

ГЕМОПОЭТИЧЕСКИЕ СТВОЛОВЫЕ КЛЕТКИ В ДЕТСКОЙ ОНКОЛОГИИ

ДИРЕКТОР ФГБУ «РОНЦ
ИМЕНИ Н.Н. БЛОХИНА»
МИНЗДРАВА РОССИИ,
ГЛАВНЫЙ ВНЕШТАТНЫЙ
СПЕЦИАЛИСТ ОНКОЛОГ
МИНЗДРАВА РОССИИ

Михаил Иванович Давыдов



Восстановление кроветворения при помощи гемопоэтических стволовых клеток (трансплантация ГСК) является проверенным и эффективным методом лечения целого ряда злокачественных и незлокачественных заболеваний. Первые аллогенные трансплантации (далее – АТГСК) при злокачественных заболеваниях крови были проведены в 1950-х годах и закончились неудачно. В 1960-е годы появилось много новой информации о системе HLA (Human Leucocyte Antigens – человеческие лейкоцитарные антигены), были разработаны методы типирования и проведены первые удачные АТГСК у детей с иммунодефицитами. Долгое время считалось, что всё это дает наилучшие шансы на выздоровление при минимальных побочных эффектах. По мере совершенствования методик типирования пары «донор – реципиент», профилактики и лечения болезни и сопроводительной терапии трансплантации стали более безопасными и начали шире применяться на этапе консолидации. Расширился спектр используемых доноров, началась разработка методик манипуляции с донорскими стволовыми клетками с целью определения оптимального клеточного состава и баланса между реакциями «трансплантат против пациента» и «трансплантат против опухоли». В связи с совершенствованием методов стандартного лечения лейкозов и лимфом у детей (излечивается более 80% больных) АТГСК стали делаться реже и для более

тяжелого контингента пациентов группы крайне высокого риска, с резистентными и рецидивными опухолями. Это потребовало смещения акцентов терапии в сторону потенцирования противоопухолевого эффекта трансплантата.

Основным направлением работы детского отделения трансплантации костного мозга ФГБУ «РОНЦ имени Н.Н. Блохина» Минздрава России с 2000 года стало проведение гаплоидентичной трансплантации ГСК от родственных доноров (преимущественно родителей) детям с крайне неблагоприятными формами злокачественных заболеваний. Данное решение основывалось на единичных успешных работах по проведению подобных трансплантаций. Главными преимуществами метода, определившими тогда наш выбор, являлись:

- наличие выраженного ожидаемого противоопухолевого эффекта трансплантата при неполной совместимости донора и реципиента;
- возможность проведения трансплантации пациентам в кратчайшие сроки при стабильном наличии родственного донора;
- существенное снижение расходов на поиск донора в международном регистре и логистику.

За 15 лет проведения частично совместимой трансплантации ГСК детям с крайне неблагоприятными формами гемобластозов и солидных опухолей мы отметили, что лучше всего метод работает при остром миелоидном лейкозе (далее – ОМЛ). За этот период 18 пациентов с ОМЛ получили режимы кондиционирования со сниженной интенсивностью с последующей трансплантацией ГСК от родственных доноров без Т-клеточной селекции/деплеции. На момент трансплантации 4 пациента (22%) были в первой ремиссии, но у них отмечался медленный ответ на лечение; 7 (39%) – во второй и последующей ремиссии и у 4 пациентов (22%) ремиссия не была достигнута. У 3 пациентов (17%) ОМЛ являлся второй опухолью (после лечения остеосаркомы, саркомы Юинга и герминогенной опухоли). Все пациенты с вторичным ОМЛ были в клинико-гематологической ремиссии

на момент трансплантации. Режимы кондиционирования включали:

- бусульфан (8 мг/кг) или тресульфан (30–36 г/кв. м);
- флюдарабин (150 мг/кв. м);
- лошадиный антиtimoцитарный глобулин (40 мг/кг).

