



ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ДЕНДРИТНЫХ ВАКЦИН В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С РЕЦИДИВНЫМИ ГЛИОМАМИ

М. Ю. Рыков^{1✉}, И. С. Долгополов²

1. Российский государственный социальный университет, г. Москва, Российская Федерация

2. Тверской ГМУ, г. Тверь, Российская Федерация

✉ wordex2006@rambler.ru

Резюме

Цель исследования. Обосновать целесообразность клеточной иммунотерапии при лечении пациентов с рецидивами глиом высокой степени злокачественности и оценить безопасность инъекций аллогенных клеток непосредственно в спинномозговую жидкость.

Материалы и методы. В исследование включены 5 пациентов в возрасте от 2 до 16 лет. У трех пациентов диагностирована анапластическая астроцитома (АА), у одного пациента – мультиформная глиобластома (МГ) (3-й рецидив), и еще у одного пациента – диффузная глиома ствола мозга (ДГ). Среднее время до развития первого рецидива составило 12 мес. (от 4 до 16 мес.), до развития второго – 5 мес. (от 1 до 8 мес.). Протокол иммунотерапии включал комбинированное введение аутологичной вакцины на основе дендритных клеток (ДВ) и повторные интратекальные / внутримозговые инъекции донорских аллогенных иммунокомпетентных клеток в течение не менее 2 лет.

Результаты. У двух из трех пациентов с АА интервал без прогрессирования составил 67 и 71 мес. Один пациент с третьим рецидивом МГ жив без какой-либо терапии через 13,3 года после начала иммунотерапии. Среднее время наблюдения составило 67 мес., общая двухлетняя выживаемость составила 58 %. Два пациента умерли от прогрессирования заболевания в течение 6 и 7 мес. от начала иммунотерапии. За период лечения пациенты получали в среднем 20 (от 8 до 60) инъекций аллогенных иммунокомпетентных клеток и 18 (от 8 до 44) инъекций ДВ. Побочных эффектов не наблюдалось.

Заключение. Иммунотерапия может быть привлекательным вариантом для лечения пациентов со злокачественными глиомами высокой степени злокачественности, не поддающимися традиционной терапии, и заслуживает дальнейшего изучения.

Ключевые слова:

глиобластома, астроцитома, иммунотерапия, дендритная вакцина, адоптивная терапия аллогенными клетками, резервуар Оммаи

Для корреспонденции:

Рыков Максим Юрьевич – д.м.н., доцент, заведующий кафедрой онкологии, гематологии и лучевой терапии, ФГБОУ ВО «Российский государственный социальный университет», г. Москва, Российская Федерация.

Адрес: 129226, Российская Федерация, Москва, ул. Вильгельма Пика, д. 4

E-mail: wordex2006@rambler.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8398-7001>

SPIN: 7652-0122, AuthorID: 724128

ResearcherID: R-9768-2016

Scopus Author ID: 57190262153

Финансирование: финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования:

Рыков М. Ю., Долгополов И. С. Опыт применения дендритных вакцин в лечении пациентов с рецидивными глиомами. Исследования и практика в медицине. 2022; 9(4): 18–29. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2022-9-4-2>

Статья поступила в редакцию 18.02.2022; одобрена после рецензирования 01.11.2022; принята к публикации 23.12.2022.

© Рыков М. Ю., Долгополов И. С., 2022

EXPERIENCE IN THE USE OF DENDRITIC VACCINES IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH RECURRENT GLIOMAS

M. Yu. Rykov^{1✉}, I. S. Dolgoplov²

1. Russian State Social University, Moscow, Russian Federation

2. Tver State Medical University, Tver, Russian Federation

✉ wordex2006@rambler.ru

Abstract

Purpose of the study. To substantiate the expediency of cellular immunotherapy in the treatment of patients with relapses of high-grade gliomas and evaluate the safety of injecting allogeneic cells directly into the cerebrospinal fluid.

Materials and methods. Our study included 5 patients, median age 7,6 years (2–16). Three patients had anaplastic astrocytoma (AA) (1st recurrence – 1 patient, 2nd recurrence – 2 patients), 1 patient had glioblastoma multiforme (GBM) (3rd recurrence) and 1 had diffuse brainstem glioma (BSG). The median time to the first relapse was 12 months (4 to 16), to the second one was 5 months (1 to 8). The protocol of immunotherapy included combined administration of autologous dendritic cell-based vaccine (DV) and repeated intrathecal/intraventricular injections of donor allogeneic immunocompetent cells (alloIC) for at least 2 years.

Results. Two of 3 patients with AA experienced a progression-free interval of 67 and 71 months. One patient with 3rd GBM relapse is alive without any therapy 13.3 years after immunotherapy start. The median time of follow-up was 67 months with the 2-years overall survival was 58 %. Two patients died from disease progression within 6 and 7 months from the start of immunotherapy. Over the period of treatment the patients received a median of 20 (8 to 60) alloIC injections and 18 (8 to 44) DV administrations. No serious side-effect was observed.

Conclusion. Immunotherapy could be an attractive option for treating patients with high-grade malignant gliomas irresponsible to conventional therapy and is worthy of further investigation.

Keywords:

glioblastoma, astrocytoma, immunotherapy, dendritic vaccine, allogeneic cell adoptive therapy, Ommaya reservoir

For correspondence:

Maksim Yu. Rykov – Dr. Sci. (Med.), associate professor, head of the department of oncology, hematology and radiology, Russian State Social University, Moscow, Russian Federation.

Address: 4 Vilgelma Pika str., Moscow 129226, Russian Federation

E-mail: wordex2006@rambler.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8398-7001>

SPIN: 7652-0122, AuthorID: 724128

ResearcherID: R-9768-2016

Scopus Author ID: 57190262153

Funding: this work was not funded.

Conflict of interest: authors report no conflict of interest.

For citation:

Rykov M. Yu., Dolgoplov I. S. Experience in the use of dendritic vaccines in the treatment of patients with recurrent gliomas. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2022; 9(4): 18-29. (In Russ.). <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2022-9-4-2>

The article was submitted 18.02.2022; approved after reviewing 01.11.2022; accepted for publication 23.12.2022.

