in comparison with conventional therapeutic approaches.

Materials and Methods. The study enrolled 154 patients with histologically confirmed melanoma who received DCV treatment between 2009 and 2023. Patients were treated in adjuvant (76 %) or therapeutic (24 %) settings. Adjuvant therapy was administered following complete cytoreduction in stage II–IV patients with high recurrence risk. Therapeutic DCV was reserved for patients with measurable disease who had exhausted standard treatment options. The endpoints included overall survival (OS), progression-free survival (PFS), and the frequency and severity of adverse events, evaluated in comparison with a historical control group.

Results. In the adjuvant setting, administration of the CaTeVac DCV led to a statistically significant improvement in median PFS (15.0 vs. 8.6 months in controls ($p < 0.02$). The median OS in the CaTeVac cohort remained unreached after more than 10 years of follow-up vs. 52.5 months for controls ($p = 0.01$). For patients receiving standalone treatment, CaTeVac showed modest but statistically superior PFS versus

* Статья содержит онлайн-приложение, в котором размещены дополнительные материалы <https://voprosyonkologii.ru/index.php/journal/article/view/4-25-The-Autologous>

отношении ВДП (медиана — 2,5 и 2,3 мес. соответственно; $p < 0,05$) и не отличалась по ОБ (медиана — 12,4 и 11,4 мес. соответственно; $p > 0,05$). Кроме того, иммунотерапия ДКВ характеризовалась высоким профилем безопасности: 64 % циклов проведены без побочных эффектов. В 45,1 % циклов терапии встречалась лихорадка 1-й (40,8 %), 2-й (4 %) и 3-й (0,3 %) степени. Болевой синдром, аллергические и местные реакции, лабораторные отклонения наблюдались в < 5 % циклов лечения.

Заключение. ДКВ CaTeVac демонстрирует клиническую эффективность, высокий профиль безопасности и может быть рекомендована для адъювантной терапии больных меланомой. CaTeVac в самостоятельном режиме превосходит по эффективности традиционные режимы монохимиотерапии распространенных форм заболевания и может быть рассмотрена в качестве компонента персонализированной иммунотерапии в дальнейших клинических исследованиях.

Ключевые слова: меланوما; аутологичная дендритноклеточная вакцина; CaTeVac; 15-летний опыт; адъювантная терапия; персонализированная терапия

Для цитирования: Нехаева Т.Л., Ефремова Н.А., Новик А.В., Данилова А.Б., Савченко П.А., Давыденко Б.Н., Балдуева И.А. Применение аутологичной дендритноклеточной вакцины CaTeVac у больных меланомой: заключительные результаты исследования DENDRON-01. *Вопросы онкологии*. 2025; 71(4): 753-764.-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-4-OF-2437

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

Введение

Меланوما остается одним из наиболее агрессивных онкологических заболеваний, характеризующихся высокой частотой метастазирования и неблагоприятным прогнозом при распространенном характере опухолевого процесса. В России ежегодно регистрируется 10–12 тыс. случаев меланомы: так, в 2023 г. заболеваемость составила 9,07 на 100 тыс. населения, летальность — 2,9 на 100 тыс. населения [1]. Выдающиеся успехи последних лет, связанные с применением ингибиторов контрольных точек (ИКТ), подтвердили, что именно иммунотерапия является наиболее эффективным методом лечения меланомы. Применение пембролизумаба в исследовании KEYNOTE-716 показало значительное улучшение безрецидивной выживаемости у пациентов с резецированной меланомой стадии ПВ/ПС [2]. Аналогичные результаты получены в исследовании CheckMate-76K с ниволумабом [3]. Вместе с тем проблема первичной и вторичной резистентности к лечению по-прежнему актуальна. Механизмы резистентности к ИКТ включают низкую иммуногенность опухоли, нарушение презентации антигенов через МНС I класса, потерю экспрессии дифференцировочных антигенов и активацию иммуносупрессивного микроокружения [4]. Кроме того, терапия ИКТ часто сопровождается развитием тяжелых нежелательных явлений, значительно снижающих качество жизни пациентов. В этой связи особенно актуаль-

monochemotherapy (2.5 vs. 2.3 months; $p < 0.05$), though no significant OS difference was observed (12.4 vs. 11.4 months; $p > 0.05$). The safety profile of CaTeVac was favorable, with 64 % of treatment cycles being adverse event-free. Fever occurred in 45.1 % of the therapy cycles: grade 1 (40.8 %), 2 (4 %), and 3 (0.3 %). Pain, allergic reactions, local reactions, and laboratory abnormalities each occurred in < 5 % of cycles.

Conclusion. The CaTeVac dendritic cell vaccine demonstrates both clinical efficacy and an excellent safety profile, establishing it as a promising therapeutic option for adjuvant melanoma treatment. In the standalone setting, CaTeVac outperformed conventional monochemotherapy in advanced-stage disease and may serve as a component of personalized immunotherapy in further clinical studies.

Keywords: melanoma; autologous dendritic cell vaccine; CaTeVac; fifteen years of experience; adjuvant therapy; patient-specific therapy

For Citation: Tatiana L. Nekhaeva, Natalia A. Efremova, Alexey V. Novik, Anna B. Danilova, Polina A. Savchenko, Bogdan N. Davydenko, Irina A. Baldueva. 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): 753-764.-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-4-OF-2437

ной представляется разработка новых безопасных и эффективных стратегий иммунотерапии меланомы, способных индуцировать поликлональный долговременный иммунный ответ при минимальной токсичности. Одним из наиболее перспективных подходов в данном направлении представляются дендритно-клеточные вакцины (ДКВ) [5]. Дендритные клетки (ДК) — высокоспециализированные антигенпрезентирующие клетки, играющие ключевую роль в инициации и регуляции адаптивного иммунного ответа. Основная задача иммунотерапии ДКВ — усиление презентации опухолеассоциированных и опухолеспецифичных антигенов для индукции противоопухолевого иммунного ответа. В отличие от блокады контрольных точек, которая снимает иммуносупрессию, дендритно-клеточные вакцины активно стимулируют иммунную систему к распознаванию и уничтожению опухолевых клеток [6].

Персонализированные противоопухолевые вакцины на основе ДК демонстрируют высокий профиль безопасности и способность индуцировать специфический Т-клеточный ответ [7]. Метаанализ клинических исследований показал, что дендритно-клеточные вакцины, активированные опухолевыми лизатами, демонстрируют статистически значимое улучшение общей выживаемости в сравнении с контрольными группами [8]. Современные исследования подтверждают перспективность дендритно-клеточных платформ для доставки неоантигенов [9].

