



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

Оценка прогностического значения реакции гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ) при применении аутологичной дендритно-клеточной вакцины у больных меланомой и саркомами мягких тканей

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

© Tatiana L. Nekhaeva¹, Polina A. Savchenko^{1,2}, Alexey V. Novik^{1,2}, Natalia A. Efremova¹, Irina A. Baldueva¹

Assessment of Prognostic Value of Delayed-Type Hypersensitivity (DTH) Reaction in The Application of Autologous Dendritic Cell Vaccine in Patients with Melanoma and Soft Tissue Sarcomas

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

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

Введение. Дендритно-клеточная вакциноterapia (ДКВ) является перспективным методом иммунотерапии злокачественных опухолей. Одним из методов определения иммунологической эффективности применения ДКВ является оценка реакции гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ).

Цель. Оценка прогностического значения реакции ГЗТ у больных меланомой (Мел) и саркомами мягких тканей (СМТ), получавших аутологичную противоопухолевую ДКВ.

Материалы и методы. В исследование включено 277 пациентов с морфологически верифицированным диагнозом Мел (n = 143), СМТ (n = 134), получавших лечение в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова с 2009 по 2023 гг. в адъювантном (78,3 % и 14,9 %) и самостоятельном (21,7 % и 85,1 %) режимах при Мел и СМТ соответственно. 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. ДКВ вводили внутривенно паравертебрально в общей дозе не менее 9–10 млн клеток с интервалом 2–4 нед. Оценку реакции ГЗТ проводили через 24 ч. после введения ДКВ с помощью измерения размеров папулы и гиперемии в местах введения. Увеличение реакции ГЗТ более 10 мм на фоне терапии, расценивалось как конверсия реакции ГЗТ. Для статистической оценки параметров реакции ГЗТ и степени взаимосвязи конверсии на показатели общей выживаемости (ОВ) и времени до прогрессирования (ВДП) использовался многофакторный анализ регрессии Кокса.

Результаты. Конверсия реакции ГЗТ является независимым от других показателей (диагноз, режим терапии) фактором. Так, в многофакторной модели наличие конверсии реакции ГЗТ снижало риск смерти на 46 % (95 %

Introduction. Dendritic cell vaccine (DCV) therapy is a promising immunotherapeutic approach for the treatment of malignant tumors. Estimation of delayed-type hypersensitivity (DTH) reaction is the useful method to determine the immunological efficacy of DCV application.

Aim. Evaluation of the prognostic value of DTH response in patients with melanoma (Mel) and soft tissue sarcoma (STS) receiving autologous antitumor DCV.

Materials and Methods. The study sample included 277 patients with morphologically verified diagnosis of Mel (n = 143), STS (n = 134), receiving DCV at the N.N. Petrov National Medical Research Centre of Oncology from 2009 to 2023 in adjuvant (78.3 % and 14.9 %) and therapeutic (21.7 % and 85.1 %) regimens for Mel and STS, respectively. Adjuvant therapy was performed in stage II–IV patients with a high risk of recurrence after complete cytoreduction. Therapeutic vaccine therapy was only used in patients who had exhausted their standard treatment options and had tumor foci. DCV was injected intradermally paravertebrally every 2–4 weeks at a total dose of at least 9–10 million cells. The DTH response was assessed 24 hours after each DCV injection by measuring papule size and hyperemia at the injection sites. The increase in DTH response ≥ 10 mm on treatment was considered a conversion of the DTH response. Multivariate Cox regression analysis was used to statistically evaluate DTH response parameters and their association with overall survival (OS) and time to progression (TTP).

Results. The conversion of the DTH response is a factor independent of other parameters (diagnosis, therapy regimen). In a multivariate model, the presence of DTH response conversion reduced the risk of death by 46 % (95 % CI

ДИ 21–64 %; $p = 0,02$), а риск прогрессирования на 39 % (95 % ДИ 20–55 %; $p = 0,001$). Наличие конверсии не имело сильных ($> 0,7$) корреляций регрессионных остатков, что подтверждает независимость переменной.

Выводы. Оценка реакции ГЗТ на введение ДКВ является важным показателем, который требуется определять в процессе лечения. Конверсия реакции ГЗТ ассоциирована с увеличением ВДП и ОВ. Этот фактор необходимо учитывать при анализе эффективности терапии у пациентов с Мел и СМТ, получающих аутологичную ДКВ.