ВВЕДЕНИЕ

Злокачественные глиомы (высокой степени злокачественности), такие как анапластические астроцитомы (степень III по классификации ВОЗ) и глиобластомы (степень IV по классификации ВОЗ), имеют неблагоприятный прогноз у детей, как и у взрослых. Глиобластома (ГБМ) является наиболее злокачественной из глиальных опухолей (степень IV) и составляет более половины всех первичных опухолей головного мозга в США с ежегодной распространенностью примерно 3,19 на 100 000 человек. В педиатрической практике частота возникновения анапластической астроцитомы/глиобластомы составляет 1,1–1,2 новых случаев на 100 000 детей в возрасте до 15 лет [1; 2]. Глиомы головного мозга представляют собой уникальную проблему из-за их высокоинвазивной природы, что приводит к почти 100 % частоте рецидивов даже в случаях полной тотальной резекции на основании рентгенологических критериев [3]. Более того, обычно наблюдается плохой ответ на существующее лечение из-за внутренней гетерогенности опухоли [4; 5]. Несмотря на комбинированное лечение, включающее хирургическое вмешательство, лучевую терапию и химиотерапию, средняя выживаемость этих пациентов остается неудовлетворительной. Средняя выживаемость пациентов с ГБМ составляет примерно 14 мес. даже при агрессивных режимах лечения [2; 6]. Общая 2-летняя выживаемость (ОВ) у взрослых пациентов, получивших послеоперационную лучевую терапию с последующим назначением темозоламида в адъювантном режиме составляет 38 %, а 3-летняя выживаемость не превышает 10–12 % [7–9]. Общая выживаемость детей с анапластической астроцитомой в течение 1-го года составляет 85,5 % и неуклонно снижается в течение следующих 2-го и 3-го года, достигая 70,9 % и 27,3 % соответственно. Медиана выживаемости пациентов с ГБМ снижается еще более значительно в течение первых 3 лет до 68,1 %, 23,7 % и 4,3 % соответственно [9].

Появление иммунотерапевтических подходов к лечению глиом породило новый оптимизм в отношении лечения злокачественных глиом [10; 11]. Большинство из этих стратегий сосредоточены на индукции специфических иммунных реакций против опухолеассоциированных антигенов, либо используют механизмы врожденного противоопухолевого иммунитета [12; 13]. Еще одним важным направлением иммунотерапии, привлекающим большое внимание, является использование дендритных вакцин [14]. Большое количество публикаций и исследований I–II фаз, представленных за последнее десятилетие в специальной литературе, свидетельствуют о том, что применение дендритных вакцин и адоптив-

ной клеточной терапии является привлекательной опцией для пациентов с глиомами головного мозга высокой степени злокачественности, прежде всего, за счет низкой токсичности и минимума побочных эффектов самой терапии. Эффективность иммунотерапии также не вызывает сомнения. Основными проблемами остается поиск мишеней для активации антигенпрезентирующих и цитотоксических клеток и непрогнозируемый характер ответа на иммунотерапию у конкретного пациента.

Мы представляем серию из 5 педиатрических пациентов с глиомами II–IV степени злокачественности, получивших комбинированную иммунотерапию на основе аллогенных иммунокомпетентных клеток от родственного донора и дендритной специфической противоопухолевой вакцины.

Цель исследования: обосновать целесообразность клеточной иммунотерапии при лечении пациентов с рецидивами глиом высокой степени злокачественности и оценить безопасность инъекций аллогенных клеток непосредственно в спинномозговую жидкость.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось на базе НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России. Включение пациентов в исследование проводилось в 2006–2008 гг. В исследование включено 5 пациентов в возрасте от 2 до 16 лет, из них у 2 больных диагностирована анапластическая астроцитома (АА) головного мозга, у 1 пациента АА спинного мозга C7-Th10, у 1 больного мультиформная глиобластома (МГБ) и у 1 больного диффузная опухоль моста (табл. 1).

В исследование были включены пациенты с опухолями, прогрессирующими после первичного лечения, или пациенты с рецидивами глиом. В одном случае речь шла о первом рецидиве, в двух случаях о втором рецидиве и у одного пациента был диагностирован третий рецидив МГБ. Все пациенты получили максимально возможную химиолучевую терапию. В одном случае лучевая терапия не проводилась в связи с возрастом пациента. На момент включения в протокол во всех случаях обнаруживалась видимая на МРТ остаточная опухоль. Во всех случаях, кроме пациента с диффузной глиомой ствола, перед включением в исследование проводилась биопсия для получения опухолевого материала. В случае диффузной глиомы ствола опухолевый материал был получен из нескольких образцов опухолевой ткани, хранящейся в биобанке.

Все пациенты подписали информированное согласие. Данное исследование было реализовано как инициативная научно-исследовательская работа,

утвержденная на Ученом совете и одобренная этическим комитетом НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России.

При проведении исследования соблюдались принципы Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации.

Программа терапии. При лечении пациентов применялась комбинированная схема иммунотерапии, включающая в себя интратекальные (интравентрикулярные) введения аллогенных лимфоцитов от родственного HLA частично-совместимого донора и дендритных вакцин, нагруженных опухолевым лизатом. Общая продолжительность лечения составляла 2 года или продолжалась до момента констатации явного прогрессирования опухоли. С периодичностью 1 раз в 3 мес. проводилась контрольная МРТ головного мозга. Наблюдение за пациентами продолжалось до момента гибели от прогрессирования опухолевого процесса или от других причин. Период наблюдения составил от 3 мес. до 12 лет.

Получение аллогенных иммунокомпетентных клеток. Близкие родственники пациентов были выбраны в качестве доноров аллогенных иммунокомпетентных клеток (аллоИК) для интратекальных (интравентрикулярных) трансфузий аллогенных лимфоцитов. В 2 случаях донором служила мать пациента, в 2 случаях отец и в 1 случае иммунокомпетентные клетки были получены от бабушки пациента. Несовместимость в паре донор / пациент по HLA составила 3/6 антигенов в 5 случаях и в 1 случае пара была совместима только по 1 из 6 HLA антигенам. Донорские лимфоциты были собраны методом цитафереза на непрерывно-поточном клеточном сепараторе после 4 дней стимуляции донора Г-КСФ. В среднем обрабатывалось 0,8 (0,75–1,2) объема циркулирующей крови донора. Продукт цитафереза в условиях ламинара был распределен равномерно на 20 доз, замораживался согласно стандартной методике с добавлением диметилсульфоксида (ДМСО) и хранился в криобанке в парах жидкого азота. Субпопуляции аллогенных лимфоцитов оценивали с помощью проточного ци-

Таблица 1. Характеристика пациентов, включенных в исследование
Table 1. The characteristics of the patients involved in the study