Профилактика острой реакции «трансплантат против хозяина» (далее – oРТПХ) осуществлялась ингибиторами кальциневрина (циклоsporин А – у наиболее ранней группы пациентов и такролимус – у более поздней группы) коротким курсом метотрексата в низкой дозе. У пациентов наиболее ранней группы мы проводили так называемую функциональную деплецию зрелых лимфоцитов непосредственно перед трансплантацией материала. В последнее время мы отказались от данной методики и не проводим никаких видов селекции/деплеции. Оценивалась токсичность режима кондиционирования. Токсические органные проявления 1–3-й степени, оцениваемые по шкале для стандартной химиотерапии CTC NCI Version 2, отмечались у 60% пациентов, 4-й степени – у 22,5%. Восстановление донорского кроветворения было отмечено у 17–18 (94%) детей: лейкоцитов $> 1 \cdot 10^9/\text{л}$ – в среднем на 11-й день, тромбоцитов $> 20 \cdot 10^{11}/\text{л}$ – на 12-й день. Не достигнув ремиссии к моменту трансплантации, 1 пациентка погибла до восстановления кроветворения от прогрессирования заболевания и сопутствующих инфекционных осложнений. При иммунофенотипировании лимфоцитов периферической крови пациентов после отмены Г-КСФ мы отметили относительно высокие уровни Т- и NK-клеток, что очень важно для борьбы с инфекциями и осуществления противоопухолевого контроля: уровень CD3+ составлял $> 0,7 \cdot 10^9/\text{л}$, CD4+ $> 0,5 \cdot 10^9/\text{л}$, CD56+ $> 0,2 \cdot 10^9/\text{л}$. У 17 пациентов, восстановивших донорское кроветворение, оценивалась oРТПХ. У 16 из 17 (94%) детей отмечались признаки oРТПХ, при этом тяжелой (выше II степени) oРТПХ была лишь у 6% пациентов (степень IV = 0%). Хроническая РТПХ оценивалась у 13 пациентов, переживших 100 дней после трансплантации. Признаки РТПХ на этих сроках отмечены у 11 из 13 (85%) пациентов: в 4 (31%) случаях мы наблюдали РТПХ в классической форме (3 – среднетяжелого течения, 1 – тяжелого течения), в 7 (54%) случаях наблюдалось рецидивирующее течение oРТПХ при снижении/отмене иммуносупрессии. В настоящее время 11–18 (61%) пациентов живы без признаков основного заболевания (средний срок наблюдения составляет 45 месяцев); 5 пациентов погибли от прогрессирования заболевания. Бессобытийная выживаемость составляет 57,5% при среднем сроке наблюдения 84 месяца. Показатель трансплантационной летальности в первые 12 месяцев наблюдения составил 13,3%.

Таким образом, собственные результаты гаплоидентичной трансплантации неманипулированных ГСК оказались вполне сравнимыми по трансплантационной летальности с результатами трансплантаций Т-деплецированного материала. Применение режимов кондиционирования со сниженной интенсивностью, наряду

с совершенствованием схем фармакологической профилактики РТПХ и сопроводительной терапии, позволило минимизировать посттрансплантационную летальность. Поэтому в настоящее время интерес к гаплоидентичной трансплантации набирает обороты в мировом трансплантационном сообществе, а в исследовании W. Leung et al.¹ выживаемость детей с лейкозами высокого риска после проведения им гаплоидентичной трансплантации ГСК оказалась даже выше, чем после трансплантаций от НЛА идентичных родственных и неродственных доноров.

Доступность и мотивированность донора существенно облегчает возможность разработки дополнительных противорецидивных программ, основанных на клеточной терапии. Например, применение Т-лимфоцитов или клеток-киллеров, нагруженных химерными Т-клеточными рецепторами, для пациентов со сверхвысоким риском прогрессирования лейкозов, так называемыми CAR-лимфоцитами, что в перспективе даст надежду на дальнейшее увеличение их выживаемости. Создание данной клинической модели лечения пациентов способствовало развитию сопряженного направления – иммунотерапии рака.

