

*O.H. Мироненко^{1,3}, И.В. Самойленко¹, А.Е. Ахметьянова¹, А.А. Румянцев¹,
 А.А. Трякин¹, К.В. Сапожников², Д.Г. Токачева³, А.В. Петровский¹, М.Ю. Федягин^{1,4,5}*

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

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российской Федерации

²Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

³Северо-Западный институт управления — филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российская академия народного хозяйства и государственной службы при Президенте Российской Федерации», Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁴Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Многопрофильный медицинский клинический центр «Коммунарка» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Российской Федерации

⁵Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российской Федерации

*Olga N. Mironenko^{1,3}, Igor V. Samoylenko¹, Angelina E. Akhmetianova¹,
 Alexey A. Rumiyansev¹, Alexey A. Tryakin¹, Kirill V. Sapozhnikov², Daria G. Tokacheva³,
 Alexander V. Petrovsky¹, Mikhail Yu. Fedyanin^{1,4,5}*

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

¹N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, the Russian Federation

²S.M. Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defense of the Russian Federation, St. Petersburg, the Russian Federation

³North-West Institute of Management — Branch of the Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration, St. Petersburg, the Russian Federation

⁴Moscow Multidisciplinary Clinical Center “Kommunarka”, Moscow Department of Health, Moscow, the Russian Federation

⁵National Medical and Surgical Center named after N.I. Pirogov, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, the Russian Federation

Иммунотерапия пациентов с онкологическими заболеваниями является в настоящее время одним из наиболее перспективных направлений. При этом ее лечебные возможности выходят за пределы применения ингибиторов иммунных контрольных точек и включают клеточные технологии и противоопухолевые вакцины. Именно последним посвящена работа коллег из ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. В данном сообщении представлен критический разбор опубликованных в журнале «Вопросы онкологии» результатов применения вакцины CaTeVac у больных меланомой в рамках исследования DENDRON-01.

Ключевые слова: дендритно-клеточная вакцина; иммунотерапия, меланома

Для цитирования: Мироненко О.Н., Самойленко И.В., Ахметьянова А.Е., Румянцев А.А., Трякин А.А., Сапожников К.В., Токачева Д.Г., Петровский А.В., Федягин М.Ю.

Immunotherapy for cancer patients is currently one of the most promising therapeutic approaches. Its treatment capabilities extend beyond immune checkpoint inhibitors and include cellular technologies and antitumor vaccines. The latter is the focus of the work by colleagues from the N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of Russia. This communication presents a critical analysis of the results published in Voprosy Onkologii (Problems in Oncology) journal regarding the use of the CaTeVac vaccine in melanoma patients within the DENDRON-01 study.

Keywords: dendritic cell vaccine; immunotherapy; melanoma

For Citation: Olga N. Mironenko, Igor V. Samoylenko, Angelina E. Akhmetianova, Alexey A. Rumiyansev, Alexey A. Tryakin, Kirill V. Sapozhnikov, Daria G. Tokacheva, Alexander

Письмо в редакцию по материалам статьи «Применение аутологичной дендритно-клеточной вакцины CaTeVac у больных меланомой: заключительные результаты исследования DENDRON-01». *Вопросы онкологии*. 2026; 72(1): 00-00.-DOI: 10.37469/0507-3758-2026-72-1-OF-2542

✉ Контакты: Федягин Михаил Юрьевич, fedianinmu@mail.ru

Введение

Уважаемый редактор! С большим интересом ознакомились со статьей коллектива авторов из НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова «Применение аутологичной дендритно-клеточной вакцины CaTeVac у больных меланомой: заключительные результаты исследования DENDRON-01» [1]. Прежде всего, хотелось бы поздравить авторов с завершением многолетней работы по исследованию дендритно-клеточной вакцины (ДКВ) CaTeVac. Проблема, безусловно, является актуальной и социально значимой. Меланома остается одним из наиболее агрессивных злокачественных новообразований кожи, и поиск новых эффективных и безопасных методов иммунотерапии представляет несомненный научный и практический интерес. Несмотря на значительные успехи иммунотерапии в последние годы, не вызывает сомнений необходимость поиска новых подходов к лечению меланомы, что и является одной из приоритетных задач Национальных медицинских исследовательских центров.

Дендритно-клеточные вакцины как метод персонализированной иммунотерапии активно изучаются на протяжении последних двух десятилетий. Теоретические предпосылки для их применения при меланоме обоснованы, а опыт клинического применения в мировой практике позволяет рассматривать данный подход как перспективный. Эта работа вносит вклад в накопление клинического опыта применения ДКВ в российской популяции пациентов. Вместе с тем, учитывая исключительную важность проблемы как с научной, так и с социальной точек зрения, мы считаем необходимым обратить внимание на ряд методологических аспектов в представленной работе, затрудняющих интерпретацию полученных результатов и их экстраполяцию на реальную клиническую практику. Преждевременные и преувеличенные заявления об эффективности новых методов лечения могут приводить к снижению использования стандартных подходов с доказанной эффективностью. Прежде всего, хотелось бы обратить внимание авторов и редакторов журнала на ряд крайне важных на наш взгляд следующих вопросов.