№	Пол / Sex	Возраст, лет / Age, y.o.	Диагноз / Diagnosis	Событийность до включения в протокол / Events before inclusion in the protocol	Проводимое ранее лечение / Previous treatment
1	Ж / F	3,2	Диффузная опухоль моста / Diffuse pontine tumor	Первичный / Primary	ЛТ 54 Гр. + ТМ3 / RT 54 G + TM3
2	М / M	11	АА спинного мозга 2-ой рецидив / Spinal cord AA 2 nd relapse	1) Рецидив 1 / Relapse 1 2) Рецидив 2 / Relapse 2	Операция + ЛТ 45,8 Гр 1) операция + ТМ3 № 5 2) биопсия / Surgery + RT 45.8 G 1) surgery + TM3 No. 5 2) biopsy
3	Ж / F	5,6	АА головного мозга 1-ый рецидив / Brain AA 1 st relapse	1) Рецидив 1 / Relapse 1	Операция + ЛТ 56Гр + ТМ3 1) операция / Surgery + RT 56 G + TM3 1) surgery
4	М / M	2	АА головного мозга 2-ой рецидив / Brain AA 2 nd relapse	1) Рецидив 1 / Relapse 2) Рецидив 2 / Relapse 2	Операция + ТМ3 1) операция + ПХТ (кармустин+иринотекан) 2) биопсия / Surgery + TM3 1) surgery + PCT (carmustine+irinotecan) 2) biopsy
5	М / M	16	МГБ, 3-ий рецидив / GBM 3 rd relapse	1) Рецидив 1 / Relapse 1 2) Рецидив 2 / Relapse 2 3) Рецидив 3 / Relapse 3	Операция + ЛТ 58 Гр + ТМ3 1) операция + гамма-нож 25 Гр 2) операция + кибер-нож 20 Гр+ ХТ 3) биопсия / Surgery + RT 58 G + TM3 Surgery + gamma knife 25 G Surgery + CyberKnife 20 + CT Biopsy

тометрического анализа поверхностных маркеров, таких как CD34+, CD4+, CD8+, CD3-/CD56+, HLA-DR+ (табл. 2).

При применении клеточной иммунотерапии не производятся расчеты количества трансплантируемых клеток на 1 кг веса. Подобный расчет используется при проведении аутологических и аллогенных трансплантаций гемопоэтических стволовых клеток на фоне проведения режима кондиционирования. Целями подобных трансплантаций является восстановление кроветворной и иммунной систем реципиента. Экспериментально выведена четкая зависимость скорости и полноты восстановления различных ростков кроветворения. Также расчет на 1 кг массы тела целевых клеток производится при системных иммунотерапиях различными субпопуляциями Т-лимфоцитов (трансфузия донорских лимфоцитов) после аллогенной трансплантации ГСК, и в случае трансфузии мезенхимальных клеток. При проведении системной иммунотерапии TIL, LAK и т.п., а также локальной иммунотерапии (внутриопухолевой, интратекальной, внутримeningeальной) в литературе не приводятся расчеты на 1 кг массы тела или площадь поверхности. Используется абсолютное число клеток в пределах 10^5 – 10^{11} . Учитывая локальный способ введения аллогенных иммунокомпетентных клеток, представляется, что роль может играть размер опухолевого очага в большей степени, чем рост, вес или возраст пациента. Подразумевается, что клетки, введенные за ГЭБ, подведенные максимально близко к очагу, не будут рассеиваться по организму, как если бы были введены в системный кровоток.

Первично оценка иммунного статуса пациентов не проводилась, так как пациенты находились на терапии высокими дозами дексаметазона (0,15–0,4 мг/кг) с целью контроля гидроцефально-гипертензионного синдрома. Применение кортикостероидов вызывает иммуносупрессию. В связи с этим дендритные вакцины включались в программу лечения после стабилизации состояния пациентов на фоне интратекальных введений аллогенных цитотоксических лимфоцитов и отмены кортикостероидов.

Получение антиген-презентирующих клеток и приготовление дендритных вакцин. Аутологичные дендритные клетки (ДК) были получены из мононуклеарных клеток периферической крови пациентов, которые были собраны методом лейкофереза через 1–2 недели после операции (биопсии). Для сбора 2 – 3×10^9 мононуклеарных клеток было обработано в среднем 0,7 (0,5–1,3) объема циркулирующей крови пациента. Стандартная методика подготовки ДВ и криоконсервации была описана ранее [15; 16]. Подробно методика представлена на рисунке 1. Зрелые ДК экспрессировали CD80, CD83, CD86, CCR7.

Проведение клеточной терапии. Одна доза ДВ, содержащая в среднем $2,8 (2,5$ – $5,0) \times 10^6$ зрелых ДК вводилась внутривенно в 4 участка тела вблизи крупных лимфатических коллекторов один раз в две недели в течение первых 3 мес., а затем каждые 4 недели в течение следующих 2 лет. АллоИК вводились интратекально путем спинномозговой пункции (интравентрикулярно при наличии резервуара Омайо) еженедельно в течение первых 3 мес. (всего 12 инъекций), затем один раз в месяц в течение последующих 9 мес. (всего 9 инъекций) после разморозки на водя-

Таблица 2. Состав сепарата донорских лимфоцитов по пациентам

Table 2. The compound of donor lymphocytic separation product for the patients

№	Пол / Sex	Возраст, лет / Age, y.o.	Диагноз / Diagnosis	Проточная флоуцитометрия / Flow cytometry		
				CD3+ $\times 10^9$ / CD3+ $\times 10^9$	CD56+/CD16+/CD3- $\times 10^9$ / CD56+/CD16+/CD3- $\times 10^9$	CD34+ $\times 10^7$ / CD34+ $\times 10^7$
1	Ж / F	3,2	Диффузная опухоль моста / Diffuse pontine tumor	4,1	0,9	3,2
2	М / M	11	АА спинного мозга 2-ой рецидив / Spinal cord AA 2 nd relapse	16,8	1,2	10,1
3	Ж / F	5,6	АА головного мозга 1-ый рецидив / Spinal cord AA 1 st relapse	3,9	0,8	4,3
4	М / M	2	АА головного мозга 2-ой рецидив / Spinal cord AA 2 nd relapse	3,3	1,0	2,1
5	М / M	16	МГБ, 3-ий рецидив / GBM, 3 rd relapse	4,3	1,7	6,3

ной бане и отмывки от ДМСО. Среднее количество введенных CD3+, CD56+/CD16+/CD3- и CD34+ клеток составило $6,5 \times 10^8$ (3,3–16,3), $1,1 \times 10^8$ (0,8–1,7) и $5,2 \times 10^6$ (2,1–10,1) соответственно.

Статистическая обработка данных. Статистическая обработка материала проводилась на персональном компьютере с использованием программы SPSS 22.0. Для изучения длительности выживаемости пациентов в течение 24 мес. после установления диагноза рецидива глиомы высокой степени злокачественности применен метод анализа дожития Каплана-Мейера. При проведении процедуры анализа выживаемости, цензурированными считали случаи дожития пациентов до окончания 24-месячного срока наблюдения. В качестве нецензурированных случаев рассматривали все случаи смерти пациентов в течение 24 мес. после включения в настоящее исследование [17].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Трое пациентов (1 с МГБ и 2 с АА головного мозга) прожили более 3 лет без признаков прогрессирования опухоли. Один пациент жив на настоящий момент с периодом наблюдения 13,3 года без признаков опухоли. Период безрецидивного течения у двух пациентов с АА головного мозга составил 67 и 71 мес., из них 39 и 47 мес. после окончания иммунотерапии (ИТ). Первый из двух пациентов с АА, взятый в исследование в возрасте 2 лет и не получивший лучевой терапии, скончался по месту жительства через 70 мес. от начала ИТ. Смерть наступила скоропостижно от отека мозга на фоне инфекции по данным персональной коммуникации с родителями пациента. У второго пациента развилась вторая опухоль в необлученной анатомической области головного мозга. Биопсия

не проводилась. Пациент получал лечение по месту жительства по протоколу НТ-91 без эффекта и погиб от прогрессирования через 4 мес. от развития рецидива. В обоих случаях патоморфологическое исследование не проводилось в связи с отказом родителей. Двое пациентов (с диффузной опухолью моста АА спинного мозга) не ответили на терапию и погибли от прогрессирования на фоне ИТ через 5 и 6 мес. от начала терапии соответственно.