Технология CaTeVac основана на использовании аутологичных дендритных клеток, нагруженных широким спектром опухолевых антигенов запатентованного клеточного продукта IRTAN-2018 [10]. Такой подход обеспечивает презентацию множественных эпитопов и снижает риск развития резистентности по сравнению с пептидными вакцинами, направленными на отдельные антигены.

Настоящее исследование представляет финальный анализ 15-летнего опыта применения аутологичной DC-вакцины CaTeVac у пациентов с меланомой (DENDRON-01) и является крупнейшим исследованием ДКВ в России.

Материалы и методы

В рамках исследования DENDRON-01 проанализирован уникальный опыт клинического применения аутологичной противоопухолевой ДКВ.

Дизайн исследования DENDRON-01 представлен на рис. 1.

В исследование после подписания информированного согласия было включено 288 пациентов, получавших лечение в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова с 2009 по 2023 г. с морфологически верифицированными диагнозами меланомы и саркома мягких тканей (СМТ). Пациенты получали терапию в адъювантном режиме, после полной циторедукции и в самостоятельном режиме, когда иммунотерапия дендритно-клеточной вакциной CaTeVac применялась при исчерпанных возможностях стандартных методов лечения.

В этой статье мы представляем результаты анализа эффективности иммунотерапии CaTeVac у 154 пациентов с меланомой: 117 из них (76 %) получали ДКВ в адъювантном, а 37 (24 %) — в самостоятельном режиме. Медиана возраста пациентов составила 52 года.

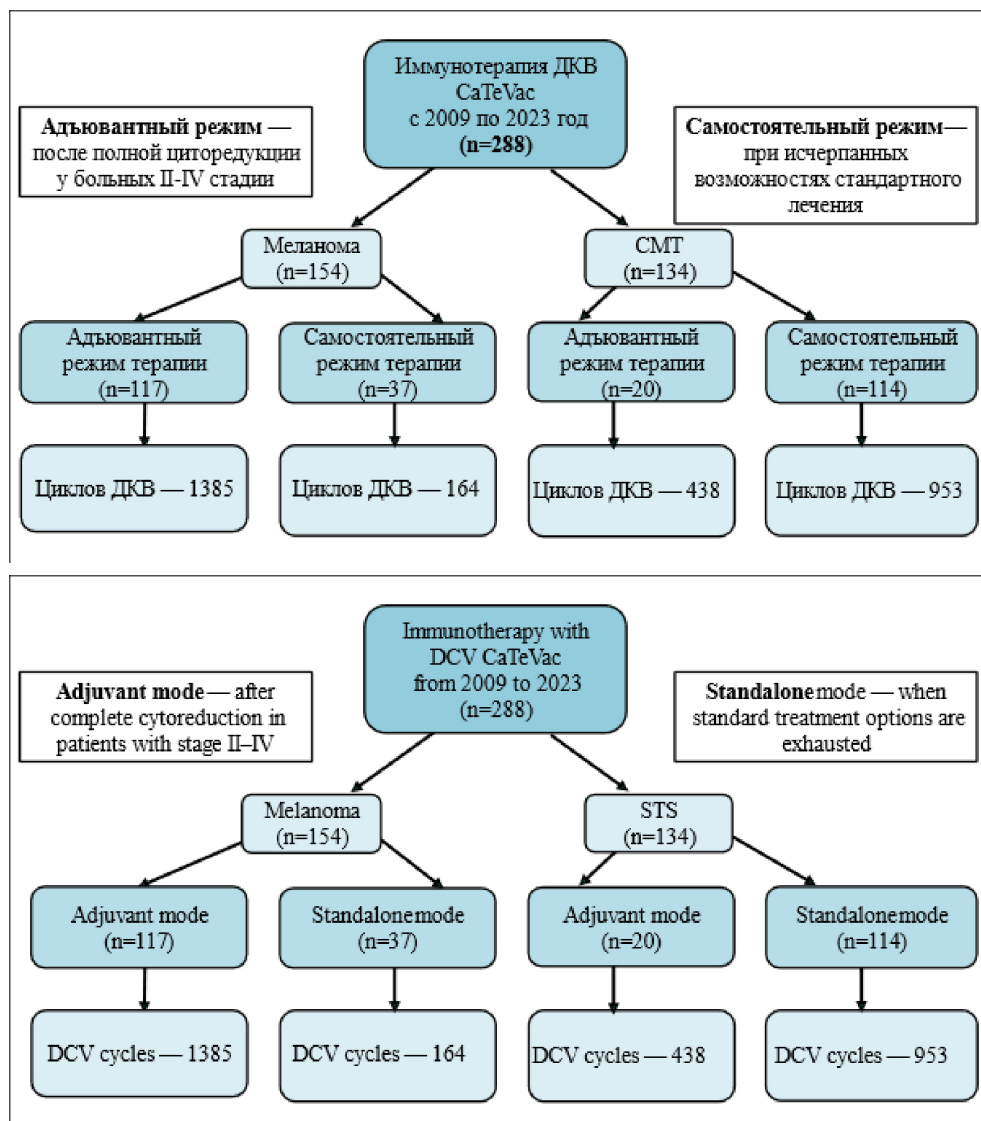


Рис. 1. Дизайн исследования DENDRON-01
Fig. 1. DENDRON-01 research design

Таблица 1. Характеристика больных, включенных в исследование

Диагноз	Меланома	
Режим терапии	Адьювантный (А)	Самостоятельный (С)
Количество больных	117 (76 %)	37 (24 %)
Возраст, лет		
Медиана	52	52
Диапазон	18–85	18–84
Пол		
Мужской	50 (43 %)	14 (38 %)
Женский	67 (57 %)	23 (62 %)
Стадия		
II	16 (14 %)	0 (0 %)
III	57 (49 %)	7 (19 %)
IV	44 (37 %)	30 (81 %)
Циклы ДКВ		
Количество циклов проведения ДКВ	1385	164
Диапазон кол-ва проведенных циклов ДКВ у одного пациента	1–50	1–22
Наблюдение за больными		
Медиана длительности, мес.	42,7	10,1
Мин., мес.	1,2	1
Макс., мес.	180,3	146,5

Примечание: А — адьювантный режим терапии; С — самостоятельный режим терапии.

Table 1. Patient Characteristics

Diagnosis	Melanoma	
Treatment Mode	Adjuvant (A)	Standalone (S)
Number of Patients	117 (76 %)	37 (24 %)
Age (years)		
Median	52	52
Range	18–85	18–84
Sex		
Male	50 (43 %)	14 (38 %)
Female	67 (57 %)	23 (62 %)
Stage		
II	16 (14 %)	0 (0 %)
III	57 (49 %)	7 (19 %)
IV	44 (37 %)	30 (81 %)
DCV Cycles		
Total cycles administered	1385	164
Range per patient	1–50	1–22
Follow-up (months)		
Median	42.7	10.1
Minimum	1.2	1
Maximum	180.3	146.5

Note: A — Adjuvant therapy mode; S — Standalone therapy mode.

