

## Перспективы применения иммунотерапевтических подходов в лечении больных раком легкого

В.М.Совенко, Н.Н.Храновская,  
А.В.Ганул, В.Э.Орел, О.В.Скачкова

Национальный институт рака  
Киев, Украина

Рак легкого занимает ведущие позиции по заболеваемости и смертности среди злокачественных опухолей человека. Неутешительные результаты лечения немелкоклеточного рака легкого диктуют необходимость активного поиска новых подходов и направлений терапевтического воздействия. В мире активно изучаются возможности применения комбинаций химиопрепаратов, лекарств, ингибирующих различные ростовые рецепторы, таргетных препаратов, моноклональных антител и биотерапевтических агентов. Также огромные надежды возлагаются на исследование и развитие иммунотерапевтических методов, в частности применение противоопухолевых вакцин. В Национальном институте рака — н/и отделением опухолей органов грудной полости совместно с н/и лабораторией экспериментальной онкологии и н/и лабораторией медицинской физики и биоинженерии — было проведено рандомизированное исследование эффективности применения дендритноклеточной аутовакцины в послеоперационном периоде у больных немелкоклеточным раком легкого. Получены результаты, демонстрирующие высокую эффективность дендритноклеточной аутовакцины.

**Ключевые слова:** рак легкого, иммунотерапевтические подходы, дендритные клетки.

### ОНКОЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ И СМЕРТНОСТИ ОТ РАКА ЛЕГКОГО

В мире ежегодно регистрируется более одного миллиона больных раком легкого. Мужчины заболевают в 3-10 раз чаще женщин. По

данным Международного агентства по исследованию рака (GLOBOCAN), в 2008 г. было зарегистрировано 12,7 миллиона случаев рака, первое место, по статистическим данным, среди мужчин занимал рак легкого: 17% новых случаев болезни и 23% случаев смерти [8, 33, 34, 37].

По данным Национального канцерреестра Украины, заболеваемость раком легкого составляет 45 человек на 100000 населения, смертность — 38,9 человека на 100000 населения, смертность от рака легкого составляет 27% [2].

Две основные формы представляют собой мелкоклеточный рак (МРЛ) и немелкоклеточный рак (НМРЛ) легких: 15-20% случаев для МРЛ и 80-85% для НМРЛ.

### ЭФФЕКТИВНОСТЬ ОСНОВНЫХ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ РАКОМ ЛЕГКОГО

Хирургическое лечение является основным методом лечения больных НМРЛ. После хирургического лечения больных НМРЛ I стадии пятилетняя выживаемость составляет от 65% до 90%, а медиана выживаемости — 8 лет.

American Joint Committee (AJC) for Cancer Staging and End-Results Reporting предоставил результаты хирургического лечения 3912 пациентов с НМРЛ, наблюдаемых в течение 6-летнего периода в клинике Mayo. 495 пациентов с I стадией были отслежены более 5 лет: 84% пациентов пережили 2-летний период и 69% прожили более 5 лет. Выживаемость больных с T1N0M0 (IA стадией): 91% прожили 2 года и 80% — 5 лет [35].

В мире проводится огромное количество клинических исследований по изучению лечебных подходов и возможностей хирургического лечения НМРЛ II-IIIА стадии в сочетании с химиотерапией и/или лучевым воздействием.

Полихимиотерапия применяется в качестве неоадьювантных и адьювантных режимов, од-

нако целесообразность назначения ее как до, так и после операции до сих пор остается под вопросом. Исследователи из США David Gilligan, Marianne Nicolson с соавторами в 2007 г. представили анализ результатов лечения 519 пациентов с НМРЛ с применением неoadъювантной полихимиотерапии. Пациенты с I стадией составили 61%, со II ст. — 31% и с III ст. — 7%. 75% больных получили три цикла химиотерапии, в результате у 31% пациентов зарегистрировано снижение стадии заболевания. Тем не менее не было получено достоверного увеличения показателей общей выживаемости. Анализ последних данных систематического обзора по выживаемости 1507 пациентов с НМРЛ с включением результатов, указанных выше, показал улучшение 5-летней выживаемости на 5% при добавлении неoadъювантной полихимиотерапии [29].

Долгие годы продолжаются дискуссии по поводу применения адъювантной полихимиотерапии у данной категории пациентов. И хотя многие исследования показали обнадеживающие результаты применения послеоперационной химиотерапии у пациентов со II стадией заболевания, данный вид лечения не является стандартом, следовательно, поиски путей улучшения эффективности лечения активно продолжаются [3, 31].

Исследователи из Великобритании Burdett, Sarah Arriagada с соавторами проанализировали результаты лечения 8147 пациентов с НМРЛ в 30 рандомизированных клинических исследованиях. Оценивалась сравнительная эффективность чисто оперативного лечения и операции с адъювантной химиотерапией у пациентов с операбельными стадиями — I-IIIА. Средний период наблюдения составил 5,3 года. Получены результаты улучшения 5-летней выживаемости на 4% — с 60% до 64% [9].