Медиана наблюдения за пациентами составила 67 мес. Двухлетняя ОВ составила 58 % (рис. 2).

Всего было проведено 121 введение аллоИК и 105 введений ДВ у 5 пациентов. Следует отметить низкую токсичность терапии. Из побочных эффектов отмечались кожная реакция в виде гиперемии в местах проведения вакцинации у 3-х больных по типу реакции гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ). Развитие ГЗТ отмечалось после второго введения у 1 пациента и у 2 пациентов ГЗТ развилась после третьего введения. В процессе продолжения терапии ГЗТ возникало после каждого введения дендритной вакцины внутрикожно у данных пациентов, что косвенно свидетельствует о формировании клеточного иммунитета на антигены опухоли. Максимальный размер инфильтрата в месте инъекции дендритной вакцины колебался между 7 и 9 мм. Не отмечалось тенденции к уменьшению реакции ГЗТ ни у одного из пациентов от момента формирования реакции до момента окончания терапии. У пациентов, у которых наблюдалась прогрессия опухоли на фоне иммунотерапии, не отмечено формирование реакции ГЗТ. При этом только 1 из 2 пациентов получал стероиды в момент начала ИТ в дозе 0,15 мг/кг дексаметазона, что может объяснить отсутствие формирования клеточного иммунитета на антигены опухоли. Можно

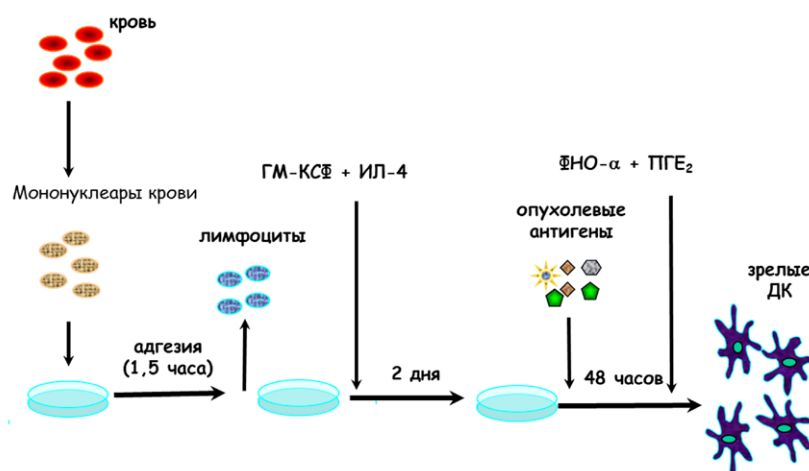


Рис. 1. Культивация дендритных клеток и приготовление дендритной вакцины.

Fig. 1. Dendritic cell cultivation and preparing the dendritic vaccine.

предположить, что формирование ГЗТ является косвенным ранним маркером ожидаемого ответа на данный тип ИТ. У 2 так же отмечалась локальная мышечная болезненность, лихорадка до 38 °С. Специального лечения указанные реакции не требовали, и купировались самостоятельно. На 121 интратекальное (интравентрикулярное) введение наблюдалось 8 (7 %) эпизодов постпункционного синдрома длительностью не более 24 часов, который не требовал интенсивного лечения.

Представляется важным и обязательным систематический контроль показателей иммунитета на фоне проведения иммунотерапии. К сожалению, в нашем исследовании, учитывая отсутствие данных по иммунному статусу пациентов перед включением в исследование и в ранний период его проведения (терапия кортикостероидами), исключалась возможность проведения полноценного анализа иммунного статуса на фоне клеточной терапии. В настоящее время существуют косвенные методы для определения активности иммунной системы на основании анализа растворимых рецепторов и цитокинов, возможность проведения которых отсутствовала в период проведения данного исследования. Это необходимо учитывать при планировании дальнейших клинических исследований.

ОБСУЖДЕНИЕ

В случаях множественных рецидивов глиальных опухолей традиционная терапия, как правило, неэффективна. Последние исследования иммунотерапевтических подходов продемонстрировали значительный потенциал иммунотерапии для борьбы с ранее устойчивым раком, включая лечение

рецидивирующих опухолей ЦНС. В большинстве работ, включая клинические исследования 3 фазы, показали длительную стабилизацию заболевания у ряда пациентов и даже возможность достижения ремиссии глиальных опухолей, устойчивых к лучевой и химиотерапии [13; 18–20]. Проблемой, ограничивающей эффективность применения дендритных вакцин, является то, что МГБ является одной из самых иммунологически «холодных» опухолей, в которой инфильтрация цитотоксическими Т-клетками минимальна, а инфильтрация макрофагами и клетками микроглии преобладает [21]. Глиомы используют несколько механизмов, чтобы уклониться от контроля со стороны иммунной системы. Клетки МГБ и ее микроокружения способны секретировать ряд цитокинов, например, CCL-2 лиганд, который способствует миграции моноцитов и Т-регуляторных (Treg) клеток в опухоль, снижая таким образом цитотоксическое воздействие CD8+ лимфоцитов [22]. Клетки глиом способны экспрессировать лиганд программируемой клеточной гибели 1 (PD-L1) и также опосредовано подавлять функцию Т-клеток. Кроме того, факторы, секретируемые опухолевыми клетками, подавляют регуляцию молекул HLA-класса I и активируют синтез молекул HLA-класса II, что приводит к недостаточному цитотоксическому Т-клеточному ответу и смещению равновесия в сторону CD4+ Т-клеточного ответа [23]. Клетки МГБ и АА характеризуются низкой мутационной нагрузкой и низким уровнем дефицита репарации спаренных нуклеотидов [24]. Вместе эти характеристики глиальных опухолей ЦНС объясняют часто неудовлетворительные результаты, полученные при проведении того или иного вида иммунотерапии. В связи со сложностью патофизиологических механизмов и с необходимостью разработки стандартизированных и надежно воспроизводимых подходов к клеточно-опосредованным методам иммунотерапии, основное внимание в этой области уделяется комбинированным методикам, базирующимся на одновременном или последовательном использовании адоптивной Т и NK-клеточной терапии, различных типов противоопухолевых дендритных вакцин, ингибиторов контрольных точек иммунитета, цитокинов [13; 14].