Ключевые слова: аутологичная дендритно-клеточная вакцина; меланома; саркома мягких тканей; гиперчувствительность замедленного типа

Для цитирования: Нехаева Т.Л., Савченко П.А., Новик А.В., Ефремова Н.А., Балдуева И.А. Оценка прогностического значения реакции гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ) при применении аутологичной дендритно-клеточной вакцины у больных меланомой и саркомами мягких тканей. *Вопросы онкологии*. 2024; 70(6): 1077-1085.-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-6-1077-1085

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

Введение

В настоящее время меланома и саркома являются одними из наиболее опасных злокачественных новообразований человека [1]. Выдающиеся успехи последних лет, начавшиеся именно в лечении меланомы, подтвердили, что иммунотерапия является одним из основных подходов к лечению злокачественных опухолей. Вместе с тем проблема первичной и вторичной резистентности к лечению сохраняется [2], что требует разработки иных подходов к иммунотерапии. Одним из таких направлений является применение вакцин на основе аутологичных дендритных клеток [3]. Основная задача этого метода — усиление презентации опухолеассоциированных и опухолеспецифичных антигенов для индукции противоопухолевого иммунного ответа.

Важным аспектом применения любого метода лечения является адекватная оценка его эффективности. Если методы оценки клинической эффективности достаточно широко изучены, то оценка иммунологической эффективности вакцинотерапии остаётся до сих пор недостаточной [4]. Актуальность данного исследования определяется также тем, что клинические успехи иммунотерапевтического подхода в лечении опухолей могут быть одновременно поразительными и неудовлетворительными: у многих пациентов с различными типами опухолей наблюдается выраженный клинический ответ на иммунотерапию, но у еще большего числа клиническая польза минимальна или отсутствует [5], что определяется ограничениями, накладываемыми способом активации противоопухолевого иммунного ответа.

Одним из наиболее удобных в практическом отношении методом оценки иммунологической эффективности ДКВ является оценка реакции

21–64 %; $p = 0,02$) and the risk of progression by 39 % (95 % CI 20–55 %; $p = 0,001$). The presence of conversion did not have strong ($> 0,7$) correlations of the regression residuals, confirming the independence of the variable.

Conclusion. Assessment of the DTH response to DCV injection is an important indicator to be determined during the course of treatment. Conversion of the DTH response is associated with an increase in TTP and OS and should be considered as an efficacy objective in patients with Mel and STS receiving autologous DCV.

Keywords: autologous dendritic cell vaccine; melanoma; soft tissue sarcoma; delayed-type hypersensitivity

For Citation: Tatiana L. Nekhaeva, Polina A. Savchenko, Aleksei V. Novik, Natalia A. Efremova, Irina A. Baldueva. Assessment of prognostic value of delayed-type hypersensitivity (DTH) reaction in the application of autologous dendritic cell vaccine in patients with melanoma and soft tissue sarcomas. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2024; 70(6): 1077-1085. (In Rus).-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-6-1077-1085

ГЗТ. Данная реакция обусловлена активацией клеточного звена иммунитета и реализуется за счёт Т-лимфоцитов, которые обладают определённой специфичностью к вводимому антигену. В ответ на введение антигена локализованные в коже антигенпрезентирующие клетки секретируют цитокины, привлекающие CD4+ клетки памяти, которые в свою очередь активируют макрофаги и цитотоксические Т-лимфоциты (ЦТЛ) [6]. Возникает эритема и/или пальпируемое уплотнение в месте введения антигена, которое оценивается через 24 ч. после инъекции. Однако данные о способах интерпретации результатов и целесообразности их использования у онкологических больных противоречивы и требуют проведения дальнейших исследований. Целью нашей работы стала оценка вариабельности и прогностического значения реакции ГЗТ у пациентов Мел и СМТ, получавших аутологичную ДКВ в адьювантном и самостоятельном режимах.

Материалы и методы

В рамках исследования REGATA [7] использован уникальный опыт клинического применения аутологичной противоопухолевой ДКВ в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова.

В исследование, после подписания информированного согласия, было включено 277 пациентов с морфологически верифицированным диагнозом Мел ($n = 143$), СМТ ($n = 134$), получавших лечение в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова с 2009 по 2023 г. Пациенты получали терапию в адьювантном (78,3 % и 14,9 %) и самостоятельном (21,7 % и 85,1 %) режимах при Мел и СМТ соответственно.

Адьювантная 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.

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

Основными критериями включения в исследование были: возраст старше 18 лет; гистологически подтвержденный диагноз саркомы мягких тканей или меланомы (включая редкие формы меланом, такие как увеальная меланома и меланомы слизистых); 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 4 нед. 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; отказ больного от продолжения участия в исследовании; не выполнение пациентом процедур исследования; развитие заболеваний или состояний, препятствующих продолжению участия больного в исследовании.

От всех участников исследования было получено письменное информированное согласие.

Противоопухолевая вакцина представляет собой суспензию аутологичных дендритных клеток (ДК) пациента с Мел и СМТ, нагруженных опухолевыми антигенами *in vitro*, и введенная обратно больному [3]. Механизм действия заключается в генерации специфического клеточно-опосредованного иммунного ответа на опухолевые антигены, представленные ДК, вследствие которого возможно отторжение опухоли.