Иммунотерапия рака – быстроразвивающаяся и перспективная область медицины, прошедшая за последнее десятилетие путь от лабораторных до клинических исследований. Благодаря активному изучению механизмов взаимодействия иммунной системы с клетками опухоли и ее микроокружения разработаны теоретические основы этого направления в лечении рака. Воздействие на различные звенья иммунитета позволяет, с одной стороны, получить клинический эффект в случаях, когда «стандартные» методы исчерпаны, а с другой – приблизиться к пониманию механизмов осуществления иммунологического надзора в целом.

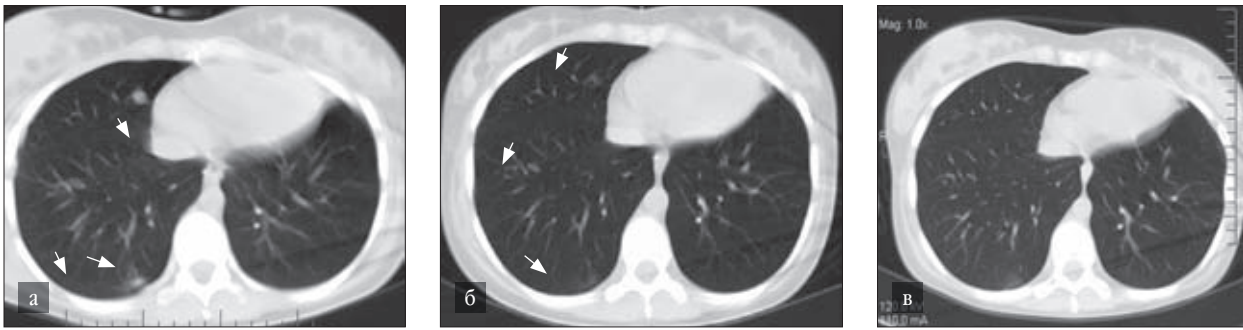
Современная терапия онкологических заболеваний опирается на хирургию, лучевую и химиотерапию, возможности которых достигли своего предела к началу XXI века. Что же касается иммунотерапии рака, то она действительно способна принести новые успехи в лечении. Прошло уже более 100 лет с тех пор, как П. Эрлих предложил концепцию противоопухолевого иммунитета, и более 50 лет с возникновения современной иммунотерапии благодаря работе М. Бюрне и Д. Томаса. С тех пор многие части этого пазла оказались на своих местах. Появилось понимание роли микроокружения в процессах, происходящих в опухолях, приоткрылись механизмы функционирования дендритных клеток, воспалительных цитокинов, NK-клеток и различных популяций Т-лимфоцитов. В рамках экспериментальных протоколов получены клинические результаты у пациентов с лейкозами, лимфомами, солидными опухолями, опухолями ЦНС при использовании дендритных вакцин, моноклональных антител, опухоль-инфильтрирующих Т-лимфоцитов, NK-кле-

¹ Leung W., Campana D., Yang J. et al. High success rate of hematopoietic cell transplantation regardless of

donor source in children with very high-risk leukemia // Blood. 2011. V. 118. P. 223–230.



1



ДИНАМИКА МЕТАСТАЗОВ В ЛЕГКИЕ ОССЮ ПОСЛЕ ГАПЛОИДЕНТИЧНОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ:

а – до трансплантации; б – 30-й день после трансплантации: сокращение метастазов; в – 90-й день после трансплантации: метастазы не определяются, ремиссия в течение 17 месяцев наблюдения

ток². По мере накопления клинического опыта всё острее встает вопрос: а существует ли противоопухолевый иммунитет как отдельное звено или необходимо влиять на все звенья иммунитета, вернее, не влиять, а задавать им желаемый вектор действия? Недаром единственная сертифицированная дендритная вакцина против рака простаты не базируется на селективных биоинженерных технологиях, а модулирует ответ иммунной системы человека на относительно неспецифическую простатическую щелочную фосфатазу.

Работа по изучению возможностей иммунотерапии рака, осуществляемая нами в рамках экспериментальных клинических протоколов в течение последних 15 лет, включала как проведение полноценных гаплоидентичных трансплантаций у пациентов с лейкозами (об этом сказано выше) и солидными опухолями (опухоли семейства саркомы Юинга $n = 7$, нейробластома $n = 8$), так и использование различного рода цитотоксических лимфоцитов и дендритных вакцин (нейробластома $n = 25$, опухоли печени $n = 7$, остеосаркома $n = 6$, опухоли ЦНС $n = 30$).