Адьювантная терапия проводилась после полной циторедукции больным меланомой II–IV стадии с высоким риском рецидива. Самостоятельная вакциноterapia применялась только пациентам с исчерпанными стандартами терапии при наличии опухолевых очагов.

Полная характеристика больных, включенных в исследование, представлена в табл. 1.

В группе с адьювантным режимом терапии преобладали пациенты со II–III стадией заболевания (78 %), в то время как в группе самостоятельной терапии большинство составляли пациенты с IV стадией (65 %).

Основными критериями включения в исследование были: возраст старше 18 лет; гистологически подтвержденный диагноз меланомы, стадия заболевания — II–IV, удовлетворительное или относительно удовлетворительное состояние больных (0–2 балла по шкале ECOG), проведение ранее стандартной терапии заболевания, удовлетворительная функция внутренних органов и костного мозга, отсутствие противопоказаний к проведению системного лекарственного лечения.

Критериями исключения являлись: беременность или кормление грудью, декомпенсация сопутствующих хронических заболеваний, терапия системными кортикостероидами и/или другими иммунодепрессантами в течение четырех недель до визита скрининга или высокая вероятность необходимости их применения на протяжении исследования для лечения интеркуррентной патологии, наличие острого инфекционного процесса, наличие воспалительного процесса либо рубцовых изменений кожи в местах предполагаемого введения вакцины, аутоиммунные заболевания (кроме витилиго), психиатрические расстройства или неспособность больного следовать процедурам исследования и предоставить информированное согласие.

Критерии прекращения участия в исследовании: рентгенологически или клинически подтвержденные данные, свидетельствующие о прогрессировании опухоли (использовалась система RECIST 1.1 [11]); отказ больного от продолжения участия в исследовании; невыполнение пациентом процедур исследования; развитие заболеваний или состояний, препятствующих продолжению участия больного в исследовании.

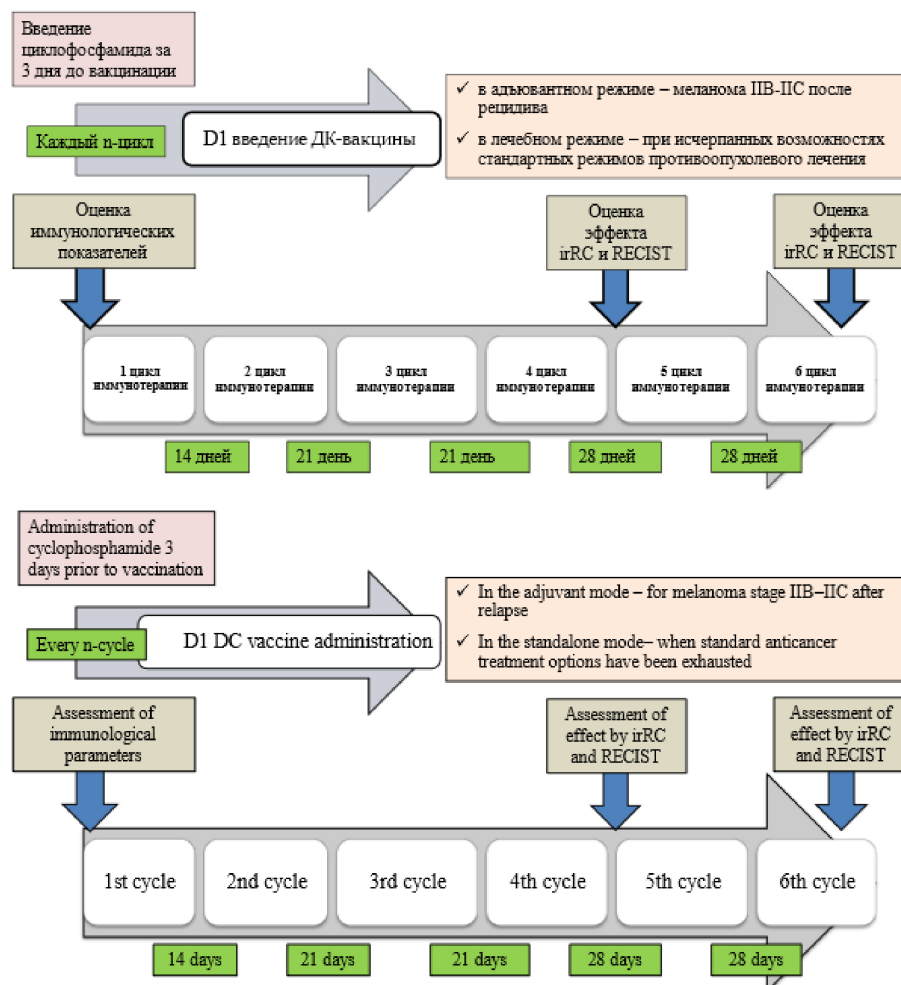


Рис. 2. Схема иммунотерапии
Fig. 2. Immunotherapy scheme

От всех участников исследования было получено письменное информированное согласие.

Противоопухолевая вакцина представляет собой суспензию аутологичных ДК пациента, нагруженных опухолевыми антигенами *in vitro*. [5]. Механизм действия состоит в генерации специфического клеточно-опосредованного иммунного ответа на опухолевые антигены, представленные ДК, вследствие которого происходит уничтожение клеток опухоли.

Технология приготовления вакцины на основе аутологичных ДК заключается в дифференцировке ДК из адгезионной моноцитарной фракции (CD14⁺) периферической крови больных. Ростовые факторы и факторы дифференцировки — GM-CSF (72 нг/мл) и IL-4 (20 нг/мл) (CellGenix, Германия), вносили на 1-й, 3-й и 5-й дни культивирования [5].

Для нагрузки и специфической активации незрелых ДК (CD14⁺CD1a⁺) на 7-й день добавляли коктейль лизированных опухолевых клеток клеточного продукта IRTAN-2018 [10] в соотношении одна ДК и три лизированные опухолевые клетки; ростовые факторы: GM-CSF (72 нг/мл), IL-4 (20 нг/мл).

Через 48 ч ДК (CD1a⁺CD83⁺) собирали, осаждали центрифугированием [10]. Подсчет количества и оценку жизнеспособности ДК осуществляли с помощью автоматического счетчика клеток Countess™ (Invitrogen, Корея) и 0,4 % трипанового синего (Sigma, США).

ДКВ вводили внутривенно паравerteбрально, в четыре точки на расстоянии 3 см друг от друга, в дозе не менее 9 млн клеток. Схема иммунотерапии ДКВ представлена на рис. 2.