Наша стратегия иммунотерапии основана на двух концепциях. Во-первых, на индуцировании собственного специфического иммунного ответа пациента путем инъекции аутологичной противоопухолевой цельноклеточной вакцины, нагруженной лизатом опухолевых клеток самого пациента. Данный подход позволяет дендритным клеткам представлять те антигены опухоли, которые наиболее актуальны для конкретной ситуации и специфически активировать иммунокомпетентные эффекторные клетки [25].

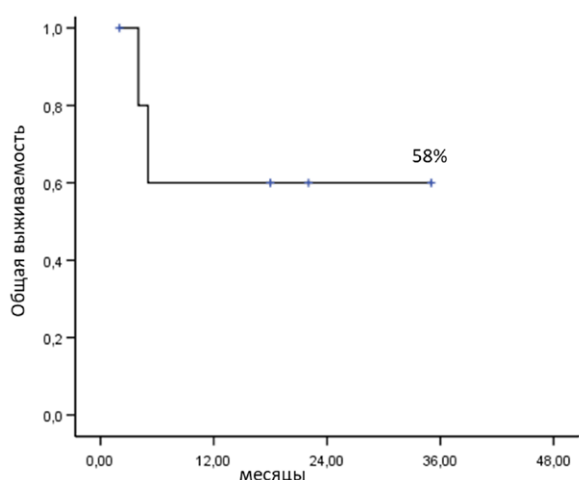


Рис. 2. Общая двухлетняя выживаемость пациентов с глиомами.

Fig. 2. General 2 year survival of patients with gliomas.

Ярким примером эффективности такой стратегии случит представленный в статье клинический случай, когда дендритная вакцина, приготовленная на базе опухолевого материала после очередного рецидива МГБ, позволила достичь выраженного клинического эффекта.

Wheeler et al. провели исследование, в котором 32 пациентам с МГБ (11 – первично диагностированных и 21 – рецидивных) вводили вакцину на основе ДК, нагруженных аутологичным опухолевым лизатом. У 53 % пациентов продукция антиген-направленного IFN- γ прогрессивно увеличивалась после вакцинации, достигая статистической значимости после двух вакцинаций и максимальных уровней после трех вакцинаций. При этом безрецидивный интервал у пациентов, ответивших на вакцинацию, составлял 642 ± 61 день по сравнению с 430 ± 50 дней у лиц, не ответивших на лечение повышением уровня IFN- γ [26]. Обращает на себя внимание тот факт, что в нашем исследовании у пациентов, ответивших на иммунотерапию, наблюдалась выраженная реакция периферических для зон введения вакцины лимфатических узлов и формирование реакции клеточного иммунитета. Клиническое исследование I/II фазы, проведенное группой японских ученых, показало достоверное увеличение медианы общей выживаемости у 18 пациентов с рецидивирующей МГБ, получивших ДВ, нагруженную опухолевым лизатом, по сравнению с контролем (480 дней против 400 дней). Это исследование также включало подгруппу пациентов, которые получали внутриопухолевое введение ДВ через резервуар Оттауа в дополнение к стандартным внутрикожным инъекциям и продемонстрировало безопасность данного метода [27]. В 2013 г. Vik-Mo et al. исследовали использование аутологичной противоопухолевой вакцины у пациентов с МГБ и обнаружили как наличие иммунного ответа у всех 7 пациентов, так и увеличение интервала до прогрессирования, который в 2,9 раз превышал аналогичный показатель в контрольной группе [28].

Во-вторых, параллельно с ДВ мы применили метод адоптивной клеточной иммунотерапии. Имунокомпетентные клетки получали от близкородственных доноров и многократно вводили интратекально. Нами была выдвинута концепция, что неманипулированный пул иммунокомпетентных клеток, как различных субпопуляций Т-лимфоцитов, так и NK-клеток от донора, несовместимого по HLA антигенам, способен воздействовать на клетки глиомы как через MHC I и II классов, так и через KIR-активирующие рецепторы. Подобная стратегия с успехом используется при проведении частично-совместимых аллогенных трансплантаций у пациентов с лейкозами, лимфомами и солидными опухолями [29].

В литературе имеется несколько сообщений о безопасных интратуморальных или внутримозговых введениях аутологичных клеток LAK, сгенерированных *in vitro*, цитотоксических лимфоцитов или взвеси аутологичных моноклеарных клеток [19]. Опыт внедрения аллогенных иммунокомпетентных клеток весьма ограничен. В литературе имеются единичные сообщения об инъекциях аллогенных донорских лимфоцитов непосредственно в спинномозговую жидкость интратекально или через резервуар Омайо [30]. В общей сложности у четырех пациентов, упоминаемых в этих работах, процедура была безопасной, сопровождалась лишь незначительными побочными эффектами, вероятно, вызванными процедурой люмбальной пункции, а не самим введением клеток. Во всех случаях менингеального рецидива острого и хронического лейкозов, была достигнута длительная ремиссия заболевания. В нашем исследовании никаких серьезных побочных эффектов, таких как иммуноопосредованная энцефалопатия или отек головного мозга, не наблюдалось после 121 интратекальной (интравентрикулярной) инъекции размороженных HLA-частично совместимых, неманипулированных иммунокомпетентных клеток крови от родственного донора. В 7 % случаев наблюдались транзиторные побочные эффекты, связанные с проведением спинномозговых пункций. Более того, наш протокол терапии обеспечивал высокое качество жизни пациентов, не имел системной токсичности, не требовал госпитализации в стационар и показал очевидную эффективность в ряде случаев.

К сожалению, механизм действия противоопухолевого эффекта этого терапевтического подхода в ЦНС и, особенно, в случае внутримозговых опухолей, остается неясным. Мы можем только предложить некоторые возможные объяснения. Во-первых, донорские аллогенные Т-лимфоциты и NK-клетки могут оказывать прямое цитотоксическое действие на опухолевые клетки в результате распознавания специфических антигенов, а также их функции, опосредованной KIR-рецепторами, связанными с основным комплексом гистосовместимости класса I. Некоторые данные в литературе о роли NK-клеток в противоопухолевом эффекте при внутримозговых новообразованиях подтверждают эту гипотезу [12; 13]. Во-вторых, когда донорские лимфоциты взаимодействуют с опухолевыми макрофагами и другими опухолевыми стромальными клетками, они повышают проницаемость гематоэнцефалического барьера и обнажают клетки глиомы, делая их доступными для стимуляции реакции собственной иммунной системы пациента, которая была избирательно предварительно активирована аутологичной ДВ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты данного исследования указывают, что проведение специфической противоопухолевой иммунотерапии может являться дополнительным методом лечения у пациентов со злокачественными глиальными опухолями головного мозга в тех случаях, когда общепринятые подходы не привели к достижению ремиссии. На фоне проводимого лечения увеличилась общая и бессобытийная выживаемость у пациентов с неоднократными рецидивами опухоли. У 3 из 5 паци-

ентов интервал без прогрессирования составил более 3 лет, а один пациент жив без признаков опухоли более 13 лет. Пациент находится под наблюдением. В процессе проведения терапии не наблюдалось каких-либо серьезных осложнений у больных, получающих иммунотерапию. Полученные нами данные показывают, что специфическая иммунотерапия имеет высокий лечебный потенциал и позволяет планировать дальнейшие широкомасштабные исследования в этом направлении с привлечением открытий в области молекулярной биологии и генетики последнего десятилетия.