Вопросы к методологии

Основная методологическая проблема данного исследования видится в том, что при срав-

V. Petrovsky, Mikhail Yu. Fedyanin. Letter to the editor regarding the article “Use of autologous dendritic cell vaccine CaTeVac in melanoma patients: Final results of the DENDRON-01 study”. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2026; 72(1): 00-00.-DOI: 10.37469/0507-3758-2026-72-1-OF-2542

нении с внешней контрольной группой не была проведена коррекция на наблюдаемые конфаундеры и предикторы исходов. Это может быть фатально для интерпретации результатов не-рандомизированного исследования. Конфаундеры — это показатели, которые одновременно влияют на выбор терапии и исходы заболевания. В контексте данного исследования легко идентифицируемыми потенциальными конфаундерами являются стадия заболевания, возраст и функциональный статус пациента по шкале ECOG, характер ранее проведенной терапии, уровень **лактатдегидрогеназы**, статус гена *BRAF*, локализация отдаленных метастазов и их количество, и др.

В отсутствие рандомизации пациенты получающие экспериментальную вакцину могут систематически отличаться от пациентов контрольной группы по характеристикам, влияющим на прогноз. В группу вакцинотерапии могли отбираться пациенты с лучшим общим состоянием, а в группу стандартной терапии — пациенты с агрессивным течением опухолевого процесса, которым вследствие наличия симптомов требовалось немедленное начало противопухолевого лечения (*selection bias*). Кроме того, за длительный 14-летний период набора пациентов в исследование сама суть «стандартной» терапии для меланомы поменялась кардинально. Без коррекции на эти факторы невозможно утверждать, что наблюдаемые различия в выживаемости обусловлены именно эффектом вакцины, а не различиями в прогностических характеристиках групп.

Крайне важным является анализ перечня потенциальных конфаундеров и предикторов исходов — необходимо представлять подробную описательную статистику по всем конфаундерам и предикторам как для экспериментальной, так и для контрольной группы — в виде таблицы с клиническими и демографическими характеристиками пациентов, которые должны присутствовать во всех медицинских исследованиях такого рода в обязательном порядке. На следующем этапе — провести коррекцию на наблюдаемые конфаундеры и предикторы с использованием одного из стандартных методов, например многофакторной регрессионной модели Кокса. В обсуждении же представить анализ возможного смещения результатов. В опубликованной работе ничего из перечисленного выше представлено не было. Следовательно, сделать вывод

о превосходстве вакцинотерапии над стандартными подходами к терапии соответствующих групп пациентов не представляется возможным.

Отсутствие корректной характеристики контрольных групп — недостаток, который отмечается в обеих группах исследования. В статье указано, что контрольная группа адьювантной терапии состояла из 160 пациентов из регистра REGATA, получавших лечение в период 2009–2023 гг. При этом не представлена критически важная информация по критериям отбора для включения в исследование — это были все пациенты с адьювантной терапией из REGATA или выборка? Если выборка, то по каким критериям отбирались пациенты для включения в контрольную группу исследования? Какую именно адьювантную терапию получали пациенты? Каким было распределение по режимам терапии (интерферон, ипилимумаб, ниволумаб, пембролизумаб, таргетная терапия)?

Значительное беспокойство вызывает и временной фактор, так как за период с 2009 по 2023 гг. подходы к адьювантной терапии меланомы значительно изменились — в первую очередь, с появлением с 2018 г. эффективных современных иммуноонкологических опций и таргетной терапии, направленной на подавление BRAF/MEK у пациентов с наличием активирующих мутаций *BRAF*. Эта гетерогенность могла оказывать существенное влияние на результаты лечения в контрольной группе и обязательно должна была быть учтена в исследовании.

В группе лечения метастатической болезни можно выделить те же опасения относительно дизайна исследования, а также дополнительно отметить несопоставимость групп по ключевому параметру — указано, что для контрольной группы отбирались пациенты с распространенным опухолевым процессом из регистра REGATA; при этом в экспериментальную группу включались только пациенты с исчерпанными возможностями стандартного лечения. Это критическое различие делает пациентов принципиально несопоставимыми по прогнозу течения опухолевого процесса, что не позволяет провести корректное сравнение. В резюме исследования представлены результаты только для сравнения с монохимиотерапией, что является классическим примером выборочного представления данных (*cherry picking*). Методологически более верным подходом видится, что результаты нужно было представить для сравнения с каждым типом терапии в контрольной группе с коррекцией на множественность сравнений. Доверительные интервалы при этом для отношения рисков (ОР) тоже необходимо корректировать.