Технология приготовления вакцины на основе аутологичных дендритных клеток, нагруженных опухолевым лизатом, заключалась в

Таблица 1. Характеристика больных, включённых в исследование
Table 1. Characteristics of the patients included in the study

Диагноз:	Меланома		СМТ	
	А	С	А	С
Режим терапии:				
Количество больных	112 (78 %)	31 (22 %)	20 (15 %)	114 (85 %)
Возраст, лет				
Медиана	52	52	38,5	47
Диапазон	18–85	18–84	25–65	18–79
Пол				
Мужской	50 (44 %)	12 (39 %)	9 (45 %)	37 (32 %)
Женский	62 (55 %)	19 (61 %)	11 (55 %)	77 (68 %)
Стадия				
II	16 (14 %)	0 (0 %)	6 (30 %)	17 (15 %)
III	57 (51 %)	2 (7 %)	3 (15 %)	20 (17 %)
IV	39 (35 %)	29 (93 %)	11 (55 %)	77 (68 %)
Циклы ДКВ				
Количество циклов проведения ДКВ	1385	164	438	953
Диапазон кол-ва проведенных циклов ДКВ у одного пациента	1–50	1–22	2–54	1–80
Наблюдение за больными				
Медиана длительности, дни	1280	302	1555	340
Мин., дни	37	29	266	20
Макс., дни	5410	4395	2599	2424

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

дифференцировке ДК из адгезионной моноцитарной фракции (CD14⁺) периферической крови больных злокачественными новообразованиями. 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 [3].

Для нагрузки и специфической активации незрелых ДК (CD14⁺CD1a⁺) на 7-й день добавляли коктейль лизированных аутологичных и/или аллогенных опухолевых клеток клеточного продукта «IRTAN-2018» [8] в соотношении 1 ДК и 3 лизированные опухолевые клетки, ростовые факторы: GM-CSF (72 нг/мл), IL-4 (20 нг/мл).

Через 48 ч. ДК (CD1a⁺CD83⁺) собирали, осаждали центрифугированием [5]. 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 паравертбрально, в 4 точки на расстоянии 3 см друг от друга, в дозе не менее 9 млн клеток. Базовая схема лечения: 1 раз в 2–3 нед. (первые два мес. лечения), затем 1 раз в 28 день (мес.). При проведении адъювантной терапии допускается кратность введения клеточного продукта до 1 раза в 3 мес. на втором году лечения. За 3 дня до введения ДКВ пациенты получали циклофосфамид 300 мг в/в кап. с иммуномодулирующей целью. Лечение проводится до появления прогрессирования процесса, окончания запланированной длительности терапии (2 года в адъювантном режиме) или непереносимой токсичности. В соответствии с целью данной работы, оценку реакции ГЗТ проводили через 24 ч. после введения вакцины с помощью измерения размеров папулы и гиперемии во всех 4 точках в местах введения ДКВ. Регистрацию реакций выполняли с помощью фотокамеры.

Для оценки вариабельности реакции ГЗТ использовался метод Бленда-Альтмана [9] и непараметрические статистики. На основании полученных результатов были установлены минимально определяемые различия, которые использовались для оценки динамики реакции ГЗТ.

Для статистической оценки связи параметров реакции ГЗТ с показателями общей выживаемости (ОВ) и времени до прогрессирования (ВДП) использовался многофакторный анализ регрессии Кокса.

В модели включались следующие параметры: вид заболевания (Мел или СМТ), стадия заболевания, вид терапии (самостоятельная или адъювантная), конверсия ГЗТ (увеличение размеров реакции на 2 и последующие введения вакцины более, чем минимально определяемые различия, по сравнению с первым введением), минималь-

ные и максимальные размеры реакции ГЗТ при первом и при последующих введениях вакцины.

Расчет показателей выживаемости производился 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 [10].

Результаты

Оценку размеров реакции ГЗТ (мм) проводили у всех пациентов, через 24 ч. после каждого цикла ДКВ. Степень выраженности реакции варьировала от неопределяемой, бледно-розовой, слабо гиперемированной до выражено гиперемированной папулы (рис. 1, 2).

Вариабельность реакции ГЗТ через 24 ч. после проведенного цикла иммунотерапии ДКВ колеблется от 10 мм (95 % ДИ 10,980; 10,162) до -11 мм (95 % ДИ -10,597; -11,415). На основании полученных значений вариабельности измерений реакции ГЗТ установлено, что минимально определяемые различия составляют 10 мм и расцениваются как положительная иммунная реакция на введение ДКВ.

В данной работе оценивали минимальный и максимальный размер реакции ГЗТ при первой вакцинации, а также наличие увеличения размеров реакции ГЗТ на фоне терапии ДКВ с учетом установленных минимально определяемых различий в 10 мм — конверсии реакции ГЗТ (рис. 1).