В качестве противоопухолевых вакцин использовали аутологичные дендритные клетки (ДК), нагруженные опухолевыми антигенами (лизатом опухоли). Аутологичные цитотоксические Т-лимфоциты (аутоЦТЛ) получали за счет стимуляции лимфоцитов пациента аутологичными или аллогенными ДК, нагруженными опухолевыми антигенами. Для генерации аллогенных цитотоксических Т-лимфоцитов (аллоЦТЛ) использовали донорские лимфоциты, которые культивировали *in vitro* совместно с ДК пациента, также нагруженными опухолевыми антигенами.

Первое наблюдение прошло в 2003 году. Тогда 16-летняя пациентка с опухолью семейства саркомы Юинга (далее – ОССЮ) правой плечевой кости первично получила 10 курсов полихимиотерапии, лучевую терапию и была радикально прооперирована с установкой эндопротеза локтевого сустава. Через 6 месяцев после терапии

компьютерная томография показала появление множественных метастазов в легких. В качестве второй линии терапии был проведен курс ICE и одномоментная резекция выявленных метастазов из обоих легких. В раннем послеоперационном периоде отмечено появление двух новых опухолевых очагов в правом легком. В рамках программы терапии резистентных опухолей пациентке была проведена гаплоидентичная АТГСК. Режим сниженной интенсивности включал в себя флюдарабин, бусульфан, АТГ и тотальное облучение легких в дозе 10,8 Гр. Трансплантировано $2,2 \cdot 10^6$ СД34/кг ($6,7 \cdot 10^8$ СД3/кг) от совместимой по 4/6 HLA антигенам, без предварительных манипуляций *in vitro*. Профилактика ОРТПХ включала в себя циклоспорин и метотрексат на 1, 3 и 7-й день. Восстановление лейкоцитов $> 1,0 \cdot 10^9$ /л отмечено на 12-й день. Полный донорский лейкоцитарный химеризм установился на 90-й день. Следует отметить необычно раннее начало (уже к концу 2-го месяца после трансплантации) распространенной хронической РТПХ с поражением кожи, глаз, периартикулярных тканей, пищеварительного тракта и легких. В посттрансплантационном периоде, по данным КТ легких, отмечено уменьшение размеров метастазов на 30-й день и их полное исчезновение к 90-му дню (рис. 1).

Полная ремиссия сохранялась в течение всего периода наблюдения (17 месяцев) на фоне распространенной хронической РТПХ, которая и стала причиной гибели пациентки от фиброзирующего бронхоальвеолита и явлений дыхательной недостаточности. Данное наблюдение продемонстрировало наличие эффекта «трансплантат против опухоли» у пациента после гаплоидентичной родственной трансплантации, поскольку предположение о том, что флюдарабин, бусульфан в дозе 8 мг/кг и лучевая терапия в дозе 10,8 Гр могли вызвать длительную ремиссию у интенсивно предлеченного пациента с ранним быстро прогрессирующим метастатическим рецидивом ОССЮ, не может рассматриваться всерьез. Скорее сочетание бусульфана и лучевой терапии внесло негативный вклад в развитие фатального ле-

² Vacchelli E., Martins I., Eggermont A. et al. Trial watch: peptide vaccines in cancer therapy // *Oncoimmunology*. 2012.

V. 1. P. 1557–1576; Rosenberg S., Yang J., Sherry R. et al. Durable complete responses in heavily pretreated patients

with metastatic melanoma using T-cell transfer immunotherapy // *Clin. Cancer Res.* 2011. V. 17. P. 4550–4557.