Французские исследователи Jean-Pierre Le Pechoux, Cecile Tierney с соавторами представили результаты метаанализа 11 рандомизированных клинических исследований по лечению 2626 пациентов со II-IIIА стадией НМРЛ и по сравнению эффективности химиолучевой терапии в адъювантном режиме и лучевой терапии послеоперационно. 12% пациентов со стадией ПИБ, включенных в метаанализ, перенесли паллиативные операции. Средний период наблюдения составляет 6,3 года. Добавление химиотерапии послеоперационно увеличило 5-летнюю выживаемость с 29% до 34%. Таким образом, результаты 41 рандомизированного клинического исследования по лечению более 10000 па-

циентов с НМРЛ демонстрируют определенную пользу адъювантной химиотерапии [21].

Исходя из вышеизложенного, можно сделать вывод, что в настоящее время нет общепринятого оптимального метода, который мог бы быть рекомендован для лечения больных НМРЛ в послеоперационном периоде. При II стадии заболевания 5-летний срок наблюдения переживают 41% больных, при IIIА стадии, которая отмечается у 30-40% оперированных больных, пятилетняя выживаемость обычно не превышает 15%. 5-летняя выживаемость всей популяции пациентов с НМРЛ в разных странах составляет от 9% до 13% [2, 3, 8, 33].

## ВОЗМОЖНОСТИ ИММУНОТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ РАКОМ ЛЕГКОГО

Одним из многообещающих направлений, с которым связаны перспективы существенно повышения эффективности лечения, является противоопухолевая вакциноterapia. Механизм действия противоопухолевых вакцин в общем сходен с таковым у вакцин, применяемых для профилактики или лечения инфекций, поскольку и в его основе лежит формирование или перенос специфического иммунного ответа на антиген [5, 13, 15, 18].

Польские ученые J.Vansteenkiste, M.Zielinski с соавторами исследовали активность иммунопрепарата MAGE-A3 в лечении IB/II стадии НМРЛ в качестве адъювантной терапии. Было проведено многоцентровое, двойное слепое, рандомизированное, плацебоконтролируемое исследование II фазы по изучению MAGE-A3. MAGE-A3 является рекомбинантным белком, продемонстрировавшим хорошую переносимость и улучшение показателей выживаемости при лечении метастатической меланомы. Были исследованы 1089 образцов опухоли, из которых 363 показали экспрессию гена MAGE-A3. 182 пациента (122 — с IB стадией, 60 — со II стадией) из 59 центров 14 стран Европы были рандомизированы в течение 2 лет. Опухолеассоциированный антиген MAGE-A3 выражается в 35% случаев в клетках НМРЛ и является плохим прогностическим фактором. Результаты исследований первой и второй фаз продемонстрировали возможность воздействия при помощи CD4 Т-лимфоцитов на MAGE-A3 антиген. В данном исследовании пациенты, перенесшие радикальное удаление опухоли IB или II стадии НМРЛ, были рандомизированы в группы, в одной из которых послеоперацион-

но внутримышечно был назначен MAGE-A3, в другой — плацебо. Пациенты получили 5 циклов иммунотерапии с интервалом 3 недели, затем еще 8 введений с интервалом 3 месяца.

За период наблюдения, равный 28 месяцам, у 67 (37%) пациентов выявлены рецидивы. В группе с MAGE-A3 частота рецидивов была в среднем на 7% ниже. В целом лечение хорошо переносилось. Окончательные результаты, предоставленные исследователями, показали улучшение безрецидивной выживаемости в основной группе на 27% [16].

Канадские исследователи C. Butts, A. Maksymiuk с соавторами предоставили результаты многоцентрового рандомизированного исследования II фазы липосомальной вакцины BLP25/Stimuvaх для активной специфической иммунотерапии НМРЛ. Механизм действия вакцины базируется на воздействии на белок MUC 1. Муцин 1 (MUC1) является трансмембранным белком, который экспрессируется на эпителиальных клетках. Функция MUC1 является неопределенной, считается, что в опухолевой ткани высокая экспрессия этого белка коррелирует со снижением частоты апоптоза, подавлением иммунитета, устойчивостью к химиотерапевтическому воздействию и плохим прогнозом. MUC1 гиперэкспрессия в опухолях по сравнению с нормальной тканью делает его потенциальной мишенью для вакцины BLP25/Stimuvaх. Доклинические исследования показали, что вакцина может вызывать антиген-специфические реакции Т-клеточной пролиферации и секреции интерферона- $\gamma$  [6, 19, 22, 23, 26].