В нашем исследовании выживаемость больных меланомой и саркома миеломы мягких тканей, получавших ДКВ, не имела статистически значимых отличий ($p = 0,08$). Поэтому все наблюдения на первом этапе анализировались совместно.

В работе показана взаимосвязь размеров реакции ГЗТ с общей выживаемостью больных Мел и СМТ, получавших ДКВ в самостоятельном ($p = 0,016$), но не в адъювантном ($p = 0,088$) режиме, что представлено на рис. 3. При однофакторном анализе ВДП у больных, получавших адъювантную терапию, наблюдались лучшие показатели времени до прогрессирования, по сравнению с пациентами без конверсии (медиана ВДП 25 против 6,9 мес., $p = 5,2 \times 10^{-5}$). При проведении многофакторного анализа методом пропорциональных рисков Кокса было установлено, что конверсия реакции ГЗТ является независимым от других показателей (диагноз, характер лечения (адъювантный или самостоятельный)) фактором. Наличие конверсии не имело сильных ($> 0,7$) корреляций регрессионных остатков, что подтверждает независимость переменной.

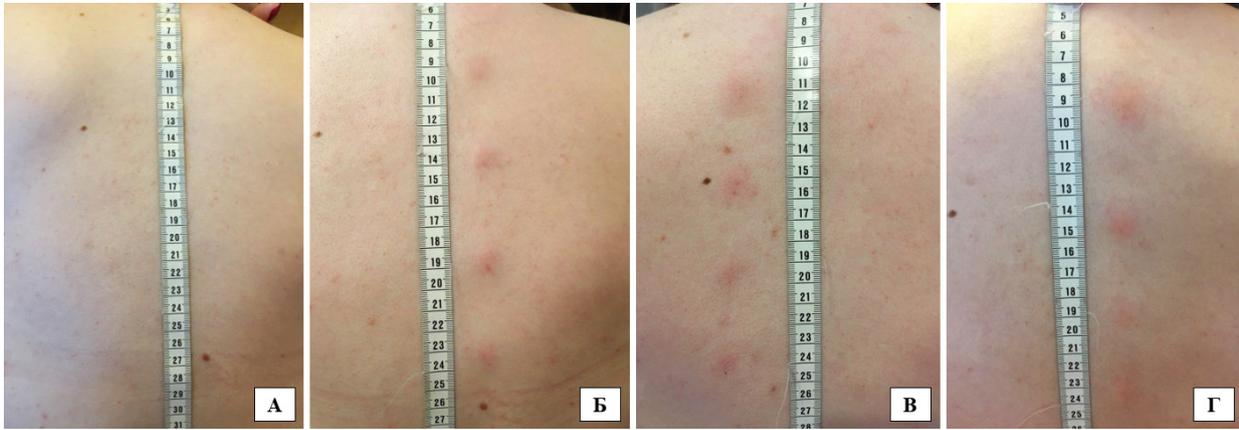


Рис. 1. Пациентка Г., 35 л., синовиальная саркома мягких тканей левого предплечья. Пример динамики реакции ГЗТ, мм (с конверсией) на фоне проведения ДКВ: А — после 1 вакцинации (0 × 0 × 0 × 0); Б — после 2 вакцинация (15 × 15 × 10 × 8); В — после 5 вакцинации (25 × 15 × 10 × 13); Г — после 9 вакцинации (30 × 15 × 17 × 12)
 Fig. 1. Patient G. 35 years old, synovial soft tissue sarcoma of the left forearm. Example of HRT response dynamics, mm (with conversion) against the background of DCV: A — after 1 vaccination (0 × 0 × 0 × 0); Б — after 2 vaccinations (15 × 15 × 10 × 8); В — after 5 vaccinations (25 × 15 × 10 × 13); Г — after 9 vaccinations (30 × 15 × 17 × 12)