Список источников

1. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, von Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee WK, et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol.* 2016 Jun;131(6):803–820. <https://doi.org/10.1007/s00401-016-1545-1>
2. Thakkar JP, Dolecek TA, Horbinski C, Ostrom QT, Lightner DD, Barnholtz-Sloan JS, et al. Epidemiologic and molecular prognostic review of glioblastoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2014 Oct; 23(10):1985–1996. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.epi-14-0275>
3. Stummer W, Reulen HJ, Meinel T, Pichlmeier U, Schumacher W, Tonn JC, et al. ALA-Glioma Study Group. Extent of resection and survival in glioblastoma multiforme: identification of and adjustment for bias. *Neurosurgery.* 2008 Mar; 62(3):564–576. <https://doi.org/10.1227/01.neu.0000317304.31579.17>
4. Cui Y, Tha KK, Terasaka S, Yamaguchi S, Wang J, Kudo K, et al. Prognostic Imaging Biomarkers in Glioblastoma: Development and Independent Validation on the Basis of Multiregion and Quantitative Analysis of MR Images. *Radiology.* 2016 Feb;278(2):546–553. <https://doi.org/10.1148/radiol.2015150358>
5. Ellingson BM. Radiogenomics and imaging phenotypes in glioblastoma: novel observations and correlation with molecular characteristics. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2015 Jan;15(1):506. <https://doi.org/10.1007/s11910-014-0506-0>
6. Hanif F, Muzaffar K, Perveen K, Malhi SM, Simjee ShU. Glioblastoma Multiforme: A Review of its Epidemiology and Pathogenesis through Clinical Presentation and Treatment. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2017 Jan 1;18(1):3–9. <https://doi.org/10.22034/APJCP.2017.18.1.3>
7. Witthayanuwat S, Pesee M, Supaadirek C, Supakalin N, Thamronganantassakul K, Krusun S. Survival Analysis of Glioblastoma Multiforme. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2018;19(9):2613–2617. <https://doi.org/10.22034/APJCP.2018.19.9.2613>
8. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, Fisher B, Taphoorn MJ, Belanger K, et al; European Organisation for Research and Treatment of Cancer Brain Tumor and Radiotherapy Groups; National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med.* 2005 Mar 10;352(10):987–996. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa043330>
9. Ostrom QT, Cioffi G, Gittleman H, Patil N, Waite K, Kruchko C, et al. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2012–2016. *Neuro Oncol.* 2019 Nov 1;21(Suppl 5):v1–v100. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noz150>
10. Auffinger B, Thaci B, Nigam P, Rincon E, Cheng Yu, Lesniak M. New therapeutic approaches for malignant glioma: in search of the Rosetta stone. *F1000 Med Rep.* 2012;4:18. <https://doi.org/10.3410/m4-18>
11. Rolle C, Sengupta S, Lesniak M. Challenges in clinical design of immunotherapy trials for malignant glioma. *Neurosurg Clin N Am.* 2010;21(1):201–214. <https://doi.org/10.1016/j.nec.2009.08.002>
12. Chung DS, Shin HJ, Hong YK. A new hope in immunotherapy for malignant gliomas: adoptive T cell transfer therapy. *J Immunol Res.* 2014;2014:326545. <https://doi.org/10.1155/2014/326545>
13. Kang X, Zheng Y, Hong W, Chen X, Li H, Huang B, et al. Recent advances in immune cell therapy for glioblastoma. *Front Immunol.* 2020 Oct 21;11:544563. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.544563>
14. Pellegatta S, Eoli M, Cuccarini V, Anghileri E, Pollo B, Pessina S, et al. Survival gain in glioblastoma patients treated with dendritic cell immunotherapy is associated with increased NK but not CD8 T cell activation in the presence of adjuvant temozolomide. *Oncoimmunology.* 2018;7(4):e1412901. <https://doi.org/10.1080/2162402x.2017.1412901>
15. Чкадуа Г. З., Борунова А. А., Шоуа И. Б., Долгополов И. С., Пименов Р. И., Михайлова И. Н. и др. Криоконсервация дендритных клеток человека для клинического применения. *Российский биотерапевтический журнал.* 2019;18(4):65–75. <https://doi.org/10.17650/1726-9784-2019-18-4-65-75>