Вызывает вопросы и статистическая гипотеза, которая лежит в расчете числа пациентов

для исследования. REGATA является внешним источником данных по контрольным группам, проводится для своих целей, а не исключительно в качестве контрольной группы для данного исследования. На момент сравнения с группами, получавшими ДКВ в рамках представленного исследования, численность всех групп сравнения была известна, длительность набора и наблюдения за пациентами в рамках каждого исследования — тоже. Поэтому приведенный расчет объема выборки представляется лишним. В подобных случаях (когда не предполагается проспективный набор в исследование) необходимо работать с существующим объемом выборки, а в качестве предварительной информации можно представить ожидаемую при такой численности экспериментальной и контрольной групп и ожидаемых значениях исходов (в данном случае это может быть ожидаемая медиана общей выживаемости (ОВ) вкупе с допущением об экспоненциальном распределении ОВ) точность оценки эффекта для первичной конечной точки (ожидаемую ширину 95% ДИ для ОР для ОВ в вашем случае). Более того, если будет сделана коррекция на наблюдаемые конфаундеры и предикторы исхода, эффективный размер выборки будет меньше фактического — и каким он будет, заранее, на этапе планирования исследования, предсказать невозможно: насколько он будет меньше фактического объема выборки, зависит от того, насколько группы будут отличаться по распределению конфаундеров и предикторов исхода, по которым будет производиться выравнивание. Наконец, представленная информация по расчету объема выборки для сравнения адьювантных режимов является недостаточной: 0,375 — это ожидаемая вероятность смерти в контрольной группе? Какая альтернативная гипотеза планирования закладывалась. А какой она ожидалась в экспериментальной группе? Под какую именно статистическую гипотезу и какой именно статистический критерий рассчитан объем выборки? Какой метод использовался для расчетов? Какая альтернативная гипотеза была — двусторонняя или односторонняя? А вероятность ошибки I рода 0,05 — односторонняя или двусторонняя? При этом для самостоятельного режима ДКВ представлен расчет объема выборки не для сравнения с контрольной группой, а для однорукавного исследования в рамках DENDRON-01, что к задаче сравнения с контрольной группой из REGATA не относится.

Можно также выделить проблемы в использовании терминов «выживаемость без прогрессирования» (ВБП) и «времени до прогрессирования» (ВДП), которые являются различными конечными точками — при расчете ВБП (*progression-free survival*, PFS) событием интереса является

прогрессирование заболевания или смерть пациента по любой причине, в то время как при расчёте ВДП (*time to progression*, TTP) событием интереса является только прогрессирование заболевания, а пациенты, умершие до прогрессирования, цензурируются на дату смерти. Что именно оценивалось в данном исследовании? В продолжение терминологических вопросов следует отметить, что в статистике нет понятия «достоверные различия» (т.е. абсолютно, на 100%, верные) — существует понятие «статистически значимые различия».

Затрудняет оценку результатов исследования и отсутствие точных значений p с округлением минимум до третьего знака после запятой. В настоящее время эти значения представлены только в виде интервалов ($p < \dots$ или $p > \dots$). Они могли бы облегчить интерпретацию результатов и представление данных в виде медиан, показателей OR и репортируемых доверительных интервалов. В результатах, в том числе в аBSTракте, для показателей сравнительного эффекта (в данном случае — OR, хотелось бы увидеть не только точечную оценку, но и доверительный интервал. Сама по себе точечная оценка не позволяет сделать вывод в отношении генеральной совокупности, ради которой проводится исследование (и говорит только о разнице в представленной выборке), — вывод о размере эффекта в отношении генеральной совокупности, в том числе относительно его возможной клинической значимости, а также о степени неопределенности полученных выводов можно сделать только по доверительному интервалу (при выполнении допущений, сделанных в процессе дизайна исследования и анализа). Кроме того, OR в общем случае не имеет никакого отношения к медианам выживаемости (риск будет равен их обратному отношению только при довольно редком и, скорее, экзотическом для иммунотерапии случае с постоянной интенсивностью событий в каждой группе). Вместе с тем p -значения в статье приводятся для логрангового критерия, нулевая гипотеза которого может быть переформулирована как равенство OR единице. Но приводятся они рядом с медианами выживаемости, без OR с 95% ДИ для OR, в результате чего создается ложное ощущение, что эти p -значения имеют какое-то отношение к сравнению медиан выживаемости между группами. Всё хотелось бы ознакомиться с OR с 95%-ным ДИ.