гочного процесса на фоне хронической РТПХ. С другой стороны, в мировой литературе показана четкая взаимосвязь противоопухолевого эффекта аллогенной трансплантации и РТПХ. В наших исследованиях – при проведении гаплоидентичных трансплантаций пациентам с прогрессирующей или рецидивной диссеминированной нейробластомой – эта связь тоже четко прослеживалась. У пациентов с рецидивом нейробластомы по костному мозгу в посттрансплантационном периоде отмена иммуносупрессии и связанная с этим активация РТПХ позволяли получить повторную ремиссию. Причем добиться ремиссии по костному мозгу удавалось неоднократно. К сожалению, нарастание РТПХ приводило к развитию угрожающих жизни патологических синдромов и состояний, а начало ее активного лечения сводило на нет все противоопухолевые феномены и способствовало прогрессированию нейробластомы. Несколько лет работы в этом направлении позволили сделать следующие выводы и предположения. Во-первых, иммунотерапия является перспективным направлением в терапии опухолей, достойным дальнейшего изучения. Во-вторых, иммунологические феномены, развивающиеся после гаплоидентичной трансплантации, способны влиять на солидные опухоли, резистентные к химиолучевой терапии, однако мы не способны управлять ими. В-третьих, обязательная иммуносупрессия в посттрансплантационном периоде негативно влияет на становление противоопухолевого иммунитета. Различного рода манипуляции с трансплантатом (клеточная деплеция и селекция) не решают проблемы, так как либо приводят к глубокому и длительному иммунодефициту при проведении глубокой деплеции, либо всё равно требуют иммуносупрессии, пусть и в меньших объемах. Вопреки ожиданиям, попытки подливать после трансплантации донорские NK-клетки и т.п. не оказались панацеей. Вероятно, причина кроется в нашем непонимании – на данном этапе – механизмов противоопухолевого иммунитета, да и иммунитета в целом.

В настоящее время мы выполняем программу терапии резистентных, инкурабельных солидных опухолей: в ее рамках пытаемся подобрать ключи к решению проблемы контроля злокачественных клеток на фоне иммуносупрессии, неизбежной после гаплоидентичной трансплантации. Начинается программа с выбора потенциального донора среди совершеннолетних членов семьи пациента. Затем готовятся индивидуальные противоопухолевые дендритные вакцины на базе дендритных клеток донора и опухолевого материала реципиента. Потенциальный донор вакцинируется такой вакциной с целью формирования у него противоопухолевого клона лимфоцитов, а также лимфоцитов памяти. После появления реакции гиперчувствительности замедленного типа в местах инъекций вакцины (что является в нашем понимании сигналом того, что цель достигнута) у донора забираются периферические ГСК для трансплантации пациенту. Трансплантат переливается без предварительных манипуляций. В посттрансплантационном периоде проводится стандартная иммуносупрессия. Параллельно в лаборатории происходит

наращивание цитотоксических лимфоцитов превакцинированного донора на дендритных клетках, нагруженных лизатом опухоли реципиента. Эти лимфоциты регулярно трансфузируются пациенту после трансплантации в периоде аплазии кроветворения и глубочайшей иммунодепрессии с целью контроля роста резидуальных злокачественных клеток. Сразу после восстановления кроветворения и установления донорского химеризма у реципиента начинается цикл вакцинаций больного противоопухолевыми дендритными вакцинами на основе дендритных клеток донора. Мы предполагаем, что наличие у реципиента лимфоцитов памяти, сформировавшихся в процессе вакцинации донора, позволит пациенту ответить на специфическую антигенную стимуляцию, несмотря на проводимую иммуносупрессию. При этом не будет наблюдаться появление или обострение РТПХ, благодаря целенаправленному характеру иммунного ответа.

