

Борисов К.Е., Сакаева Д.Д.

ИММУНОТЕРАПИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ГЛИОМ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ

ГУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава Республики Башкортостан, г. Уфа, Россия

Прогноз при злокачественных глиомах (ЗГ) остается плохим, несмотря на агрессивную мультимодальную терапию, что вынуждает искать альтернативные подходы к лечению данной патологии. В последние годы на фоне новых открытий в биологии неоплазий, возродился интерес к иммунотерапии опухолей центральной нервной системы.

Активная иммунотерапия подразумевает назначение противоопухолевых вакцин, что основано на открытии большого количества потенциально иммунореактивных опухолеассоциированных антигенов. Для облегчения иммунопрезентации наиболее часто используются вакцины на основе дендритных клеток (ДК), которые являются наиболее активными антигенпрезентирующими клетками. В ряде случаев ДК обрабатываются *in vitro* цитокинами, такими как TNF α , IL-6, IL-1 β , простагландин E2, с целью их созревания и улучшения антигенпрезентирующих свойств. Ряд веществ, таких как агонисты толл-рецепторов (TLR) имиквимод (агонист TLR-7), CpG-ODN (агонист TLR-9) или poly-ICLC (агонист TLR-3) способствуют дифференцировке и созреванию ДК, а также облегчают презентацию опухолевых антигенов, поэтому их часто добавляют в качестве адъювантов к вакцинам. Оценка эффекта иммунотерапии базируется на повышении уровня цитотоксических Т-лимфоцитов, развитии реакций гиперчувствительности замедленного типа, а также качественной и количественной оценке Т-клеточной активности.

Основными двумя методиками активной иммунотерапии является использование в качестве антигена для получения вакцины либо опухолевых лизатов, либо синтетических антигенных пептидов.

По результатам нескольких небольших исследований I–II фазы вакциноотерапии ДК с опухолевыми лизатами медиана выживаемости без прогрессирования при вновь выявленной мультиформной глиобластоме (МГБ) составила от 9,5 до 18 мес, а медиана общей выживаемости (ОВ) – от 16,25 до 35,9 мес, что существенно выше, чем 14,6 мес в историческом контроле (Stupp R. и соавт.). Максимальный выигрыш в выживаемости имели пациенты с мезенхимальным молекулярно-генетическим подтипом МГБ. В небольшом сравнительном исследовании, в котором часть пациентов в дополнение к стандартному оперативному и химиолучевому лечению получала вакцинацию на основе ДК, медиана ОВ в основной группе составила 31,9 мес, в контрольной группе – 15 мес ($p < 0,002$), что подтверждает высокую эффективность адъювантной вакциноотерапии. В настоящее время проводится два рандомизированных исследования II фазы

(NCT01213407 и NCT01567202) и одно рандомизированное плацебо-контролируемое исследование III фазы (NCT00045968) вакциноотерапии на основе ДК (DCVax-Brain) при вновь выявленных ЗГ. Что касается вакциноотерапии рецидивов ЗГ, то при них медиана ОВ составляла 9,6–17,9 мес, что также существенно превосходило данные исторического контроля.

Активно изучается возможность использования для вакцинирования синтетических пептидов, в частности EGFRvIII – мутантного варианта рецептора EGF. Соответствующая вакцина PEP-3-KLN, также известная как CDX-110, или риндопепимут (Rindopepimut), показала впечатляющие результаты при лечении ЗГ. В исследовании VICTORI медиана ВВП от момента вакцинации составила 6,8 мес, медиана ОВ 18,7 мес от начала вакцинации и 22,8 мес от момента постановки диагноза. В последующем исследовании II фазы ACTIVATE, в котором PEP-3-KLN использовалась самостоятельно без ДК, медиана ВВП достигла 14,2 мес против 6,3 мес в контрольной группе ($p = 0,013$), а медиана ОВ повысилась до 26 мес по сравнению с 15 мес в контрольной группе ($p = 0,001$). Побочные явления не превышали II степени тяжести и были представлены в основном местными реакциями. Развитие как клеточного, так и гуморального иммунного ответа ассоциировалось с улучшением выживаемости (47,7 мес против 22,8 мес). В настоящее время продолжается изучение данной вакцины в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании III фазы ACT IV (NCT01480479) у пациентов с впервые выявленными МГБ.