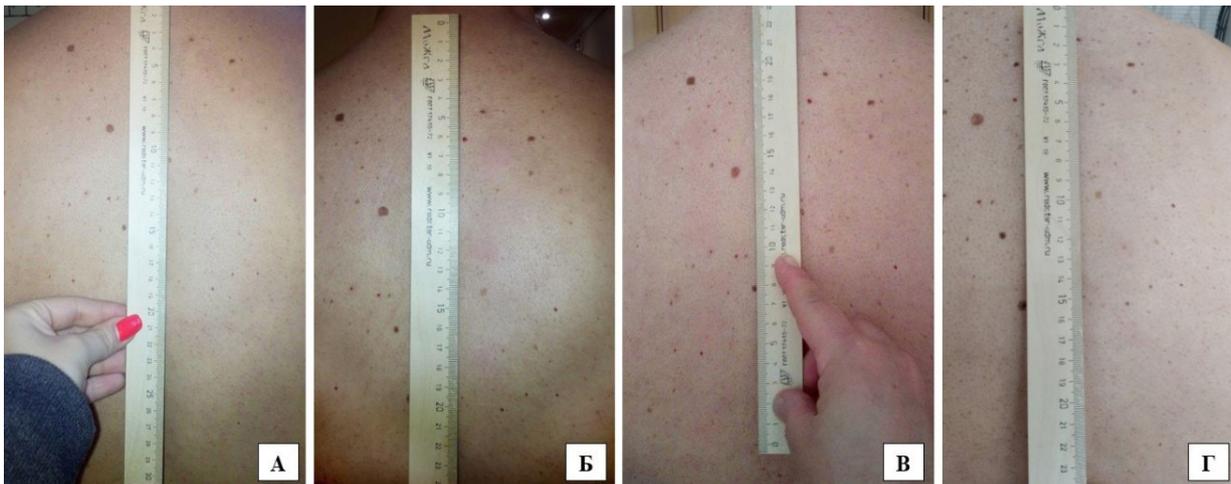


Рис. 2. Пациент З., 52 г., меланома кожи передней брюшной стенки. Пример динамики реакции ГЗТ, мм (без конверсии) на фоне проведения ДКВ: А — после 1 вакцинации (0 × 0 × 0 × 0); Б — после 4 вакцинации (7 × 5 × 5 × 5); В — после 6 вакцинации (7 × 7 × 7 × 5); Г — после 9 вакцинации (5 × 0 × 0 × 0)
 Fig. 2. Patient Z. 52 years old, melanoma of the skin of the anterior abdominal wall. Example of HRT response dynamics, mm (without conversion) against the background of DCV: A — after 1 vaccination (0 × 0 × 0 × 0); Б — after 4 vaccinations (7 × 5 × 5 × 5); В — after 6 vaccinations (7 × 7 × 7 × 5); Г — after 9 vaccinations (5 × 0 × 0 × 0)

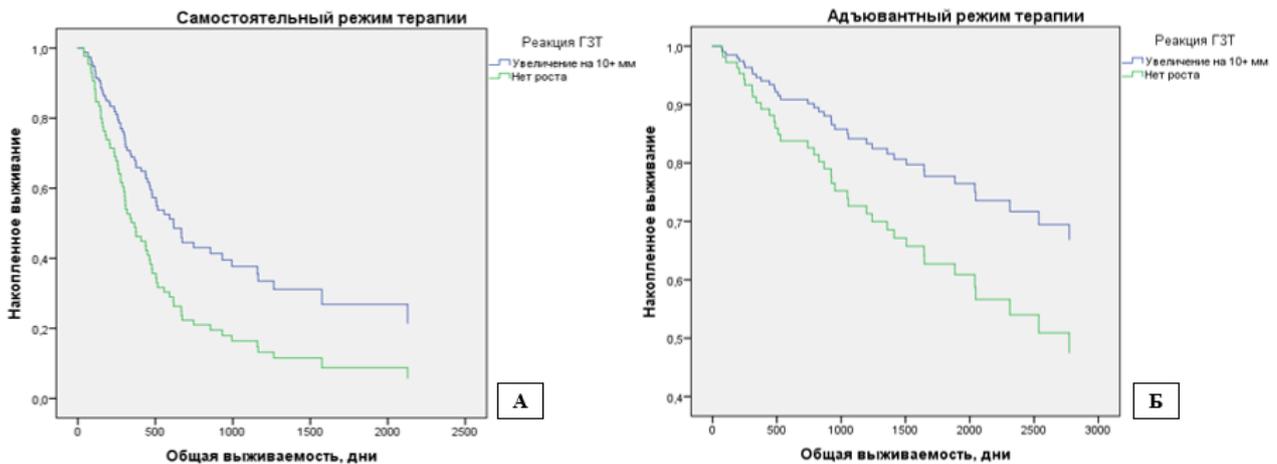


Рис. 3. Взаимосвязь реакции ГЗТ с общей выживаемостью больных Мел и СМТ, получавших ДКВ в самостоятельном (А) и адъювантном (Б) режиме
 Fig. 3. Relationship between HRT response and overall survival in patients with Mel and SMT who received DKV in an independent (A) and adjuvant (B) regimen