В соответствии с разработанным режимом, вакцины вводили с интервалом две недели в первые два месяца лечения, затем — один раз в 28 дней. За три дня до введения ДКВ все пациенты получали циклофосфамид 300 мг внутривенно капельно с иммуномодулирующей целью. При проведении адъювантной терапии в отсутствие прогрессирования лечение продолжали до года ежемесячно с увеличением интервалов между введениями до 3 мес. на втором году лечения с последующим завершением иммунотерапии и переходом под динамическое наблюдение. В самостоятельном режиме лечение проводилось до прогрессирования процесса по системе RECIST 1.1 или непереносимой токсичности.

Для сравнения эффективности проведенного лечения были проанализированы результаты терапии меланомы у 1243 пациентов, получавших лечение в указанный период времени и включенных в регистр исследования REGATA [12]. Для контроля адъювантного режима терапии были выбраны 160 человек, группу контроля для самостоятельного режима иммунотерапии

ДКВ составили 1083 пациента, получавшие различные терапевтические композиции по поводу распространенного опухолевого процесса. Использовались интерфероны, ингибиторы контрольных точек, таргетные препараты, полихимиотерапия и химиотерапия в монорежиме. Выборку осуществляли по следующим параметрам: морфологически верифицированный диагноз меланомы, стадия заболевания, вид терапии (самостоятельная или адъювантная).

Расчет показателей выживаемости производили от начала этапа лечения (для адъювантной терапии — от первого хирургического вмешательства, для самостоятельного лечения — от первого введения ДКВ). При проведении анализа ОВ оценивали до смерти больного от любой причины. ВДП заболевания — от момента начала вакцинотерапии до прогрессирования заболевания по системе RECIST 1.1 [11].

Статистический анализ. Статистические гипотезы рассчитывали отдельно для адъювантного и самостоятельного применения CaTeVac с использованием сведений, доступных на момент начала исследования.

В адъювантном режиме предполагалось сравнение с данными реальной клинической практики. Исходя из статистических сведений о выживаемости больных меланомой II–III стадией [13], мы оценивали вероятность смерти пациентов в первый год как 0,375. При запланированном уровне альфа-ошибки 0,05 и бета-ошибки 0,2, уровне цензурирования в 30 % и медиане наблюдения 3,5 года для подтверждения относительного риска смерти больных с адъювантным применением вакцин достаточно было включить 118 пациентов в исследовательскую группу и не менее 1 862 пациентов в группу контроля (допускалось неравномерное соотношение больных в экспериментальной и контрольной группах как 21 : 29) [14]. Первичными конечными точками была общая выживаемость (ОВ), вторичными — выживаемость без прогрессирования (ВБП).

Для расчета необходимого числа пациентов при самостоятельном применении вакцин использовался дизайн Флеминга [15]. Поскольку стандартным методом терапии в то время считалась химиотерапия, мы предполагали, что эффективность вакцин должна быть не ниже 10 % и составлять примерно 30 % при оценке частоты объективного ответа. Для двухстадийного дизайна при альфа-ошибке в 0,05 и бета-ошибке в 0,2 в исследование планировалось включить 37 больных. При этом не менее чем у двух из 20 больных на первом этапе должны были наблюдаться частичные ответы для продолжения исследования, а общее число объективных ответов для опровержения нулевой гипотезы о неэффективности терапии должно было быть равно семи.

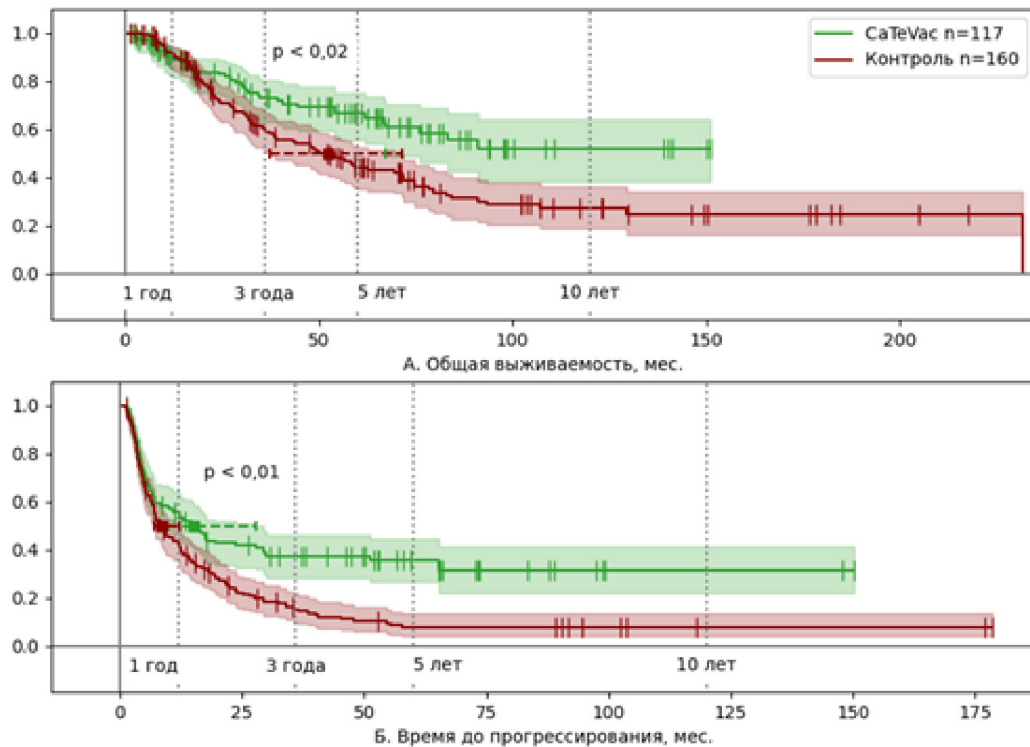


Рис. 3. Адьювантный режим иммунотерапии: 3, А — общая выживаемость; 3, Б — время до прогрессирования. ■ — пациенты, получавшие иммунотерапию CaTeVac; ■ — пациенты, получавшие другие варианты адьювантной терапии (ингибиторы контрольных точек, таргетную терапию, интерфероны)

Fig. 3. Outcomes of adjuvant immunotherapy: 3, А — Overall survival; 3, Б — Progression-free survival. ■ — Patients receiving CaTeVac immunotherapy; ■ — Patients receiving standard adjuvant therapies (checkpoint inhibitors, targeted agents, or interferon-based regimens)