При вакциноотерапии глиом имеет место явление иммуноредактирования, когда при эрадикации EGFRvIII-позитивного клона начинается рост EGFRvIII-негативных клонов, что неизбежно ведет к рецидиву болезни. С целью избежать такого исхода лечения были предприняты попытки создания поливалентной вакцины. Phuphanich S. и соавт. сообщили о результатах исследования вакцины ICT-107 с использованием аутологических ДК, несущих 6 TAA (HER2, TRP-2, gp100, MAGE-1, IL13R α 2, AIM-2). Среди пациентов с вновь выявленными МГБ медиана ВВП составила 16,9 мес, медиана ОВ – 38,4 мес. Недавно закончилось плацебо-контролируемое рандомизированное исследование II фазы (NCT01280552), в котором данная вакцина оценивалась в сочетании со стандартным ХЛЛ с темозоломидом. Результаты ожидаются.

Исследуется несколько других подходов к вакциноотерапии. В частности, изучалась возможность персонального подбора антигенного состава вакцины, исходя из реактивности мононуклеаров периферической крови пациента на тот или иной антиген. При таком подходе у больных МГБ медиана ОВ от даты первой операции составила 20,5 \pm 2,8 мес, однолетняя ОВ – 82,3%, двухлетняя ОВ – 41,1%.

Перспективным представляется получение опухолевых антигенов из стволовых клеток глиомы (СКГ), поскольку экспрессия ряда важных антигенов на СКГ в несколько раз выше, чем на обычных опухолевых клетках. В настоящее время проводится 2 клинических исследования вакцин с использованием антигенов СКГ (NCT00890032 и NCT00846456). Примечательно, что в этих исследованиях для нагрузки ДК используются не пептиды, а мРНК.

Привлекательной мишенью для иммунотерапии являются антигены, ассоциированные с цитомегаловирусом, такие как IE1, pp65, US28, поскольку они почти всегда обнаруживаются в ткани МГБ и отсутствуют в окружающих здоровых тканях.

Активно изучается возможность интеграции вакцинотерапии в уже существующие схемы лечения. Так, в исследовании II фазы ReACT используется комбинация риндопепимута и бевацизумаба при рецидивах МГБ (NCT01498328). Предварительные данные показали преимущества комбинации перед монотерапией бевацизумабом у пациентов, ранее его не получавших. Медиана ВБП составила соответственно 3,7 мес против 2,0 мес, а медиана ОВ – 12 мес против 7,9 мес.

Кроме этого были предприняты попытки комбинации активной иммунотерапии (вакцинации) с иммуномодулирующими агентами. В частности, мишенью для иммуномодуляции был выбран рецептор интерлейкина-2 (IL-2R), который обуславливает локальную иммуносупрессию и препятствует развитию иммунного ответа. В двух исследованиях I фазы изучается комбинированное применение вакцины и моноклональных антител к CD25 (альфа-цепи IL-2R) – даклизумаба (NCT00626015) и базиликсимаба (NCT00626483). Другие иммуномодулирующие агенты – ипилиумаб (антитело к CTLA-4), ниволумаб и пембролизумаб (антитела к PD-1) – также проходят клинические исследования в комбинации с темозоломидом при вновь выявленных ЗГ.

Таким образом, учитывая расширение знаний о биологии и иммунологии опухолей, а также большое количество текущих клинических исследований, в ближайшие годы можно ожидать внедрения новых лечебных опций и существенного изменения парадигмы лечения ЗГ.