В качестве иллюстрации приведем историю болезни пациента 9 лет со вторым рецидивом диссеминированной ОССЮ. В сентябре 2014 года пациент был взят на экспериментальную программу лечения. Мать, выбранная в качестве донора, получила 3 вакцинации, на фоне которых развилась выраженная реакция ГЗТ в местах введения вакцины с транзиторной реакцией региональных лимфатических узлов. В октябре 2014 года после проведения режима кондиционирования, включавшего флюдарбин, трессульфан, мелфалан и АТГ, были трансплантированы неманипулированные периферические стволовые клетки. Донорские цитотоксические лимфоциты в дозе $3,4 \cdot 10^8$ СДЗ/кг переливались на 4, 7 и 11-й день. Восстановление лейкоцитов $> 1,0 \cdot 10^9$ /л зафиксировано на 15-й день. Через 24 часа после третьей трансфузии донорских цитотоксических лимфоцитов (12-й день) отмечено появление зудящей сыпи, что расценено как оРТПХ I степени. После короткого курса стероидов все проявления купированы к 23-му дню. На 20-й день зафиксирован полный донорский химеризм. С 28-го дня начато введение пациенту донорских дендритных клеток, нагруженных опухолевым лизатом, раз в 3 недели. После первой вакцинации отмечено появление реакции ГЗТ в месте введения вакцины в виде папулы 1–1,5 см. Всего проведено 8 вакцинаций, сопровождавшихся нарастанием реакции ГЗТ. Признаков острой и хронической РТПХ нет. После 2 месяцев полной ремиссии в январе 2015 года на КТ грудной клетки отмечено появление легочных метастазов в местах прежней локализации, которые были удалены. Через 12 месяцев после начала иммунотерапии признаков прогрессирования заболевания не выявлено.

Таким образом, проведение предложенной нами схемы иммунотерапии не вызвало активации оРТПХ или формирования непреодолимой токсичности в посттрансплантационном периоде, не сказалось негативно на восстановлении кроветворения и иммунитета после гаплоидентичной трансплантации. Также за этот период не отмечено изменения в показателях здоровья донора, получившего вакцинации противоопухолевыми дендритными вакцинами. Продолжение иммунотерапии с одновременным удалением видимых опухоле-



вых очагов продиктовано тем фактом, что количество опухолевых клеток в очаге имеет значение для результатов терапии. Имунная система если и способна контролировать опухоль, то лишь субклинические очаги, сформированные относительно небольшим количеством опухолевых клеток. Возможно, что количества вводимых донорских ЦТЛ, а также тех, что формируются в организме пациента на фоне иммуносупрессии, недостаточно для контроля крупных очагов. Соответственно, кажется логичным удалять видимые, существовавшие до начала лечения очаги, если они появляются, и рассчитывать на то, что иммунокомпетентные клетки будут успешно бороться с более мелкими, микроскопическими очагами болезни, поддерживая ремиссию.

Анализируя опыт применения аллогенных цитотоксических лимфоцитов, мы предположили, что действие последних направлено не столько на сами клетки опухоли, сколько на клетки микроокружения, состоящего из нормальных лимфоцитов, макрофагов и т.п. пациента. При нарушении взаимодействий в системе «опухоль – микроокружение» чувствительность к химиотерапии меняется и те комбинации препаратов, которые казались уже неэффективными, начинают вновь оказывать выраженное цитостатическое действие. В настоящее время в НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «РОНЦ имени Н.Н. Блохина» Минздрава России принят протокол лечения метастатической нейробластомы с поражением костей у детей старше 2 лет, включающий в себя на заключительном этапе комбинацию высокодозной химиотерапии (ВХТ) и иммунотерапии. За 48 часов до ВХТ с целью воздействия на микроокружение опухоли вводятся аллоЦТЛ, затем в раннем посттрансплантационном периоде на фоне аплазии вводятся аутоЦТЛ дважды в неделю до восстановления кроветворения. С 30-го дня пациенты получают аутологичную дендритную вакцину с интервалом раз в месяц в течение 12 месяцев. Полученные данные обрабатываются и будут представлены в ближайшее время к печати.

Среди многочисленных проблем детской онкологии особого внимания заслуживают опухоли центральной нервной системы (далее – ЦНС). Актуальность этой проблемы обусловлена несколькими аспектами. Первичные новообразования ЦНС являются наиболее распространенными солидными опухолями у детей и составляют 16–20% злокачественных заболеваний в педиатрии, уступая по частоте только лейкозам. Несмотря на комбинацию хирургического, лучевого и химиотерапевтического лечения, медиана выживаемости больных со злокачественными глиомами остается неудовлетворительной. Часто после многократных рецидивов заболевания у больных с глиомами становится невозможным проводить для них лучевую и химиотерапию. Существующие программы терапии рецидивных и резистентных глиальных опухолей ЦНС опираются либо на таргетные