171 пациент с IIIБ/IV стадией НМРЛ после химиотерапии получали BLP25 либо симптоматическую терапию. Больные в группе с BLP25 получали однократно 300 мг/кв.м. циклофосфана для снижения активности Т-супрессоров, после чего начинали восьминедельный курс вакцинации. 65 пациентов с IIIБ стадией были отслежены в течение 3 лет. Медиана выживаемости составила 30,6 месяца для вакцинированных пациентов против 13,3 месяца у пациентов с симптоматической терапией. Таким образом, в группе с вакциной медиана выживаемости была выше на 17,3 месяца. Продemonстрировано снижение уровня смертности в группе с BLP25 на 45%. Отмечены более скромные результаты при анализе выживаемости пациентов с IV стадией НМРЛ. Средний период наблюдения всех пациентов составил 53 месяца [26, 30].

Исследователями из США G. Giaccone, Debruune проведено исследование по изучению эффективности препарата ВЕС2-антииди-

отипических антител, сходных по структуре с антигенами GD3 и применяемых совместно с вакциной БЦЖ. GD3 является ганглиозидным антигеном клеточной поверхности. Ганглиозиды участвуют в межклеточном распознавании, адгезии клеточной матрицы и дифференцировке клеток. Препарат ВЕС2 является антиидиотипическими антителами, которые имитируют GD3. Эффективность ВЕС2 была оценена у больных МРЛ. Вакцину БЦЖ вводили в качестве адъюванта для оптимизации иммунологического ответа. Результаты небольшого пилотного исследования, в котором пациенты с МРЛ достигли длительной ремиссии после вакцинации, послужили толчком к проведению крупного международного исследования третьей фазы, в которое было вовлечено 515 пациентов с локализованными формами МРЛ после химиолучевой терапии. Токсичность была минимальной, но, к сожалению, улучшения безрецидивной выживаемости отмечено не было. Выживаемость у пациентов, у которых лабораторно отмечен выраженный гуморальный ответ, была выше, однако разница не была статистически достоверной. GD3 выявляется в клетках МРЛ (и не характерен для клеток НМРЛ) примерно в двух третях случаев. Ученые не определяли экспрессию данного антигена у пациентов в рамках этого исследования, возможно, это и не позволило добиться статистически достоверного увеличения выживаемости. Высказывается предположение, что пациенты с выраженной экспрессией GD3 в ткани опухоли могли бы получить большую выгоду от применения вакцины [27].

E. Neninger, R.M. Diaz, A. de la Torre et al. изучали антиидиотипическую вакцину 1E10, которая имитирует по своей структуре Neu-гликозилированные ганглиозиды NeuGc-GM3. NeuGc-GM3 является ганглиозидом, ацетилированным сиаловой кислотой, который определяется почти исключительно в трансформированных клетках, что делает 1E10 (NeuGc-GM3) потенциально терапевтически важным целевым препаратом. Антиидиотипические антитела к 1E10 были исследованы в доклинических моделях и продемонстрировали противоопухолевую активность. Вторая фаза клинических испытаний 1E10 проводилась у пациентов с МРЛ IIIБ/IV стадией НМРЛ. Внутривенные инъекции вводились раз в две недели, всего шесть раз, а затем ежемесячно. В предварительном докладе о выживаемости 38 больных, при среднем сроке наблюдения 19 месяцев, медиана выживаемости в группе с вакциной состави-

ла 12,94 місяця проти 6 місяців в контрольній групі. Однак остаточні результати ще не надані. Сповіщається про планування дослідження третьої фази вакцини 1E10 у пацієнтів з розповсюдженим НМРЛ [7, 11].

G.Leichman, D.Gravenor, D.Woytowicz et al. досліджували Toll-подібний рецептор 9 і препарат PF-3512676. Toll-подібні рецептори (TLR) представляють собою групу рецепторів, які регулюють реакції антиген-специфічного імунітету. TLR9 експресується на поверхні В- і Т-лімфоцитів, плазматичних і дендритних клітин. Активація TLR9 може зменшити вираженість імунологічної толерантності і покращити розпізнавання пухлового антигену, що призводить до смерті клітин. Активність агоніста TLR9 — PF-3512676 — була оцінена в лікуванні злоякісних новоутворень, в тому числі НМРЛ. Рандомізоване дослідження другої фази по вивченню PF-3512676 у 112 пацієнтів з ІІВ/ІV стадією НМРЛ заключалося в проведенні поліхіміотерапії по схемі карбоплатин+паклітаксел з наступною підкішковою вакцинацією препаратом PF-3512676 на 8 і 15 день. Була продемонстрована тенденція до покращення виживаності в групі з вакциною. Після цього була ініційована третя фаза випробувань PF-3512676 також у пацієнтів з ІІВ/ІV стадією НМРЛ. Після попереднього аналізу незалежного комітету по моніторингу даних випробування були припинені в зв'язі з тим, що не було виявлено достовірної вигоди в плані виживаності пацієнтів при використанні PF-3512676 в порівнянні з стандартною поліхіміотерапією: цисплатин в комбінації з таксанами/гемицитабіном/вінорельбіном [12, 24].