Гервальд В.Я.^{1,2}, Климачев В.В.², Авдальн А.М.^{1,2,3}, Лазарев А.Ф.^{1,2,3}, Рагулина В.Д.³, Бобров И.П.^{1,2}

ЗНАЧЕНИЕ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ПЛОЩАДИ И ПЛОИДНОСТИ КЛЕТОЧНОГО ЯДРА ПРИ ПАПИЛЛЯРНОМ РАКЕ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

¹Алтайский филиал ФГБНУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н.Блохина», г. Барнаул, Россия, ²ГБОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Барнаул, Россия, ³КГБУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер», г. Барнаул, Россия

Проблема опухолей щитовидной железы (ЩЖ) весьма злободневна. Заболеваемость раком ЩЖ в среднем увеличилась с 3,9 до 5,1 на 100 000 населения. Женщины оказались в 3–5 раз чаще подвержены этому заболеванию, чем мужчины (Кондратьева Т.Т., 2007).

Папиллярный рак (ПР) щитовидной железы составляет 85% от общего количества всех гистологических вариантов рака щитовидной железы (Hodgson N. и соавт, 2004; Lang B. и соавт., 2007). Выделяют несколько видов ПР, отличающихся течением и про-

гнозом (Кондратьева Т.Т., 2007): фолликулярный, инкапсулированный, диффузный склерозирующий, из оксифильных клеток, с преобладанием солидных структур, из столбиковых клеток. Диагностика ПР в ряде случаев вызывает значительные трудности, особенно при дифференциации с доброкачественными поражениями, сопровождающимися пролиферацией тиреоидного эпителия с образованием сосочковоподобных структур (гиперпластической фолликулярной аденомой, аденоматозным зобом др.) или в тех случаях, когда ПР имеет нетипичное строение с преобладанием фолликулярных и солидных структур или полным отсутствием сосочков. Большинство работ направлено на поиск диагностических критериев ранней диагностики рака ЩЖ и объективизации диагностических критериев, среди которых самый дешевый и простой в использовании это определение ploидности ядер опухолевых клеток.

Цель исследования – изучение динамики изменения площади и ploидности клеточного ядра при папиллярном раке ЩЖ.

Материал и методы. Было исследовано 27 наблюдений операционного материала с раком ЩЖ. Среди них ПР – 15 случаев и фолликулярный вариант папиллярного рака (ФВПР) – 12 случаев. Возраст женщин колебался от 19 до 74 лет и в среднем составил 48±12 лет. Возраст мужчин составил от 33 до 74 лет, а в среднем – 53±13 лет. Контрольную группу составили 10 случаев без патологии щитовидной железы.

Все расчеты осуществляли на компьютере Intel Pentium 4, используя морфометрическую программу Image Tool 3.0. Плоидометрию ДНК проводили также как и по методу Фейльгену, но препаратах окрашенных гематоксилином и эозином (Купрюшина Н.В., 2007): среднее содержание ДНК в ядрах малых лимфоцитов принимали за диплоидное (2 с) и использовали в качестве стандарта. Для получения стандарта в каждом срезе оценивали 25–30 лимфоцитов. Затем в исследуемых клетках высчитывали индекс накопления ДНК (ИНДНК) в единицах ploидности (с).

Анализ статистических данных проводили при помощи программы Microsoft Office Excel, а также при помощи статистического пакета Statistica 6.0. При нормальном распределении данных при проверке статистических гипотез применяли методы параметрической статистики (*t*-test Стьюдента), а если полученные данные не соответствовали критериям нормального распределения (критерий Шапиро–Уилка $W = 0,89$, $p < 0,01$), применяли тест Колмогорова–Смирнова или U-тест Манна–Уитни. Данные считали достоверными при $p \leq 0,05$.

Результаты карио- и микроспектрофотометрического исследования приведены в таблице.

Результаты морфометрии и плоидометрии клеток в норме, при ПРЩЖ и ФВПР

Группа исследования	Площадь ядра, мкм	<i>p</i>	ИНДНК, с	<i>p</i>
Норма	119 ± 15,1	0,001	1,95 ± 0,01	0,0001
ПРЩЖ	252 ± 28,34	0,0015	3,27 ± 0,04	0,005
ФВПР	385 ± 59,12	0,0001	3,73 ± 0,05	0,51

Заключение. При описанных вариантах морфологического строения рака ЩЖ отмечено увеличение площади ядер с одновременным увеличением