препараты, либо на иммунотерапию на базе дендритных противоопухолевых вакцин и цитотоксических лимфоцитов. При использовании этих подходов как самостоятельно, так и в комбинации удается в ряде случаев достигнуть не только стабилизации резистентной опухоли, но и ее полной регрессии. Для индукции Т-клеточного ответа дендритными клетками могут быть использованы различные источники антигенов, такие как синтетические пептиды, опухолевые лизаты, опухолевые клетки, ДНК. Загрузка ДК материалом, полученным из опухоли (опухолевый лизат), позволяет избежать лимитирующего этапа идентификации опухолевых антигенов и теоретически уменьшает риск селекции антиген-негативного клона. Безопасность и выполнимость терапии подобными дендритными вакцинами была хорошо показана в нескольких клинических исследованиях по I фазе. Ряд подобных исследований у больных с глиомами продемонстрировал доказательства развития противоопухолевой цитотоксичности и положительных ответов на терапию. Некоторые ученые³ сообщили о развитии Т-клеточной опосредованной цитотоксичности у 60% больных с глиомами после иммунизации дендритными клетками, загруженными лизатом опухоли.

В другом исследовании по I/II фазе 24 пациента с рецидивами злокачественных глиом получали внутрикожные инъекции ДК, нагруженных опухолевым лизатом. У 4 больных было документировано сокращение опухоли. Выживаемость больных была выше по сравнению с контрольной группой.

Пилотный протокол лечения резистентных глиом головного и спинного мозга, проводимый в нашем учреждении, включает в себя использование дендритных аутологичных противоопухолевых вакцин и аллогенных иммунокомпетентных клеток, полученных от родственных HLA частично совместимых доноров. Дендритные вакцины готовятся на основе антиген-презентирующих клеток пациента, нагруженных лизатом аутологичной опухоли, и вводятся внутрикожно в течение 2 лет. Иммунокомпетентные клетки получают от родственного донора во время сеанса цитафереза и вводятся интратекально или через резервуар Омайю.

В наше пилотное исследование включены 9 пациентов в возрасте от 2 до 19 лет. Гистологические диагнозы:

- анапластическая астрацитомы (АА) – 3 пациента (1-й рецидив – 1 пациент, 2-й рецидив – 2 пациента);
- мультиформная глиобластома (МГБ) – 4 пациента (1-й рецидив – 1 пациент, 2-й и последующий рецидивы – 3 пациента);
- глиома ствола – 2 пациента.

У всех больных на момент первичного обследования в клинике, по данным МРТ, имелась остаточная опухоль. Большинство пациентов имели неоднократный рецидив заболевания и до включения в программу

³ Auffinger B., Thaci B., Nigam P., Rincon E., Yu Cheng, Lesniak M. New therapeutic approaches for malignant glioma: in search of the Rosetta stone // F1000 Med. Rep. 2012. V. 4:18. URL: <http://f1000.com/prime/reports/m/4/18/pdf>.



иммунотерапии неоднократно проходили как хирургическое, так и химиолучевое лечение. На момент написания статьи живы 4 из 9 пациентов. Из них 3 пациента находятся в полной ремиссии при сроке наблюдения 88, 29 и 77 месяцев от момента включения в протокол соответственно (МГБ – 2 пациента со 2-м и 3-м рецидивами и 1 пациент со 2-м рецидивом АА). В двух случаях наблюдается негативизация ПЭТ-КТ с ^{11}C -метионином. Пациенту с позитивной ПЭТ была проведена биопсия опухоли. По результатам гистологического исследования наблюдалось изменение морфологии опухоли с глиобластомы на глиосаркому. Пациенту была продолжена иммунотерапия со сменой донора и на базе вновь приготовленной дендритной вакцины. Один пациент с 1 АА повторно заболел через 67 месяцев после начала иммунотерапии. Первично этот пациент не получил лучевую терапию в связи с тем, что его возраст на момент диагноза составлял 2 года. Данный пациент был прооперирован, получил лучевую терапию в полном объеме и находится в ремиссии в течение 11 месяцев. Другие 5 пациентов не отреагировали на иммунотерапию и погибли от прогрессии в срок 2–4 месяца.