Також визначений інтерес викликає можливість використання вакцин з цільних пухлових клітин. Вакцини з цільних пухлових клітин мають то перевагу, що представляють імунній системі повний набір пухлових антигенів, як відомих, так і невідомих. Активність аутологічних і аллогенних пухлових вакцин була оцінена у пацієнтів з НМРЛ. Створення аутологічних вакцин має певні обмеження і технічні проблеми, так як антиген необхідно отримувати з тканини кожного конкретного пацієнта, що не завжди здійснювано, звичайно в зв'язі з неоперабельністю більшого. Аллогенні вакцини, використовуючі клітинні лінії раку легкого, не мають таких матеріально-технічних труднощів, хоча отримання пухлових антигенів може бути і не всег-

да достатньо для специфічного імунного відгуку. Для оптимальної стимуляції імунної системи були розроблені вакцини на основі генетично модифікованих клітин пухли, які викликають викид цитокінів і імуносупресивних білків. До такого типу вакцин відносяться: гранулоцит-макрофаг колоніестимулюючий фактор, (GM-CSF)-імунізований раковими клітинами (Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor-Transduced Allogeneic Cancer Cellular Immunotherapy; GVAX; Cell Genesys Inc), і препарат Belagenpumatucel-L (Lucanix; NovaRx Corporation).

J.Nemunaitis, T.Jahan, H.Ross et al. повідомляють про першу і другу фази дослідження GM-CSF-вакцини під назвою GVAX. В першій фазі вакцина була застосована у 37 пацієнтів з НМРЛ. Вакцинація GVAX добре переносилася, були зареєстровані ремісії тривалістю більше ніж 40 місяців. Во другій фазі досліджень GVAX була застосована у 43 пацієнтів з НМРЛ (33 пацієнта з рецидивами захворювання) [17]. GVAX вводили кожні 2 тижні, всього від 3 до 6 прививок. Профіль токсичності був задовільним, у 3 пацієнтів з ІV стадією НМРЛ досягнута тривала ремісія, в 2 випадках досягнута майже 5 років. Слід зазначити, що в даному дослідженні спроба лікування GVAX здійснена у 83 пацієнтів з НМРЛ, однак в зв'язі з технічними труднощами тільки 43 пацієнта отримали вакцинацію. В 16 випадках вакцина не могла бути виготовлена з-за недостаточного обсягу тканин пухли, особливо коли в якості джерела пухлових клітин була використана плевральна рідинка. Крім того, термін виготовлення вакцини становить 49 днів, що не завжди прийнятно у пацієнтів з розповсюдженими формами захворювання. Інтересно повідомлення Salgia, Lynch і соавт. про трьох з чотирьох пацієнтів з бронхіолоальвеолярним раком, досяглих тривалої ремісії. Припускається, що бронхіолоальвеолярний рак може мати вірусне походження, і в зв'язі з імунотерапією може бути особливо перспективно для цього гістологічного підтипу НМРЛ. В даний час GVAX оцінюється во другій фазі випробувань у пацієнтів з ІІВ/ІV стадією бронхіолоальвеолярного раку з метою дослідити цей питання [25, 39].

Transforming Growth Factor 2 Antisense Gene-Modified Allogeneic Tumor Cell Vaccine: Belagenpumatucel-L (Lucanix; NovaRx Corporation) — протипухлова вакцина, розроблена з аллогенних клітинних лі-

ний НМРЛ, генетически модифицированных, способных выделять антисмысловые олигонуклеотиды к трансформирующему фактору роста- $\beta 2$  (TGF- $\beta 2$ ). TGF- $\beta 2$  является иммуносупрессором, подавляющим активность естественных клеток-киллеров, активированных клеток-киллеров и дендритных клеток. TGF- $\beta 2$  был определен как один из неблагоприятных прогностических факторов НМРЛ. Доклинические исследования показали, что ингибирование TGF- $\beta 2$  увеличивает иммуногенность опухолевых вакцин [28]. В отличие от GVAX, при изготовлении belagenpumatucel-L используется линия аллогенных опухолевых клеток и не существует никаких требований относительно получения опухолевой ткани каждого конкретного пациента. Также не требуется долгое время приготовления вакцины. Было проведено рандомизированное испытание второй фазы у 75 больных со II, III, IV стадиями НМРЛ после завершения стандартной химиотерапии. Токсичность была незначительной. Получено 16% ответов на введение вакцины. Пациенты, которые получали низкие дозы вакцины, уступали по показателям выживаемости другой группе больных, получавших более высокие дозы вакцины. Медиана выживаемости у пациентов, получавших 25 млн и 50 млн клеток на инъекцию, составила 581 день, по сравнению с 252 днями у пациентов, получающих 12,5 млн клеток на инъекцию. Биологические маркеры стимуляции иммунной системы, в том числе продукция мононуклеарами цитокинов и развитие иммунного ответа на вакцину, коррелируют с лучшими результатами выживаемости, хотя статистически достоверной зависимости отмечено не было. Belagenpumatucel-L в настоящее время проходит третью фазу клинических испытаний [26].