16. Чкадуа Г. З., Заботина Т. Н., Буркова А. А., Тамаева З. Э., Огородникова Е. В., Жордания К. И., Кадагидзе З. Г. и др. Адаптивное культивирование дендритных клеток человека из моноцитов периферической крови для клинического применения. *Российский биотерапевтический журнал*. 2002;1(3):55–61.
17. Сырцова Л. Е., Косаговская И. И., Авксентьева М. В., Салахов Э. Д., Данишевский К. Д. Основы эпидемиологии и статистического анализа в общественном здоровье и управлении здравоохранением. Учебное пособие. 1-е изд. М., 2004, 194 с.
18. Lillehei KO, Mitchell DH, Johnson SD, McCleary EL, Kruse CA. Long-term follow-up of patients with recurrent malignant gliomas treated with adjuvant adoptive immunotherapy. *Neurosurgery*. 1991;28(1):16–23. <https://doi.org/10.1097/00006123-199101000-00003>
19. Hayes RL, Koslow M, Hiesiger EM, Hymes KB, Hochster HS, Moore EJ, et al. Improved long-term survival after intracavitary interleukin-2 and lymphokine-activated killer cells for adults with recurrent malignant glioma. *J Cancer*. 1995;76(5):840–852.
20. Han SJ, Zygourakis C, Lim M, Parsa AT. Immunotherapy for glioma: promises and challenges. *Neurosurg Clin N Am*. 2012;23(3):357–370. <https://doi.org/10.1016/j.nec.2012.05.001>
21. Ardon H, Van Gool SW, Verschuere T, Maes W, Fieuws S, Sciort R, et al. Integration of autologous dendritic cell-based immunotherapy in the standard of care treatment for patients with newly diagnosed glioblastoma: results of the HGG-2006 phase I/II trial. *Cancer Immunol Immunother*. 2012;61(11):2033–2044. <https://doi.org/10.1007/s00262-012-1261-1>
22. Poon C, Sarkar S, Yong V, Kelly J. Glioblastoma-associated microglia and macrophages: targets for therapies to improve prognosis. *Brain*. 2017 Jun 1;140(6):1548–1560. <https://doi.org/10.1093/brain/aww355>
23. Jordan JT, Sun W, Hussain SF, DeAngulo G, Prabhu SS, Heimberger AB. Preferential migration of regulatory T cells mediated by glioma-secreted chemokines can be blocked with chemotherapy. *Cancer Immunol Immunother*. 2008 Jan; 57(1):123–131. <https://doi.org/10.1007/s00262-007-0336-x>
24. Zagzag D, Salnikow K, Chiriboga L, Yee H, Lan L, Ali MA, et al. Downregulation of major histocompatibility complex antigens in invading glioma cells: stealth invasion of the brain. *Lab Invest*. 2005 Mar; 85(3):328–341. <https://doi.org/10.1038/labinvest.3700233>
25. Almuhaissen G, Alhalaseh Y, Mansour R, Abu-Shanab A, Al-Ghnamat S, Al-Hussaini M. Frequency of mismatch repair protein deficiency and PD-L1 in high-grade gliomas in adolescents and young adults (AYA). *Brain Tumor Pathol*. 2021 Jan;38(1):14–22. <https://doi.org/10.1007/s10014-020-00379-7>
26. Анисимов Н. Ю., Власенко Р. Я., Киселевский М. В., Козырева О. В., Цветков Ю. Е., Хатунцева Е. А. и др. Дендритные клетки – адъювант для индукции иммунного ответа на синтетический углеводный фрагмент, конъюгированный с белком. *Иммунология*. 2012;33(3):123–128.
27. Wheeler CJ, Black KL, Liu G, Mazer M, Zhang XX, Pepkowitz S, Goldfinger D, et al. Vaccination elicits correlated immune and clinical responses in glioblastoma multiforme patients. *Cancer Res*. 2008 Jul 15; 68(14):5955–5964. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-07-5973>
28. Yamanaka R, Homma J, Yajima N, Tsuchiya N, Sano M, Kobayashi T, et al. Clinical evaluation of dendritic cell vaccination for patients with recurrent glioma: results of a clinical phase I/II trial. *Clin Cancer Res*. 2005 Jun 1;11(11):4160–4167. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-05-0120>
29. Vik-Mo EO, Nyakas M, Mikkelsen BV, Moe MC, Due-Tønnesen P, Suso EM, Sæbøe-et al. Therapeutic vaccination against autologous cancer stem cells with mRNA-transfected dendritic cells in patients with glioblastoma. *Cancer Immunol Immunother*. 2013 Sep; 62(9):1499–1509. <https://doi.org/10.1007/s00262-013-1453-3>
30. Ruggeri L, Capanni M, Urbani F, Perruccio K, Shlomchik WD, Tosti A, et al. Effectiveness of donor natural killer cell alloreactivity in mismatched hematopoietic transplants. *Science*. 2002 Mar 15;295(5562):2097–2100. <https://doi.org/10.1126/science.1068440>

References

1. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, von Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee WK, et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol*. 2016 Jun;131(6):803–820. <https://doi.org/10.1007/s00401-016-1545-1>
2. Thakkar JP, Dolecek TA, Horbinski C, Ostrom QT, Lightner DD, Barnholtz-Sloan JS, et al. Epidemiologic and molecular prognostic review of glioblastoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2014 Oct; 23(10):1985–1996. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.epi-14-0275>
3. Stummer W, Reulen HJ, Meinel T, Pichlmeier U, Schumacher W, Tonn JC, et al. ALA-Glioma Study Group. Extent of resection and survival in glioblastoma multiforme: identification of and adjustment for bias. *Neurosurgery*. 2008 Mar; 62(3):564–576. <https://doi.org/10.1227/01.neu.0000317304.31579.17>
4. Cui Y, Tha KK, Terasaka S, Yamaguchi S, Wang J, Kudo K, et al. Prognostic Imaging Biomarkers in Glioblastoma: Development and Independent Validation on the Basis of Multiregion and Quantitative Analysis of MR Images. *Radiology*. 2016 Feb;278(2):546–553. <https://doi.org/10.1148/radiol.2015150358>
5. Ellingson BM. Radiogenomics and imaging phenotypes in glioblastoma: novel observations and correlation with molecular characteristics. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2015 Jan;15(1):506. <https://doi.org/10.1007/s11910-014-0506-0>