Таким образом, активируя иммунологический противоопухолевый эффект проведением противоопухолевой вакцинации на основе аутодендритных клеток большого и параллельно воздействуя на опухолевые клетки при помощи донорских иммунокомпетентных лимфоцитов и НК-клеток, мы получаем возможность направленно воздействовать на опухолевые клетки больших с опухолями ЦНС (в первую очередь нозологических форм, в лечении которых имеются неудовлетворительные результаты).

Тот факт, что иммунотерапия может быть эффективна в случаях, когда исчерпаны все считающиеся традиционными и общепринятыми средства терапии злокачественных опухолей, уже не подлежит сомнению. У пациентов достигается не просто стабилизация процесса, а даже полная и длительная ремиссия. К сожалению, в большинстве случаев рано или поздно опухоль рецидивирует. Действие иммунотерапии значительно более направленное и точечное, чем, к примеру, химиотерапии, которая «бьет по площадям». В этом первая имеет плю-

сы. Но у нее есть и минусы. Создавая цитотоксические лимфоциты, мы задаем им определенный вектор дифференцировки и специализации *in vitro*. В процессе культивирования противоопухолевой дендритной вакцины мы не можем контролировать, какие из множества антигенов, содержащихся в лизате (а это к тому же не чистая культура клеток), выберет дендритная клетка для презентации на своих рецепторах. Клинический эффект на начальных этапах иммунотерапии свидетельствует, что в ряде случаев происходит попадание в мишени, но управлять этим процессом не представляется возможным. Нерешенным остается вопрос, что делать с пациентами, ответившими на иммунотерапию, особенно, как ни парадоксально, с теми, у кого получена полная клиническая, лабораторная и рентгенологическая ремиссия. Добились ли мы исчезновения всех злокачественных клеток или только обеспечиваем контроль болезни на субклиническом уровне? Как долго продолжать иммунотерапию? Опыт нашей работы с глиомами ЦНС демонстрирует, что пациенты, достигшие ремиссии, по данным МРТ и ПЭТ, и сохраняющие ее на протяжении 2–3 лет, могут заболеть повторно. Правда, в этом случае наблюдается пусть незначительное, но изменение в гистологической картине рецидивной опухоли. Например, с глиобластомы диагноз меняется на глиосаркому, формально на данном этапе знаний относимую к группе глиальных опухолей, но, несомненно, отличающуюся от каждой из них не только на уровне световой микроскопии, но и по антигенному составу. Подобные изменения отмечены и в случае проведения иммунотерапии у пациентов с опухолями печени. Так, у больного с гепатокарциномой на фоне эффективного сочетанного применения иммунотерапии и химиотерапии, на фоне снижения уровня АФП наблюдался рост СА125, а исследование фрагмента удаленной печени выявило наличие не одной, а двух опухолей – гепато- и холангиокарциномы. Это означает, что в процессе длительной и эффективной иммунотерапии происходит селекция опухолевых клонов и/или микроокружения в опухоли. Таким образом, периодическая смена вариантов и схем иммунотерапии, периодическое подключение химиотерапии и других методов лечения выглядят логичными и оправданными.

СТАТЬЯ ПОДГОТОВЛЕНА ПРИ УЧАСТИИ СОТРУДНИКОВ
ФГБУ «РОНЦ ИМЕНИ Н.Н. БЛОХИНА» МИНЗДРАВА РОССИИ

ВЕДУЩЕГО НАУЧНОГО СОТРУДНИКА
ОТДЕЛЕНИЯ ТРАНСПЛАНТАЦИИ КОСТНОГО МОЗГА
И.С. Долгополова

СТАРШЕГО НАУЧНОГО СОТРУДНИКА ЛАБОРАТОРИИ
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ
И БИОТЕРАПИИ ОПУХОЛЕЙ
Г.З. Чкадуа

ЗАМЕСТИТЕЛЯ ДИРЕКТОРА ПО НАУЧНОЙ РАБОТЕ
Г.Л. Менткевича