## **ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ ИММУНОТЕРАПИИ НА ОСНОВЕ ДЕНДРИТНЫХ КЛЕТОК В ОНКОЛОГИИ**

В течение последних двух десятилетий большой интерес вызывает возможность включения в состав противоопухолевых вакцин антигенпредставляющих дендритных клеток (ДК). Исследования по изучению свойств ДК ознаменовались раскрытием ряда молекулярных механизмов, определяющих формирование, распознавание, процессинг и антигенную презентацию при развитии противоопухолевого иммунного ответа [4, 13]. Результаты, полученные в этих исследованиях, поставили ДК

на одно из центральных мест в иммунологии. Существенное значение при этом имело открытие В. Benacerraf, J. Dausset и G. D. Snell молекул главного комплекса гистосовместимости — Major histocompatibility complex — МНС, или, применительно к человеку, система Human leucocyte antigen — HLA (Нобелевская премия, 1980 г.). Это открытие послужило мощным толчком для разработки методов формирования специфического иммунного ответа против опухолеассоциированных антигенов (ОАА) на основе использования ДК. Уникальные особенности биологии ДК и возможности регуляции их активности при презентации ОАА Т-лимфоцитам и индукции специфической активации цитотоксических лимфоцитов (ЦТЛ) стало основой развития экспериментальных и клинических подходов к созданию противоопухолевых ДК-вакцин [31, 36].

Исходя из вышеизложенного, можно сделать вывод об определяющей роли ДК в противоопухолевом иммунитете, поскольку они обладают способностью активировать все клетки, относящиеся к основным эффекторам противоопухолевого иммунитета, — как CD8<sup>+</sup> Т-клетки, Th1, так и НКК и НКТ индуцируют как первичный, так и вторичный иммунный ответ, развитие иммунологической памяти и, таким образом, являются важным связующим звеном между естественным и адаптивным иммунитетом [10, 15, 18].

С 1996 г. до настоящего времени клинические испытания ДК-вакцин были предприняты при раке различных локализаций: раке почки и мочевого пузыря, раке печени, колоректальном раке, раке яичников, медуллярном раке щитовидной железы, меланоме, опухолях головного мозга, при миеломной болезни и неходжкинской лимфоме, остром миелоидном лейкозе, нейробластоме, эмбриональной и альвеолярной рабдомиосаркоме, саркоме Юинга, синовиальной саркоме, медуллобластоме у детей [14, 20, 32, 40].

## **ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ИММУНОТЕРАПИИ НА ОСНОВЕ ДЕНДРИТНЫХ КЛЕТОК У БОЛЬНЫХ НМРЛ В НАЦИОНАЛЬНОМ ИНСТИТУТЕ РАКА УКРАИНЫ**

Изучение эффективности и безопасности применения ДК-аутовакцины проводилось с 2007 по 2013 г. при участии н/и лаборатории экспериментальной онкологии, н/и отде-

ления опухолей органов грудной полости и н/и лаборатории медицинской физики и биоинженерии. В последней была разработана уникальная биоинженерная технология механохимической гетерогенизации (МХГ) опухолевых клеток, предусматривающая обработку лиофилизированных опухолевых клеток с помощью микровибромельницы MMVE-0,005 (Гефест, РФ). Воздействие такими МХГ опухолевыми клетками на ДК при изготовлении вакцины сопровождается усилением их ингибирующего влияния на опухолевый рост и процесс метастазирования [1].

В исследование были включены 100 больных в возрасте  $61,4 \pm 3,0$  года с гистологически верифицированным диагнозом НМРЛ ПБ/ПА стадии. Больным проведено оперативное лечение в объеме лобэктомии или пневмонэктомии. 41% пациентов не позднее чем за 28 дней до начала иммунотерапии в неoadъювантном режиме получали полихимиотерапию по схемам на основе препаратов платины. Путем рандомизации больные были распределены на две группы — основную и контрольную. Через 14 суток после оперативного вмешательства больным основной группы была проведена ДК-вакциноterapia. Курс вакциноterapia составлял 5 инъекций с интервалом 30 суток. Больные получали три курса вакциноterapia, включающие 15 внутривенных инъекций ДК-аутовакцины. Интервал между курсами составлял до 6 месяцев. В среднем за 1 инъекцию вводили  $4,62 \pm 0,37 \times 10^6$  ДК, нагруженных МХГ опухолевыми клетками.

ДК получали из моноцитов периферической крови больных путем их инкубации и стимуляции созревания в течение 8 суток.

Данные клинической эффективности ДК-вакциноterapia на основе анализа выживаемости 100 больных НМРЛ в течение 5-летнего периода следующие: медиана безрецидивной выживаемости составляет 35 месяцев в группе с аутовакциной и 14 месяцев в группе с чисто хирургическим лечением ( $p=0,02$ ). Медиана общей выживаемости составляет 42 месяца в группе с аутовакциной и 23 месяца в группе с чисто хирургическим лечением.

5-летняя выживаемость вакцинированных больных составила 36,4% против 11,7%, получивших чисто хирургическое лечение, 5-летняя безрецидивная выживаемость составила 34% в группе с вакциной и 9% в группе с чисто хирургическим лечением ( $p=0,0096$ ).