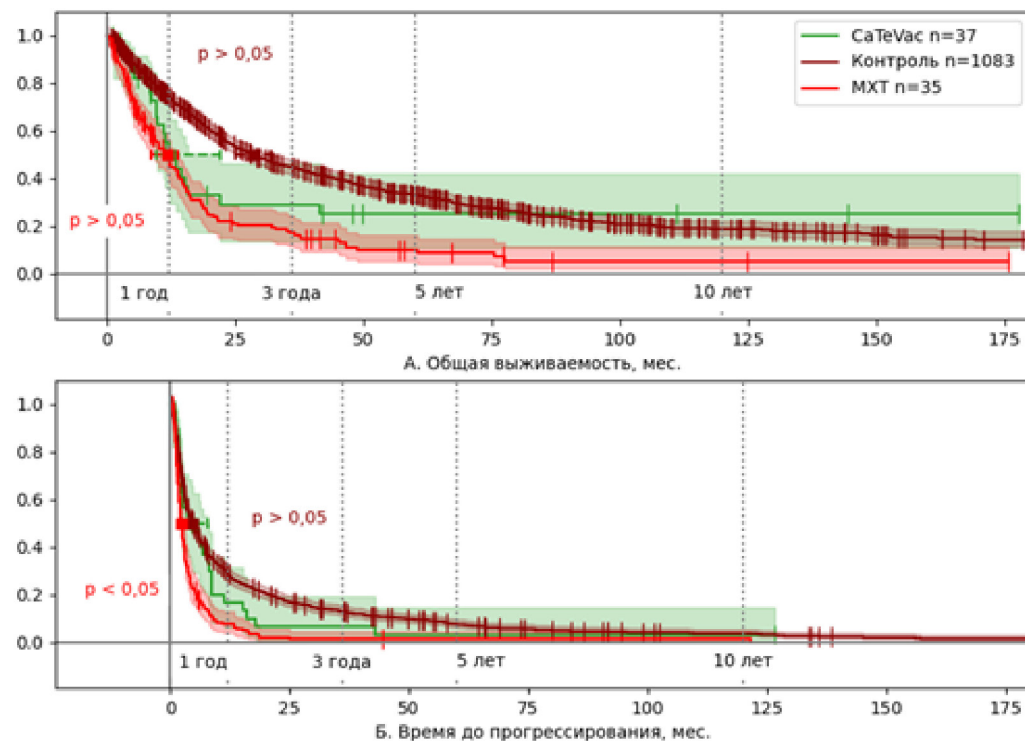


Рис. 4. Иммунотерапия в самостоятельном режиме: 4, А — общая выживаемость; 4, Б — время до прогрессирования. ■ — пациенты, получавшие иммунотерапию CaTeVac. ■ — пациенты, получавшие различные варианты лекарственной терапии (ингибиторы контрольных точек, таргетную терапию, интерфероны, полихимиотерапию (ПХТ), монохимиотерапию (МХТ), ■ — пациенты, получавшие МХТ

Fig. 4. Outcomes of standalone immunotherapy: 4, А — Overall survival; 4, Б — Progression-free survival. ■ — Patients receiving CaTeVac immunotherapy; ■ — Patients receiving combination therapies (checkpoint inhibitors, targeted agents, interferon-based regimens, or polychemotherapy); ■ — Patients receiving monochemotherapy only

Для анализа кривых выживаемости использовался метод Каплана — Майера. Для проверки гипотез о различии кривых применялись логранговый критерий. Эффекты множественных сравнений устранялись при помощи поправки Бонферрони. В построении диаграмм использовался язык Python 3 с библиотеками *numpy*, *pandas*, *matplotlib* и *lifelines*.

Результаты

Адъювантная терапия вакциной CaTeVac показала лучшие результаты по сравнению с контрольной группой (рис. 3).

При медиане периода наблюдения 42,7 мес. (95 % ДИ 7,1–13,2) медиана ОВ в группе CaTeVac не была достигнута, в то время как в группе контроля составила 52,5 мес. (95 % ДИ 37,2–71,6), а относительный риск смерти равен 0,557 (95 % ДИ 0,381–0,813) при сравнении с адъювантной терапией, $p < 0,02$. Показатели одно-, двух-, пяти- и десятилетней ОВ составили 90, 73,1, 66,7 и 52,1 % соответственно, тогда как в группе контроля они были 92, 60,5, 44,1 и 27,1 %. Таким образом, исследование в группе адъювантной терапии достигло

основной конечной точки. Детальные параметры выживаемости представлены в прил. 1. Медиана времени до прогрессирования (ВДП) также была статистически значимо выше и составила в группе CaTeVac 15,0 мес. (95 % ДИ 7,1–27,9) против 8,6 мес. в контрольной группе (95 % ДИ 6,9–12,2), ОР 0,576 (95 % ДИ 0,433–0,765) при сравнении с адъювантной терапией, и 0,525 (95% ДИ 0,43–0,641) при сравнении только с хирургией, $p < 0,01$. Одно-, трех-, пяти- и десятилетние ВБП составили 55,72, 37,25, 35,97 и 31,47 % в группе CaTeVac и 42,47, 15,45, 7,93 и 7,93 % в группе контроля соответственно. Подробные характеристики сравнений и функции риска прогрессирования и смерти представлены в онлайн-приложении.

В режиме самостоятельной терапии объективный ответ наблюдался лишь у двух из 37 включенных больных. Таким образом, исследование в данной когорте не достигло своей основной конечной точки. Медиана ОВ для группы CaTeVac составила 12,4 мес. (95 % ДИ 9,7–22,1), а медиана ВДП — 4,6 мес. (95 % ДИ 2,4–7,9), что сопоставимо с результатами контрольной группы 28,5 мес., (95 % ДИ 25,1–32,0) для ОВ ($p > 0,05$) и 4,8 мес. (95 % ДИ 4,1–5,3)