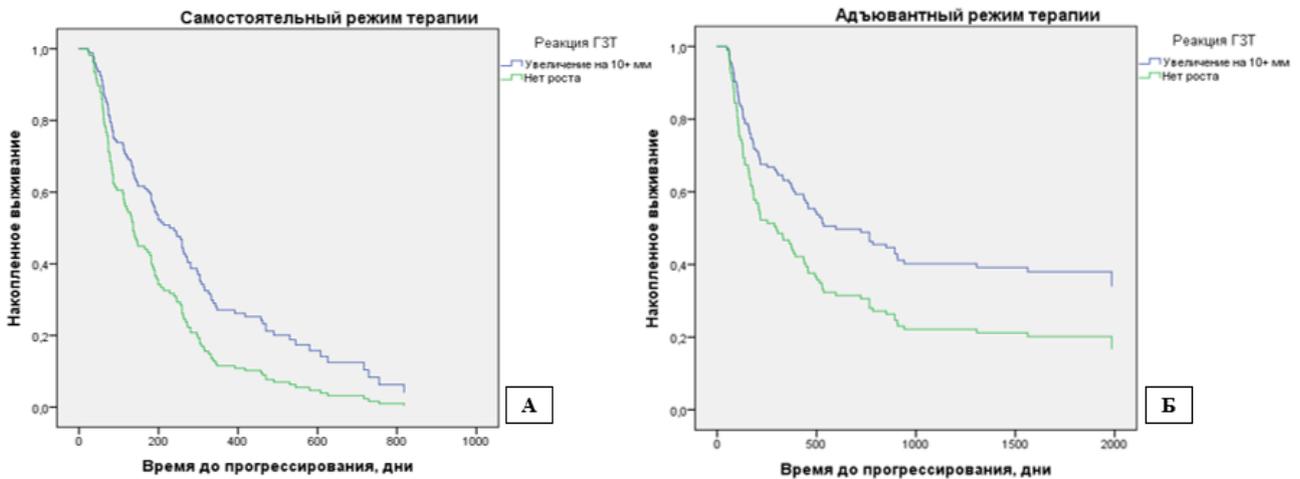


Рис. 4. Взаимосвязь реакции ГЗТ со временем до прогрессирования у больных Мел и СМТ, получавших ДКВ в самостоятельном (А) и адъювантном (Б) режиме

Fig. 4. Relationship of HRT response with time to progression in patients with Mel and SMT who received DKV in an independent (A) and adjuvant (B) regimen

Так, в многофакторной модели конверсия реакции ГЗТ снижала риск смерти на 46 % ($p = 0,02$), а риск прогрессирования на 39 % ($p = 0,001$) в обоих режимах терапии рис. 4.

Обсуждение

Поскольку основным преимуществом реакции ГЗТ является доступность и простота выполнения, этот метод прочно вошёл в клиническую практику, и было накоплено большое количество данных о его применении для оценки эффективности противоопухолевого иммунного ответа при различных злокачественных новообразованиях (ЗНО).

В обзоре Lamano и соавт. рассматривается ряд исследований, в которых реакция ГЗТ использовалась в качестве метода иммуномониторинга при вакцинотерапии глиомы [11]. В некоторых из них была показана корреляция между реакцией ГЗТ и общей выживаемостью [12], выживаемостью без прогрессирования [13], увеличением количества инфильтрирующих опухоль CD8⁺ Т-лимфоцитов при рецидиве или уменьшением опухолевых очагов на КТ. При раке поджелудочной железы индукция реакции ГЗТ в ответ на введение противоопухолевой вакцины была ассоциирована с улучшением выживаемости, а также с некоторым объективным клиническим ответом [14]. Из 255 пациентов с раком поджелудочной железы после вакцинотерапии медиана выживаемости была статистически значимо выше у тех, у кого развилась реакция ГЗТ [15]. При раке почки реакция ГЗТ после вакцинации коррелировала с общей выживаемостью. У пациентов с меланомой III стадии после повторной иммунизации противоопухолевой вакциной реакция ГЗТ

была связана с общей выживаемостью [16], а в другом исследовании при этом ЗНО наличие антиген-специфических Т-лимфоцитов в биоптатах кожи в месте проведения теста коррелировало с благоприятным клиническим исходом [17].

Однако в других исследованиях корреляции реакции ГЗТ с общей выживаемостью и выживаемостью без прогрессирования после иммунотерапии выявлено не было [18, 19]. Полученные противоречивые результаты могут быть связаны с различиями иммуномодулирующих сигналов в микроокружении опухоли и периферических тканях. Также к недостаткам метода относят отсутствие стандартизированной дозы и порога детекции положительного ответа, что способствует вариабельности результатов [11]. Показано, что при вакцинации положительный результат может быть связан с неактивными компонентами вакцины [20].

Так, в связи с низкой специфичностью реакция ГЗТ может рассматриваться в качестве предварительного скрининга противоопухолевого иммунного ответа, результаты которого следует подтверждать данными, полученными с помощью дополнительных иммунологических методов [11].

Нами была проведена оценка вариабельности реакции ГЗТ при применении ДКВ у больных Мел и СМТ и были установлены минимально определяемые различия показателя. Результаты полученных взаимосвязей реакции ГЗТ с показателями клинической эффективности лечения (ВДП, ОВ) возможно использовать в качестве теста клинической оценки иммунологической эффективности терапии ДКВ.

Таким образом, наличие конверсии реакции ГЗТ у пациентов с диагнозами Мел и СМТ,

получавших иммунотерапию ДКВ в разных режимах (адьювантном, самостоятельном), свидетельствует о повышении клинической эффективности как по ОВ, так и по ВДП.