Как показали результаты наблюдения, введение ДК-аутовакцины не сопровождалось развитием каких-либо существенных побоч-

ных или токсических реакций. Таким образом, данный иммунотерапевтический подход демонстрирует эффективность в лечении НМРЛ. Результаты 1-5-летней выживаемости больных НМРЛ, получавших в послеоперационном периоде ДК-аутовакцину, показали перспективность применения ДК-аутовакцины для улучшения результатов лечения больных НМРЛ с минимумом побочных эффектов.

## ВЫВОД

Наблюдаемый в последнее время повышенный интерес во всем мире к иммунотерапии при раке легкого не случаен. Он обоснован значительными успехами в области генетики, молекулярной биологии, иммунологии, клеточной инженерии, которые расширили современные представления о биологических особенностях опухоли, взаимодействии иммунной системы и опухоли, механизмах канцерогенеза и регуляции опухолевого роста и подтвердили перспективность и реальность развития активной специфической иммунотерапии.

Анализ литературы и собственных исследований свидетельствует о том, что в последнее время уделяется большое внимание использованию ДК в качестве естественных «адъювантов» специфической противоопухолевой терапии и данный подход оказывается весьма эффективным и физиологически адекватным методом иммунотерапии больных НМРЛ после хирургического лечения.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Биоинженерная технология получения опухолеспецифического антигена на основе механохимически радиационно-гетерогенизированных опухолевых клеток / В.Э.Орел, Ю.А.Гриневиц, Н.Н.Дзятковская и соавт. // Специфічна імунотерапія в онкології: Актуальні питання специфічної імунотерапії хворих на злоякісні новоутворення. Матеріали наук.-прак. конф. — Умань, 2007; К., 2008. — С.67-80.
2. Федоренко З.П., Гайсенко А.В., Гулак Л.О. и соавт. Бюлетень Національного канцер-реєстру / Под ред. И.Б.Щепотина // Рак в Україні. — К., 2010-2011. — №13.
3. Современные принципы выбора лечебной тактики и возможности хирургического лечения немелкоклеточного рака легкого / М.И.Давыдов, Б.Е.Полоцкий // Новое в терапии рака легкого. — М.: РОНЦ им. Блохина РАМН, 2003. — С. 41-42.
4. Эффективность повышения противоопухолевой резистентности организма под влиянием вакцины на основе дендритных клеток в зависимости от способа ее введения / Ю.А.Гриневиц, Н.Н.Храновская, Г.Д.Бендюг и соавт. // Доповіді Національної академії наук України. — 2005. — №10. — С. 159-165.