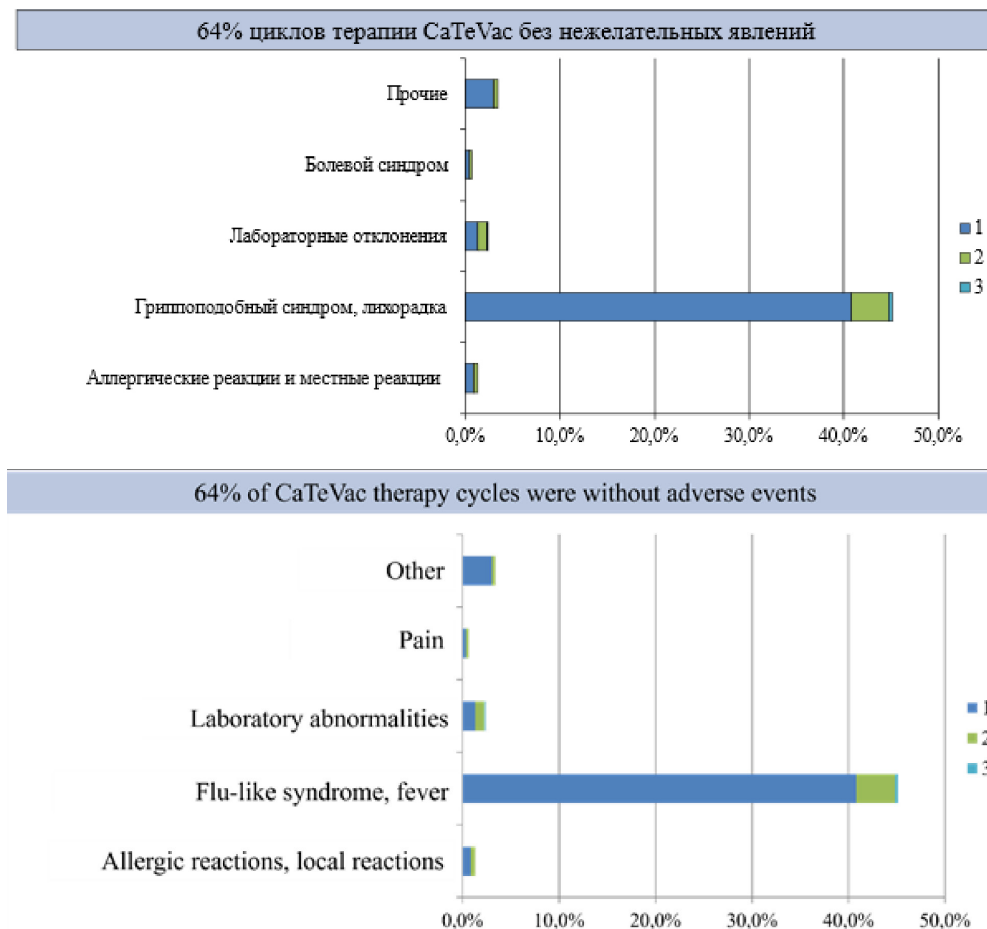


Рис. 5. Частота нежелательных явлений иммунотерапии вакциной CaTeVac у пациентов в исследовании DENDRON-01

Fig. 5. Incidence of adverse events associated with CaTeVac immunotherapy in the DENDRON-01 trial

для ВДП ($p > 0,05$) (рис. 4). Статистически значимые различия были получены при сравнении показателей ВДП в группе CaTeVac и монокимиотерапии ($n = 35$) где медиана составила 2,3 мес. (95 % ДИ 1,9–2,8; $p < 0,05$), и не отличались по ОВ (медиана — 11,8 мес. (95 % ДИ 8,7–13,8; $p > 0,05$). Подробные характеристики выживаемости больных метастатической меланомой и относительные риски прогрессирования и смерти, а также частоты ответов по RECIST представлены в онлайн-приложении.

Переносимость иммунотерапии была удовлетворительной у большинства пациентов (рис. 5). Чаще всего наблюдали гриппоподобный синдром, который регистрировали в 45,1 % циклах применения терапии, при этом лихорадка 3-й степени отмечена в единичных случаях (0,3 %), а лихорадка 2-й степени возникала в 4 % циклов. Частота других нежелательных явлений была низкой. Болевой синдром, аллергические и местные реакции, отклонения лабораторных показателей 1–2-й степени встречались менее чем в 5 % циклов. 64 % циклов терапии CaTeVac не сопровождалось нежелательными явлениями, что позволило пациентам продолжать лечение без потери качества жизни.

Обсуждение

Результаты исследования DENDRON-01 демонстрируют высокую эффективность аутологичной дендритно-клеточной вакцины CaTeVac в лечении меланомы в адъювантном режиме. Полученные данные согласуются с результатами современных международных исследований дендритно-клеточных вакцин при меланоме [16]. К ограничениям исследования относятся его наблюдательный характер и отсутствие рандомизации.

Сравнение с современными стандартами адъювантной терапии

Иммунотерапия ИКТ в настоящее время является стандартом адъювантной терапии меланомы высокого риска. В адъювантном режиме CaTeVac продемонстрировала результаты, сопоставимые с терапией ИКТ. Так, в исследовании KEYNOTE-716 при анализе адъювантной иммунотерапии при медиане наблюдения 39,4 мес. пембролизумаб обеспечивал 36-месячную безрецидивную выживаемость 76,2 против 63,4 % в группе плацебо (95 % ДИ 0,49–0,79), наши данные демонстрируют сопоставимое снижение риска рецидива при существенно более низкой частоте токсичности 3-й степени (< 5 против 17 % в KEYNOTE-716) [2]. Это подтверждает гипотезу о том, что индукция поликлонального CD8+ ответа ДКВ может конкурировать с моноклональной PD-1-блокадой на этапе минималь-

ной остаточной болезни. При этом ДКВ имеет ряд потенциальных преимуществ: персонализированный подход, минимальная токсичность и возможность формирования долговременной иммунологической памяти [6].

Сравнение с результатами исследований ДКВ

По нашим данным, за более чем десятилетний период наблюдения медиана ОВ у пациентов в группе CaTeVac не была достигнута при медиане 52,5 мес. в контрольной группе, что полностью согласуется с данным метаанализа, опубликованного в 2024 г., который показал, что ДКВ, активированные опухолевыми лизатами, демонстрируют статистически значимое улучшение общей выживаемости в сравнении с контрольной группой [8]. В метаанализ были включены исследования с участием 564 пациентов, получавших ДКВ в адъювантном режиме. При трехлетнем наблюдении ОС в группе, получавшей ДКВ, была выше, по сравнению с контрольной группой ($p < 0,001$). Еще в одном исследовании III фазы 148 пациентов с меланомой ПБВ/С стадии после хирургического этапа были рандомизированы для получения адъювантной терапии ДКВ ($n = 99$) или плацебо ($n = 49$) [17]. Медиана ВДП в этом исследовании составила 12,7 мес. против 19,9 мес. соответственно (ОР 1,25; 90 % ДИ: 0,88–1,79; $p = 0,29$). Медиана ОВ не была достигнута в обеих группах лечения (ОР 1,32; 90 % ДИ: 0,73–2,38; $p = 0,44$). Побочные явления 3–4-й степени зарегистрированы у 5 и 6 % пациентов соответственно. Данное исследование не достигло первичной конечной точки, хотя в группе, получавшей лечение ДКВ, у 67,1 % пациентов был сформирован Т-клеточный ответ на антигены, использованные для нагрузки ДК. Важно подчеркнуть, что полученные нами результаты соответствуют критерию эффективности RUSSCO 0-1A [18], однако требуют подтверждения в рандомизированном исследовании.