Заключение

Вариабельность измерений реакции ГЗТ составляет 10 мм, а изменение размера реакции в динамике более, чем на 10 мм, расценивается как положительная иммунная реакция на введение ДКВ. Конверсия реакции ГЗТ ассоциирована с увеличением ОВ (ОР = 0,54; $p = 0,02$) и ВДП (ОР = 0,61; $p = 0,001$) у пациентов с Мел и СМТ, получающих аутологичную ДКВ. Таким образом, оценка реакции ГЗТ на введение является важным показателем, который требуется определять в процессе лечения и необходимо учитывать при анализе эффективности терапии (ОВ, ВДП) у пациентов с Мел и СМТ, получающих аутологичную ДКВ.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии в статье 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 ЛЭК, протокол № 2 от 20.02.2020 г. 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 was approved by the ethics committee, Protocol No 2, dated 20 February 2020. All patients gave written informed consent to participate in the study.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Financing

The work was performed without external funding.

Участие авторов

Нехаева Т.Л. — разработка концепции и дизайна научной работы, сбор и анализ полученных данных, написание статьи;

Савченко П.А. — обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных, ведение базы данных;

Новик А.В. — сбор материала, статистическая обработка и анализ полученных данных, участие в обсуждении и интерпретации результатов, редактирование статьи;

Ефремова Н.А. — обсуждение полученных результатов, подготовка текста к публикации;

Балдueva 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

Nekhaeva T.L. — developed the study design, collected and analysed the data, drafted the manuscript;

Savchenko P.A. — reviewed the literature on the topic of the article, analysed the data, managed the database;

Novik A.V. — collected the material, performed statistical analysis and data interpretation, managed the database, actively participated in discussions and contributed to data interpretation, drafted the manuscript;

Efremova N.A. — interpreted the results and drafted the manuscript for publication;

Baldueva I.A. — developed the concept and design of the study, analysed the study, revising it critically with important intellectual content.

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

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. Состояние онкологической помощи населению России в 2022 году. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. 2022; (илл.): 239.-URL: https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2023/08/sop-2022-el.versiya_compressed.pdf. [Ed. by Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Shakhzadova A.O. Malignant neoplasms in Russia in 2022 (morbidity and mortality). Moscow: P.A. Herzen Moscow State Medical Research Institute - branch of the Federal State Budgetary Institution "NMRC of Radiology" of the Ministry of Health of Russia. 2022; (ill.): 252.-URL: https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2023/08/sop-2022-el.versiya_compressed.pdf. (In Rus)].
2. Suda K. The ABCs of preventing hyperprogressive disease after immunotherapy: awareness, biomarkers, and combination. *J Thorac Dis.* 2019; 11(3, Suppl): S347-S351.-DOI: <https://doi.org/10.21037/jtd.2018.12.112>.-URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30997217>.
3. Балдueva 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-solidnymi-opuholyami.pdf>. [Baldueva I.A., Nehaeva T.L., Protchenko 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. Дендритноклеточные вакцины в иммунотерапии больных солидными опухолями: учебное пособие для врачей и обучающихся в системе высшего и дополнительного профессионального образования.: 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)].