5. A clinical development paradigm for cancer vaccines and related biologics / A.Hoos, G.Parmiani, K.Hege et al. // *J. Immunother.* — 2007. — №30. — P. 1-15.
6. A multicentre phase IIB randomized controlled study of BLP25 liposome vaccine (L-BLP25 or Stimuvax) for active specific immunotherapy of non-small cell lung cancer (NSCLC): updated survival analysis / C.M.Butts, A.Maksymiuk, G.Goss et al. // *J. Thorac. Oncol.* — 2007. — №2. — P. 1-101.
7. Active immunotherapy with 1E10 anti-idiotype vaccine in patients with small cell lung cancer: report of a phase I trial / E.Neninger, R.M.Diaz, A. de la Torre et al. // *Cancer. Biol. Ther.* — 2007. — №6. — P. 145-150.
8. Cancer statistics / A.Jemal, R.Siegel, J.Xu, E.Ward // National Center for Health Statistics, Division of Vital Statistics, Centers for Disease Control and Prevention. — 2010. — №60. — P. 277-300.
9. Chemotherapy (CT) in addition to surgery or surgery plus radiotherapy (RT) in non-small cell lung cancer (NSCLC): Two meta-analyses using individual patient data (IPD) from randomized controlled trials (RCTs) / Burdett, Sarah Arriagada et al. // Meta-analysis Group, MRC Clinical Trials Unit, London. *Journal of Thoracic Oncology.* — 2007. — Vol. 2, №8. — Suppl. 4.
10. Clinical applications of dendritic cell vaccination in the treatment of cancer / L.D.Cranmer, K.T.Trevor, E.M.Hersh. — 2004. — Vol. 53. — P. 275-306.
11. Compassionate study use of 1E10/Aluminium anti-idiotype vaccine in patients with advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): preliminary report / A.E.Marcias // *Ann Oncol.* — 2006. — №17. — Suppl. 9. — 414 p.
12. CPG 7909, a TLR9 agonist, added to first line taxane/platinum for advanced non-small cell lung cancer, a randomized, controlled phase II study / G.Leichman, D.Gravenor, D.Woytowicz et al. // *J. Clin. Oncol.* — 2005. — №23. — Suppl. 16. — 7039 p.
13. Current developments in cancer vaccines and cellular immunotherapy / A.Ribas, L.H.Butterfield, J.A.Glaspy et al. // *J. Clin. Oncol.* — 2003. — №21. — P. 2415-2432.
14. Dendritic cell vaccination in medullary thyroid carcinoma. Gilboa E. DC-based cancer vaccines // *The J. of Clinical Invest.* — 2007. — Vol. 117, №5. — P. 1195-1203. A.Stift, M.Sachet, R.Yagubian et al. // *Clin. Cancer. Research.* — 2004. — Vol. 10. — P. 2944-2953.
15. Development of effective immunotherapy for the treatment of patients with cancer / S.A.Rosenberg // *J. Am. Coll. Surg.* — 2004. — №198. — P. 685-696.
16. Final results of a multi-center, double-blind, randomized, placebo-controlled phase II study to assess the efficacy of MAGE-A3 immunotherapeutic as adjuvant therapy in stage IB/II non-small cell lung cancer (NSCLC) / J.Vansteenkiste, M.Zielinski, A.Linder et al. // *J. Clin. Oncol.* — 2007. — №25. — Suppl. 18. — 7554 p.
17. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor gene-modified autologous tumor vaccines in non-small-cell lung cancer / J.Nemunaitis, D.Sterman, D.Jablons et al. // *J. Natl. Cancer. Inst.* — 2004. — №96. — P. 326-331.
18. Morse M.A., Clay T.M., Lysterly H.K., Totowa N.J. *Handbook of Cancer Vaccines.* — Humana Press Inc., 2004.
19. Human MUC1 carcinoma antigen regulates intracellular oxidant levels and the apoptotic response to oxidative stress / L.Yin, Y.Li, J.Ren et al. // *J. Biol. Chem.* — 2003. — №278. — P. 35458-35464.
20. Immunotherapy with dendritic cells for prostate cancer / A.K.Thomas-Kaskel, C.F.Waller, W.Schultze-Seemann, H.Veelken // *Int. J. Cancer.* — 2007. — Vol. 121. — №3. — P.467-473.
21. Meta-analysis Unit. 12th World Conference on Lung Cancer / Jean-Pierre Le Pechoux, Cecile Tierney et al. // Radiation Oncology Department, Institut Gustave Roussy, Villejuif, France. Institut Gustave Roussy, Villejuif, France. *Journal of Thoracic Oncology.* — 2007. — Vol. 2, №8. — Suppl. 4.
22. MUC1 immunobiology: from discovery to clinical applications / A.M.Vlad, J.C.Kettel, N.M.Alajez et al. // *Adv Immunol.* — 2004. — №82. — P. 249-293.
23. MUC1 mediates transendothelial migration in vitro by ligating endothelial cell ICAM-1 / J.J.Rahn, J.W.Chow, G.J.Horne et al. // *Clin Exp Metastasis.* — 2005. — №22. — P. 475-483.
24. Pfizer discontinues clinical trials for PF-3512676 combined with cytotoxic chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer (Reuters Web site). Reuters. Available at: <http://www.reuters.com/article/inPlay-Briefing/idUSIN20070620135049PFE20070620>. — September 20, 2007.
25. Phase 1/2 trial of autologous tumor mixed with an allogeneic GVAX vaccine in advanced-stage non-small-cell lung cancer / J.Nemunaitis, T.Jahan, H.Ross et al. // *Cancer Gene Ther.* — 2006. — №13. — P. 555-562.
26. Phase II study of belagenpumatucel-L, a transforming growth factor beta-2 antisense gene-modified allogeneic tumor cell vaccine in non-small-cell lung cancer / J.Nemunaitis, R.O.Dillman, P.O.Schwarzenberger et al. // *J. Clin. Oncol.* — 2006. — №24. — P. 4721-4730.
27. Phase III study of adjuvant vaccination with Bec2/bacille Calmette-Guerin in responding patients with limited-disease small-cell lung cancer (European Organisation for Research and Treatment of Cancer 08971-08971B; Silva Study) / G.Giaccone, C.Debruyne, E.Felip et al. // *J. Clin. Oncol.* — 2005. — №23. — P. 6854-6864.
28. Plasma transforming growth factor-beta1 level before radiotherapy correlates with long term outcome of patients with lung carcinoma / F.Kong, R.L.Jirtle, D.H.Huang et al. // *Cancer.* — 1999. — №86. — P. 1712-1719.
29. Preoperative chemotherapy in patients with resectable non-small cell lung cancer: results of the MRC LU22/NVALT 2/EORTC 08012 multicentre randomised trial and update of systematic review / David Gilligan, Marianne Nicolson et al. // *The Lancet.* — 2007. — Vol. 369. — Iss. 9577. — P. 1929-1937.
30. Randomized phase IIB trial of BLP25 liposome vaccine in stage IIIB and IV non-small-cell lung cancer / C.Butts, N.Murray, A.Maksymiuk et al. // *J. Clin. Oncol.* — 2005. — №23. — P. 6674-6681.