Таким образом, исходя из представленных в публикации данных, можно утверждать только то, что ДКВ CaTeVac может быть произведена для большинства пациентов, характеризуется благоприятным профилем токсичности, а у получавших ее пациентов в качестве адьювантной

терапии наблюдались обнадеживающие показатели выживаемости. При этом не продемонстрированы убедительные данные, позволяющие утверждать, что:

1. ДКВ CaTeVac превосходит или сопоставима со стандартными методами адьювантной терапии.
2. ДКВ CaTeVac эффективнее монохимиотерапии при распространенном процессе.
3. ДКВ CaTeVac может конкурировать с PD-1-блокадой.
4. ДКВ CaTeVac может быть рекомендована для клинической практики.

Заключение

Данная работа видится нами как предварительное исследование безопасности и потенциальной эффективности ДКВ CaTeVac у пациентов с меланомой, формирующее гипотезу для дальнейших контролируемых исследований. Такое позиционирование соответствует фактическому уровню доказательств, не вводит в заблуждение медицинское сообщество, не создает необоснованных ожиданий у пациентов, а также сохраняет ценность работы как основы для дальнейших исследований. Для получения убедительных доказательств эффективности ДКВ CaTeVac представляется необходимым проведение рандомизированного контролируемого исследования с прямым сравнением ДКВ CaTeVac с современной стандартной адьювантной терапией (анти-PD-1 терапия или таргетная терапия) в самостоятельном варианте применения или в тех или иных вариантах комбинированной терапии. Альтернативным вариантом может быть и проведение качественного нерандомизированного исследования с проспективно определенными конфаундерами и методами коррекции, адекватно подобранной контрольной группой.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Funding

The work was performed without external funding.

Участие авторов

Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработке концепции статьи, получении и анализе фактических данных, написании и редактировании текста статьи, проверке и утверждении текста статьи. 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 contributed equally to the preparation of this publication: conception of the article, acquisition and analysis of data, drafting, editing, checking and approval of the text. All authors approved the final version of the article prior to publication and agreed to take responsibility for all aspects of the work, including the proper review and resolution of any issues related to its accuracy or integrity.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

Некаева Т.Л., Ефремова Н.А., Новик А.В., et al. Применение аутологичной дендритно-клеточной вакцины CaTeVac у больных меланомой: заключительные результаты ис-

следования DENDRON-01. *Вопросы онкологии*. 2025; 71(4).-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2025-71-4-OF-2437>.-URL: <https://voprosyonkologii.ru/index.php/journal/article/view/4-25-The-Autologous>. [Nekhaeva T.L., Efremova N.A., Novik A.V., et al. The use of the autologous CaTeVac dendritic cell vaccine in patients with melanoma: final results of the DENDRON-01 study. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2025; 71(4).-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2025-71-4-OF-2437>.-URL: <https://voprosyonkologii.ru/index.php/journal/article/view/4-25-The-Autologous>.

Поступила в редакцию / Received / 25.11.2025
Прошла рецензирование / Reviewed / 15.12.2025
Принята к печати / Accepted for publication / 18.12.2025

Сведения об авторах / Author Information / ORCID

Ольга Николаевна Мироненко / Olga N. Mironenko / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8952-8386>, eLibrary SPIN: 3265-8708; Researcher ID (WOS): U-8132-2019, Author ID (Scopus): 57298912200.

Игорь Вячеславович Самойленко / Igor V. Samoylenko / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7150-5071>, eLibrary SPIN: 3691-8923, Researcher ID (WOS): AQ-2321-2020, Author ID (Scopus): 57206666589.

Ангелина Евгеньевна Ахметьянова / Angelina E. Akhmetianova / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0000-5565-1327>.

Алексей Александрович Румянцев / Alexey A. Rumyantsev / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4443-9974>, eLibrary SPIN: 9536-3474, Author ID (Scopus): 57201686661.

Алексей Александрович Трякин / Alexey A. Tryakin / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2245-214X>, eLibrary SPIN: 7708-5775, Researcher ID (WOS): E-6094-2015, Author ID (Scopus): 6505503514.

Кирилл Викторович Сапожников / Kirill V. Sapozhnikov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2476-7666>, eLibrary SPIN: 2707-0339, Author ID (Scopus): 57200810332.

Дарья Георгиевна Токачева / Daria G. Tokacheva / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6314-4218>.

Александр Валерьевич Петровский / Alexander V. Petrovsky / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7514-280X>, eLibrary SPIN: 5441-2747.

Михаил Юрьевич Федягин / Mikhail Yu. Fedyanin / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5615-7806>, eLibrary SPIN: 4381-5628, Researcher ID (WOS): J-3378-2013, Author ID (Scopus): 37018258700.