4. Новик А.В., Яременко Е.В., Анохина Е.М., et al. Использование систем RECIST 1.1 и irRc для оценки ответа на терапию ипилимумабом или дендритноклеточными вакцинами у пациентов с диссеминированной меланомой кожи. *Сибирский онкологический журнал*. 2019; 18(4): 13-20.-DOI: <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2019-18-4-13-20>.-URL: <https://www.siboncoj.ru/jour/article/view/1136>. [Novik A.V., Yaremenko E.V., Anokhina E.M., et al. RECIST 1.1 and irRc for response assesment in patients with disseminated cutaneous melanoma treated with ipilimumab or dendritic cell vaccine. *Siberian Journal of Oncology*. 2019; 18(4): 13-20.-DOI: <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2019-18-4-13-20>.-URL: <https://www.siboncoj.ru/jour/article/view/1136>. (In Rus)].
5. Новик А.В. Принципы современной иммунотерапии. *Фарматека*. 2018; (7(360)): 10-18.-DOI: <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2018.7.10-18>.-URL: <https://lib.medvestnik.ru/articles/Principy-sovremennoi-immunoterapii.html>. [Novik A.V. Principles of modern immunotherapy. *Farmateka*. 2018; (7 (360)): 10-18.-DOI: <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2018.7.10-18>.-URL: <https://lib.medvestnik.ru/articles/Principy-sovremennoi-immunoterapii.html>. (In Rus)].
6. Нехаева Т.Л. Оптимизация аутологичных дендритно-клеточных вакцин для лечения больных злокачественными новообразованиями. *Сибирский онкологический журнал*. 2013; (3): 52-56.-EDN: QYQIUP.-URL: https://elibrary.ru/download/elibrary_20135660_67874276.pdf. [Nehaeva T.L. Autologous dendritic cell vaccine optimization for therapy of patients with disseminated malignant neoplasms. *Siberian Journal of Oncology*. 2013; (3): 52-56.-EDN: QYQIUP.-URL: https://elibrary.ru/download/elibrary_20135660_67874276.pdf. (In Rus)].
7. 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](https://clinicaltrials.gov/NationalLibraryofMedicine). 2024; NCT05539677.-URL: <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05539677?term=REGATA&rank=1> (19.06.2024).
8. Patent 2714208 C1. Балдуева И.А., Данилова А.Б., Нехаева Т.Л., et al. Клеточный продукт для загрузки 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)].
9. Lehnert B. BlandAltmanLeh: Plots (slightly extended) bland-altman plots. Ed 0.3.1. CRAN: Contributed Packages. *The R Foundation*. 2015.-DOI: <https://doi.org/10.32614/cran.package.blandaltmanleh>.-URL: <https://CRAN.R-project.org/package=BlandAltmanLeh>.
10. 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: <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2008.10.026>.
11. Lamano J.B., Ampie L., Choy W., et al. Immunomonitoring in glioma immunotherapy: current status and future perspectives. *J Neurooncol*. 2016; 127(1): 1-13.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s11060-015-2018-4>.-URL: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s11060-015-2018-4.pdf>.
12. Mortezaee K. Myeloid-derived suppressor cells in cancer immunotherapy-clinical perspectives. *Life Sci*. 2021; 277: 119627.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2021.119627>.-URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0024320521006135?via%3Dihub>.
13. Ishikawa E., Muragaki Y., Yamamoto T., et al. Phase I/IIa trial of fractionated radiotherapy, temozolomide, and autologous formalin-fixed tumor vaccine for newly diagnosed glioblastoma. *J Neurosurg*. 2014; 121(3): 543-553.-DOI: <https://doi.org/10.3171/2014.5.Jns.132392>.-URL: <https://thejns.org/abstract/journals/j-neurosurg/121/3/article-p543.xml>.
14. Rangelova E., Kaipe H. Immunotherapy in pancreatic cancer-an emerging role: a narrative review. *Chin Clin Oncol*. 2022; 11(1): 4.-DOI: <https://doi.org/10.21037/cco-21-174>.-URL: <https://cco.amegroups.org/article/view/90353/html>.
15. Okamoto M., Kobayashi M., Yonemitsu Y., et al. Dendritic cell-based vaccine for pancreatic cancer in Japan. *World J Gastrointest Pharmacol Ther*. 2016; 7(1): 133-138.-DOI: <https://doi.org/10.4292/wjgpt.v7.i1.133>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26855819/>.
16. Lotem M., Merims S., Frank S., et al. Adjuvant autologous melanoma vaccine for macroscopic stage III disease: survival, biomarkers, and improved response to CTLA-4 blockade. *J Immunol Res*. 2016; 2016: 8121985.-DOI: <https://doi.org/10.1155/2016/8121985>.-URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27294163>.
17. de Vries I.J., Bemsens M.R., Lesterhuis W.J., et al. Immunomonitoring tumor-specific T cells in delayed-type hypersensitivity skin biopsies after dendritic cell vaccination correlates with clinical outcome. *J Clin Oncol*. 2005; 23(24): 5779-5787.-DOI: <https://doi.org/10.1200/jco.2005.06.478>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16110035/>.
18. Ardon H., Van Gool S., Lopes I.S., et al. Integration of autologous dendritic cell-based immunotherapy in the primary treatment for patients with newly diagnosed glioblastoma multiforme: a pilot study. *J Neurooncol*. 2010; 99(2): 261-272.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s11060-010-0131-y>.-URL: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s11060-010-0131-y.pdf>.
19. Fadul C.E., Fisher J.L., Hampton T.H., et al. Immune response in patients with newly diagnosed glioblastoma multiforme treated with intranodal autologous tumor lysate-dendritic cell vaccination after radiation chemotherapy. *J Immunother*. 2011; 34(4): 382-389.-DOI: <https://doi.org/10.1097/CJI.0b013e318215e300>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21499132/>.
20. Marriott M., Post B., Chablani L. A comparison of cancer vaccine adjuvants in clinical trials. *Cancer Treat Res Commun*. 2023; 34: 100667.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ctarc.2022.100667>.-URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36516613>.

Поступила в редакцию / Received / 26.06.2024
 Прошла рецензирование / Reviewed / 11.07.2024
 Принята к печати / Accepted for publication / 29.08.2024

Сведения об авторах / Author's information / ORCID

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

Полина Алексеевна Савченко / Polina A. Savchenko / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0002-1552-7684>, SPIN: 7989-1753.

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

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

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