31. Recent trends of cancer in Europe: a combined approach of incidence, survival and mortality for 17 cancer sites since the 1990 / H.E.Karim-Kos, E. de Vries, I.Soerjomataram et al. // Eur. J. Cancer. — 2008. — №44. — P. 1345-1389.
32. Results of a phase I study utilizing monocyte-derived dendritic cells pulsed with tumor RNA in children and young adults with brain cancer / D.A.Caruso, L.M.Orme, A.M.Neale et.al. // Neuro-oncol. — 2004. — Vol. 6, №3. — P. 236-246.
33. Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. SEER Stat Database: Incidence-SEER 9 Regs Public Use, Nov. 2009 Sub (1973-2007)-Linked to County Attributes-Total US, 1969-2007 Counties. Bethesda, MD: National Cancer Institute, Division of Cancer Control and Population Sciences, Surveillance Research Program, Cancer Statistics Branch; 2010. Released April 2010 based on the November 2009 submission.
34. Surveillance, Epidemiology, and End Results Cancer Statistics Review / S.F.Altekruse, C.L.Kosary, M.Krapcho et al. // J. National Cancer Institute. — 1975-2007.
35. Survival of patients surgically treated for stage I lung cancer / D.E.Williams, P.C.Pairolero et al. // The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. — 2011. — №82 (1). — P. 70-76.
36. Targeting the innate immune response with improved vaccine adjuvants / A.Pashine, N.M.Valiante, J.B. // Ulmer. Nat Med. — 2005. — №11. — P. 63-68.
37. The impact of eliminating socioeconomic and racial disparities on premature cancer deaths / Rebecca Siegel MPH, Elizabeth Ward PhD et al. // Cancer Journal for Clinicians. — 2011. — Vol. 61. — Iss. 4. — P. 212-236.
38. Toll-like receptors in inflammation, infection and cancer / K.Chen, J.Huang, W.Gong et al. // Int Immunopharmacol. — 2007. — №7. — P. 1271-1285.
39. Vaccination with irradiated autologous tumor cells engineered to secrete granulocyte-macrophage colony-stimulating factor augments antitumor immunity in some patients with metastatic non-small-cell lung carcinoma / R.Salgia, T.Lynch, A.Skarin et al. // J. Clin. Oncol. — 2003. — №21. — P. 624-630.
40. Vaccination of metastatic melanoma patients with autologous dendritic cell (DC) derived-exosomes: results of the first phase I clinical trial / B.Escudier, T.Dorval, N.Chaput et al. // J. Translational Medicine. — 2005. — Vol. 3. — P. 10-22.

**В.М.Совенко, Н.М.Храновська, А.В.Ганул, В.Е.Орел, О.В.Скачкова. Перспективи застосування імунотерапевтичних підходів у лікуванні хворих на рак легені. Київ, Україна.**

**Ключові слова:** рак легені, імунотерапевтичні підходи, дендритні клітини.

Рак легені займає провідні позиції із захворюваності та смертності серед злоякісних пухлин людини. Невтішні результати лікування недрібноклітинного раку легені диктують необхідність активного пошуку нових підходів і напрямів терапевтичного впливу. У світі активно вивчаються можливості застосування комбінацій хіміопрепаратів, ліків, що пригнічують різні ростові рецептори, таргетних препаратів, моноклональних антитіл і біотерапевтичних агентів. Також величезні надії покладаються на дослідження і розвиток імунотерапевтичних методів, зокрема застосування протипухлинних вакцин. У Національному інституті раку — н/д відділенням пухлин органів грудної порожнини спільно з н/д лабораторією експериментальної онкології та н/д лабораторією медичної фізики та біоінженерії — було проведено рандомізоване дослідження ефективності застосування дендритноклітинної аутовакцини в післяопераційному періоді у хворих на недрібноклітинний рак легені. Отримано результати, що демонструють високу ефективність дендритноклітинної аутовакцини.

**V.M.Sovenko, N.N.Khranovskaya, A.V.Ganul, V.E.Orel, O.V.Skachkova. Perspectives of immunotherapeutic approaches in treatment of non-small-cell lung cancer patients. Kiev, Ukraine.**

**Key words:** lung cancer, immunotherapy approaches, dendritic cells.

Lung cancer takes the leading positions on the incidence and mortality of malignant human tumors. The disappointing results of treatment of non-small cell lung cancer dictate the need to actively search for new approaches and areas of therapeutic intervention. In the world actively exploring opportunities using of combinations of chemotherapy, drugs inhibitors growth receptors, target agents, monoclonal antibodies, and biotherapeutic agents. Also great hopes are pinned on the research and development of immunotherapeutic methods, including the use of anti-cancer vaccines. In the National Cancer Institute — Thoracic Department, together with the Research Laboratory of Experimental Oncology and Research Laboratory of Medical Physics and Bioengineering, a randomized study of the efficacy of dendritic-cells auto vaccine in the postoperative period in non-small cell lung cancer patients have been performed. The obtained results demonstrate the high efficiency of dendritic-cells auto vaccine.

Надійшла до редакції 16.07.2013 р.