6. Hanif F, Muzaffar K, Perveen K, Malhi SM, Simjee ShU. Glioblastoma Multiforme: A Review of its Epidemiology and Pathogenesis through Clinical Presentation and Treatment. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2017 Jan 1;18(1):3–9. <https://doi.org/10.22034/APJCP.2017.18.1.3>
7. Witthayanuwat S, Pesee M, Supaadirek C, Supakalin N, Thamrongnantasakul K, Krusun S. Survival Analysis of Glioblastoma Multiforme. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2018;19(9):2613–2617. <https://doi.org/10.22034/APJCP.2018.19.9.2613>
8. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, Fisher B, Taphoorn MJ, Belanger K, et al; European Organisation for Research and Treatment of Cancer Brain Tumor and Radiotherapy Groups; National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med*. 2005 Mar 10;352(10):987–996. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa043330>
9. Ostrom QT, Cioffi G, Gittleman H, Patil N, Waite K, Kruchko C, et al. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2012-2016. *Neuro Oncol*. 2019 Nov 1;21(Suppl 5):v1-v100. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noz150>
10. Auffinger B, Thaci B, Nigam P, Rincon E, Cheng Yu, Lesniak M. New therapeutic approaches for malignant glioma: in search of the Rosetta stone. *F1000 Med Rep*. 2012;4:18. <https://doi.org/10.3410/m4-18>
11. Rolle C, Sengupta S, Lesniak M. Challenges in clinical design of immunotherapy trials for malignant glioma. *Neurosurg Clin N Am*. 2010;21(1):201–214. <https://doi.org/10.1016/j.nec.2009.08.002>
12. Chung DS, Shin HJ, Hong YK. A new hope in immunotherapy for malignant gliomas: adoptive T cell transfer therapy. *J Immunol Res*. 2014;2014:326545. <https://doi.org/10.1155/2014/326545>
13. Kang X, Zheng Y, Hong W, Chen X, Li H, Huang B, et al. Recent advances in immune cell therapy for glioblastoma. *Front Immunol*. 2020 Oct 21;11:544563. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.544563>
14. Pellegatta S, Eoli M, Cuccarini V, Anghileri E, Pollo B, Pessina S, et al. Survival gain in glioblastoma patients treated with dendritic cell immunotherapy is associated with increased NK but not CD8 T cell activation in the presence of adjuvant temozolomide. *Oncoimmunology*. 2018;7(4):e1412901. <https://doi.org/10.1080/2162402x.2017.1412901>
15. Chkadua GZ, Borunova AA, Shoua IB, Dolgoplov IS, Pimenov RI, Mikhailova IN, et al. Cryopreservation of human dendritic cells for clinical use. *Russian Journal of Biotherapy*. 2019;18(4):65–75. (In Russ.). <https://doi.org/10.17650/1726-9784-2019-18-4-65-75>
16. Chkadua GZ, Zaboltna TN, Burkova AA, Tamaeva ZE, Ogorodnikova EV, Jordania KI, et al. The adaptation of method of generating monocyte derived human dendritic cells for clinical practice. *Russian Journal of Biotherapy*. 2002;1(3):55–61. (In Russ.).
17. Syrtsova LE, Kosagovskaya II, Avksenteva MV, Salakhov ED, Danishevskii KD. *Osnovy epidemiologii i statisticheskogo analiza v obshchestvennom zdorov'e i upravlenii zdravookhraneniem* [Fundamentals of epidemiology and statistical analysis in public health and health management.]. 1st ed. Moscow, 2004, 194 p. (In Russ.).
18. Lillehei KO, Mitchell DH, Johnson SD, McCleary EL, Kruse CA. Long-term follow-up of patients with recurrent malignant gliomas treated with adjuvant adoptive immunotherapy. *Neurosurgery*. 1991;28(1):16–23. <https://doi.org/10.1097/00006123-199101000-00003>
19. Hayes RL, Koslow M, Hiesiger EM, Hymes KB, Hochster HS, Moore EJ, et al. Improved long-term survival after intracavitary interleukin-2 and lymphokine-activated killer cells for adults with recurrent malignant glioma. *J Cancer*. 1995;76(5):840–852.
20. Han SJ, Zygourakis C, Lim M, Parsa AT. Immunotherapy for glioma: promises and challenges. *Neurosurg Clin N Am*. 2012;23(3):357–370. <https://doi.org/10.1016/j.nec.2012.05.001>
21. Ardon H, Van Gool SW, Verschuere T, Maes W, Fieuws S, Sciort R, et al. Integration of autologous dendritic cell-based immunotherapy in the standard of care treatment for patients with newly diagnosed glioblastoma: results of the HGG-2006 phase I/II trial. *Cancer Immunol Immunother*. 2012;61(11):2033–2044. <https://doi.org/10.1007/s00262-012-1261-1>
22. Poon C, Sarkar S, Yong V, Kelly J. Glioblastoma-associated microglia and macrophages: targets for therapies to improve prognosis. *Brain*. 2017 Jun 1;140(6):1548–1560. <https://doi.org/10.1093/brain/aww355>
23. Jordan JT, Sun W, Hussain SF, DeAngulo G, Prabhu SS, Heimberger AB. Preferential migration of regulatory T cells mediated by glioma-secreted chemokines can be blocked with chemotherapy. *Cancer Immunol Immunother*. 2008 Jan; 57(1):123–131. <https://doi.org/10.1007/s00262-007-0336-x>
24. Zagzag D, Salnikow K, Chiriboga L, Yee H, Lan L, Ali MA, et al. Downregulation of major histocompatibility complex antigens in invading glioma cells: stealth invasion of the brain. *Lab Invest*. 2005 Mar; 85(3):328–341. <https://doi.org/10.1038/labinvest.3700233>
25. Almuhaissen G, Alhalaseh Y, Mansour R, Abu-Shanab A, Al-Ghnamat S, Al-Hussaini M. Frequency of mismatch repair protein deficiency and PD-L1 in high-grade gliomas in adolescents and young adults (AYA). *Brain Tumor Pathol*. 2021 Jan;38(1):14–22. <https://doi.org/10.1007/s10014-020-00379-7>
26. Anisimova NYu, Vlasenko RYa, Kiselevsky MV, Kozyreva OV, Tsvetkov YuE, Khatuntseva EA, et al. Dendritic cells as an adjuvant for the induction of the immune response to a synthetic protein-conjugated carbohydrate fragment. *Immunologiya*. 2012;33(3):123–128. (In Russ.).
27. Wheeler CJ, Black KL, Liu G, Mazer M, Zhang XX, Pepkowitz S, Goldfinger D, et al. Vaccination elicits correlated immune and clinical responses in glioblastoma multiforme patients. *Cancer Res*. 2008 Jul 15; 68(14):5955–5964. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-07-5973>

28. Yamanaka R, Homma J, Yajima N, Tsuchiya N, Sano M, Kobayashi T, et al. Clinical evaluation of dendritic cell vaccination for patients with recurrent glioma: results of a clinical phase I/II trial. *Clin Cancer Res.* 2005 Jun 1;11(11):4160–4167.

<https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-05-0120>

29. Vik-Mo EO, Nyakas M, Mikkelsen BV, Moe MC, Due-Tønnesen P, Suso EM, Sæbøe-et al. Therapeutic vaccination against autologous cancer stem cells with mRNA-transfected dendritic cells in patients with glioblastoma. *Cancer Immunol Immunother.* 2013 Sep; 62(9):1499–1509. <https://doi.org/10.1007/s00262-013-1453-3>

30. Ruggeri L, Capanni M, Urbani F, Perruccio K, Shlomchik WD, Tosti A, et al. Effectiveness of donor natural killer cell alloreactivity in mismatched hematopoietic transplants. *Science.* 2002 Mar 15;295(5562):2097–2100. <https://doi.org/10.1126/science.1068440>

Информация об авторах:

Рыков Максим Юрьевич[✉] – д.м.н., доцент, заведующий кафедрой онкологии, гематологии и лучевой терапии, ФГБОУ ВО «Российский государственный социальный университет», г. Москва, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8398-7001>, SPIN: 7652-0122, AuthorID: 724128, ResearcherID: R-9768-2016, Scopus Author ID: 57190262153

Долгополов Игорь Станиславович – д.м.н., заведующий кафедрой педиатрии педиатрического факультета, ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России, г. Тверь, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9777-1220>, SPIN: 4312-9786, AuthorID: 129840

Information about authors:

Maksim Yu. Rykov[✉] – Dr. Sci. (Med.), associate professor, head of the department of oncology, hematology and radiology, Russian State Social University, Moscow, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8398-7001>, SPIN: 7652-0122, AuthorID: 724128, ResearcherID: R-9768-2016, Scopus Author ID: 57190262153

Igor S. Dolgoplov – Dr. Sci. (Med.), head of the department of pediatrics, pediatric faculty, Tver State Medical University, Tver, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9777-1220>, SPIN: 4312-9786, AuthorID: 129840

Вклад авторов:

Рыков М. Ю. – написание текста, анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания, окончательное утверждение публикуемой версии рукописи;

Долгополов И. С. – разработка концепции научной работы, статистическая обработка, составление черновика рукописи, окончательное утверждение публикуемой версии рукописи.

Authors contribution:

Rykov M. Yu. – text writing, analysis of scientific work, critical revision with the introduction of valuable intellectual content, final approval of the published version of the manuscript;

Dolgoplov I. S. – development of the concept of scientific work, statistical processing, compilation of a draft manuscript, final approval of the published version of the manuscript.