Самостоятельный режим иммунотерапии ДКВ CaTeVac

В самостоятельном режиме иммунотерапия ДКВ не продемонстрировала значимых различий с общей контрольной группой. Частота объективного ответа оставалась низкой, что в целом соответствует литературным данным [19, 20]. Однако CaTeVac была более эффективна по ВДП в сравнении с монокимиотерапией. В исследовании R.O. Dillman и соавт. (2018) продемонстрирована эффективность иммунотерапии ДКВ с аутологичными опухолевыми антигенами в самостоятельном режиме терапии меланомы. Медиана ОВ для всех 72 пациентов, включенных в исследование, составила 49,4 мес. (95 % ДИ: 38,6–60 мес.), а медиана ВДП составила 5,4 мес. [19]. При этом группа пациентов была

неоднородна, ее составляли не только больные с исчерпанными возможностями стандартного лечения, но и пациенты с удаленными метастатическими очагами, которые включены в наш эксперимент в группу адъювантной терапии. Медиана ОВ в сопоставимой группе с измеримой опухолью IV стадии составила 18,5 мес. (95 % ДИ: 12,6–42,7 мес.), с медианой ВДП в этой группе — 3,4 мес., что уже согласуется с нашими результатами. Важно подчеркнуть, что вакциноterapia может существенно повлиять на эффективность последующего лечения [21, 22]. Эффективность вакцин в поддерживающей терапии также была ранее продемонстрирована в рандомизированном исследовании [23]. Таким образом, вакциноterapia может изучаться в качестве компонента комплексного лечения, но не самостоятельного подхода при метастатической меланоме.

Профиль безопасности ДКВ CaTeVac

Иммуноterapia ДКВ в исследовании характеризовалась высоким профилем безопасности с низкой частотой нежелательных явлений (менее 5 % для нежелательных явлений 3-й степени). Это резко контрастирует с показателями токсичности 3-й степени и выше, связанными с применением иммунотерапии ИКТ: анти-CTLA-4 (30 %), анти-PD-1 (15 %), анти-CTLA4 в сочетании с анти-PD-1 (60 %), цитокинотерапии IL-2 (около 100 %), и таргетной терапии ингибиторами BRAF/MEK (60 %) [24].

В качестве антигена для нагрузки ДК в вакцине CaTeVac использован запатентованный опухолевый лизат IRTAN-2018, содержащий широкий спектр высокоиммуногенных опухолеассоциированных раково-тестикулярных антигенов. Наши исследования показывают преимущества в активации ДК аллогенным лизатом как по сравнению с пептидными вакцинами, направленными на отдельные антигены, за счет обеспечения презентации множественных эпитопов и снижения риска развития резистентности, так и с аутологичными опухолевыми клетками за счет снижения риска иммуносупрессии [25].

Заключение

Исследование DENDRON-01, представляющее крупнейший отечественный опыт применения аутологичной дендритно-клеточной вакцины, демонстрирует высокий профиль безопасности и удовлетворительную переносимость CaTeVac у больных меланомой как в адъювантном, так и самостоятельном режиме применения.

Наиболее значимые результаты получены при применении CaTeVac в адъювантном режиме у пациентов со II–III стадией меланомы после циторедукции: отмечено достоверное увеличе-

ние общей и безрецидивной выживаемости по сравнению со стандартными подходами.

Самостоятельная терапия у пациентов с распространенным процессом была эффективнее по сравнению с монокимотерапией по ВДП, но не имела преимуществ перед другими методами лечения. Полученные результаты при метастатическом процессе предполагают целесообразность использования CaTeVac как компонента комплексного лечения.

Таким образом, иммуноterapia дендритно-клеточной вакциной CaTeVac представляет собой эффективный и безопасный вариант персонализированной иммунотерапии, который может применяться в комплексном лечении пациентов с меланомой высокого риска. Продолжение исследований в данном направлении будет способствовать улучшению долгосрочных результатов лечения этого агрессивного заболевания. Полученные результаты имеют важное значение для развития персонализированной иммунотерапии онкологических заболеваний в России.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

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, выписка № 23/48 из протокола заседания № 2 от 20.02.2020.

Все больные подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

All procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of Declaration of Helsinki Protocol (2013). The study received formal approval from the institutional ethics committee (Protocol No. 2, approved February 20, 2020). Prior to participation, all enrolled patients provided written informed consent following detailed explanation of the study procedures.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Funding

The work was performed without external funding.

Участие авторов

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

All authors have approved the final version of the article before publication, agreed to assume responsibility for all aspects of the work, implying proper review and resolution of issues related to the accuracy or integrity of any part of the work.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2023 году. Под ред. Каприна А.Д., Старинского В.В., Шахзадовой А.О. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. 2024; 262.-URL: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2024/06/sop-2023-elektronnaya-versiya.pdf>.-ISBN: 978-5-85502-297-1. [The state of cancer care for the Russian population in 2023 Ed. by Kaprin A.D., Starinsky V.V., Shakhzadova A.O. M.: MNOI named after PA Herzen – branch of the Federal State Budgetary Institution “NMIC of Radiology” of the Ministry of Health of the Russian Federation. 2024; 262.-URL: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2024/06/sop-2023-elektronnaya-versiya.pdf>.-ISBN: 978-5-85502-297-1 (in Rus)].
2. Luke J.J., Ascierto P.A., Khattak M.A., et al. Pembrolizumab versus placebo as adjuvant therapy in stage IIB or IIC melanoma: Final analysis of distant metastasis-free survival in the phase 3 KEYNOTE-716 study. *J Clin Oncol.* 2023; 41(17 suppl): LBA9505-LBA9505.-DOI: 10.1200/JCO.2023.41.17_suppl.LBA9505.-URL: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2023.41.17_suppl.LBA9505.
3. Kirkwood J.M., Del Vecchio M., Weber J., et al. Adjuvant nivolumab in resected stage IIB/C melanoma: primary results from the randomized, phase 3 CheckMate 76K trial. *Nat Med.* 2023; 29(11): 2835-2843.-DOI: 10.1038/s41591-023-02583-2.-URL: <https://www.nature.com/articles/s41591-023-02583-2.pdf>.
4. Suda K. The ABCs of preventing hyperprogressive disease after immunotherapy: awareness, biomarkers, and combination. *J Thorac Dis.* 2019; 11(Suppl 3): S347-S351.-DOI: 10.21037/jtd.2018.12.112.-URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30997217>; <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6424788/>.
5. Балдуева И.А., Нехаева Т.Л., Проценко С.А., et al. Дендритноклеточные 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-solidnyimi-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-solidnyimi-opuholyami.pdf>. (in Rus)].
6. Новик А.В. Принципы современной иммунотерапии. *Фарматека.* 2018; (7 (360)): 10-18.-DOI: 10.18565/pharmateca.2018.7.10-18.-URL: <https://lib.medvestnik.ru/articles/Principy-sovremennoi-immunoterapii.html>. [Novik A.V. Principles of modern immunotherapy. *Pharmateca.* 2018; (7 (360)): 10-18.-DOI: 10.18565/pharmateca.2018.7.10-18.-URL: <https://lib.medvestnik.ru/articles/Principy-sovremennoi-immunoterapii.html> (in Rus)].
7. Mastelic-Gavillet B., Balint K., Boudousquie C., et al. Personalized dendritic cell vaccines-recent breakthroughs and encouraging clinical results. *Front Immunol.* 2019; 10: 766.-DOI: 10.3389/fimmu.2019.00766.-URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31031762>; <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6470191/>.
8. Silva R.O.d.S., Freitas J.L.R., Gonçalves O.d.D.d.R.R., et al. Dendritic cell vaccine as a strategy to prevent melanoma recurrence after local resection: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol.* 2024; 42(16 suppl): e21561-e21561.-DOI: 10.1200/JCO.2024.42.16_suppl.e21561.-URL: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2024.42.16_suppl.e21561.
9. Lei W., Zhou K., Lei Y., et al. Cancer vaccines: platforms and current progress. *Mol Biomed.* 2025; 6(1): 3.-DOI: 10.1186/s43556-024-00241-8.-URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/39789208>.
10. Patent 2714208 C1. Балдуева И.А., Данилова А.Б., Нехаева Т.Л., et al. Клеточный продукт для нагрузки и активации дендритных клеток человека. Рос. Фед.: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Priority date 2019-03-05. 2019.-URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=42480199>. [Patent 2714208 C1. Baldueva I.A., Danilova A.B., Nehaeva T.L., et al. Cellular product for loading and activation of human dendritic cells. Ros. Fed.: Federal State Budgetary Institution N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology. Ministry of Health of the Russian Federation. Priority date 2019-03-05. 2019.-URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=42480199> (In Rus)].
11. Eisenhauer E.A., Therasse P., Bogaerts J., et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* (Oxford, England: 1990). 2009; 45(2): 228-247.-DOI: 10.1016/j.ejca.2008.10.026.
12. ClinicalTrials.gov. Identifier: NCT05539677. Biobank and Register of Patients With Agresive Tumors for Translational and Analytical Research (REGATA). N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology.-URL: <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05539677?term=REGATA&rank=1> (19.06.2024).
13. Мерабишвили В.М., Чепик О.Ф. Анализ выживаемости и годичной летальности больных злокачественной меланомой кожи на популяционном уровне. *Вопросы онкологии.* 2006; 52(4): 385-391.-EDN: KWAGSX.-URL: https://elibrary.ru/download/elibrary_12887178_98086678.pdf. [Merabishvili V.M., Chepik O.F. Evaluation of survival and yearly lethality in malignant skin melanoma in a population. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology.* 2006; 52(4): 385-391.-EDN: KWAGSX. URL: https://elibrary.ru/download/elibrary_12887178_98086678.pdf. (in Rus)].
14. Schoenfeld D.A. Sample-size formula for the proportional-hazards regression model. *Biometrics.* 1983; 39(2): 499-503.-URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6354290>.
15. Fleming T.R. One-sample multiple testing procedure for phase II clinical trials. *Biometrics.* 1982; 38(1): 143-151.
16. Sheykhhasan M., Ahmadieh-Yazdi A., Heidari R., et al. Revolutionizing cancer treatment: The power of dendritic cell-based vaccines in immunotherapy. *Biomed Pharmacother.* 2025; 184: 117858.-DOI: 10.1016/j.biopha.2025.117858.-URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/39955851>.
17. Bol K.F., Schreiber G., Bloemendal M., et al. Adjuvant dendritic cell therapy in stage IIB/C melanoma: the MIND-DC randomized phase III trial. *Nat Commun.* 2024; 15(1): 1632.-DOI: 10.1038/s41467-024-45358-0.-URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/38395969>.
18. Носов Д.А. Критерии оценки клинической значимости. *Злокачественные опухоли.* 2024; 14(3s2): 6-14. [Nosov D.A. Clinical significance assessment criteria. *Malignant Tumors.* 2024; 14(3s2): 6-14.(In Rus)].
19. Dillman R.O., Cornforth A.N., McClay E.F., Depriest C. Patient-specific dendritic cell vaccines with autologous tumor

- antigens in 72 patients with metastatic melanoma. *Melanoma Manag.* 2019; 6(2): MMT20.-DOI: 10.2217/mmt-2018-0010.-URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31406564>.
20. Anguille S., Smits E.L., Lion E., et al. Clinical use of dendritic cells for cancer therapy. *Lancet Oncol.* 2014; 15(7): e257-267.-DOI: 10.1016/s1470-2045(13)70585-0.
 21. van Willigen W.W., Bloemendal M., Boers-Sonderen M.J., et al. Response and survival of metastatic melanoma patients treated with immune checkpoint inhibition for recurrent disease on adjuvant dendritic cell vaccination. *Oncoimmunology.* 2020; 9(1): 1738814.-DOI: 10.1080/2162402x.2020.1738814.-URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7790511/>.
 22. Boudewijns S., Koornstra R.H., Westdorp H., et al. Ipilimumab administered to metastatic melanoma patients who progressed after dendritic cell vaccination. *Oncoimmunology.* 2016; 5(8): e1201625.-DOI: 10.1080/2162402x.2016.1201625.-URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5007966/>.
 23. Petenko N.N., Mikhaylova I.N., Chkadua G.Z., et al. Adjuvant dendritic cell (DC)-based vaccine therapy of melanoma patients. *J Clin Oncol.* 2012; 30(15_suppl): 2524-2524.-DOI: 10.1200/jco.2012.30.15_suppl.2524.-URL: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2012.30.15_suppl.2524.
 24. Baxi S., Yang A., Gennarelli R.L., et al. Immune-related adverse events for anti-PD-1 and anti-PD-L1 drugs: systematic review and meta-analysis. *BMJ (Clinical research ed).* 2018; 360: k793.-DOI: 10.1136/bmj.k793.-URL: <https://www.bmj.com/content/bmj/360/bmj.k793.full.pdf>.
 25. 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: 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: 10.33978/2307-3586-2022-18-17-8-17 (in Rus)].

Поступила в редакцию / Received / 14.07.2025

Прошла рецензирование / Reviewed / 29.07.2025

Принята в печать / Accepted for publication / 04.09.2025

Сведения об авторах / Author Information / ORCID

Татьяна Леонидовна Нехаева / Tatiana 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 / Aleksey 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.

Анна Борисовна Данилова / Anna B. Danilova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4796-0386>; eLibrary SPIN-9387-8328, Researcher ID H-7828-2014, Author ID 7005563064.

Полина Алексеевна Савченко / Polina A. Savchenko / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0002-1552-7684>; eLibrary SPIN: 7989-1753; Researcher ID (WOS): MVV-4375-2025; Author ID (Scopus): 59529186100.

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.

