ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ АДОПТИВНОЙ ИММУНОТЕРАПИИ В ОНКОЛОГИИ.

Абакушина Е.В., Пасова И.А., Гельм Ю.В., Гривцова Л.Ю., Иванов С.А.

Медицинский радиологический научный центр имени А.Ф. Цыба – филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Введение.

Одним из перспективных и многообещающих направлений для лечения онкологических больных является адоптивная противоопухолевая иммунотерапия (АИТ) на основе активированных лимфоцитов и NK-клеток. При инкубации *in vitro* мононуклеаров периферической крови пациентов с интерлейкинами получают цитокин-индуцированные киллеры (ЦИК). Именно ЦИК являются одним из важных компонентов противоопухолевой защиты и могут использоваться для АИТ.

Принимая во внимание гетерогенность опухолей человека, при которых часто развивается клиническая устойчивость к монотерапии, доклинические исследования показали, что эффективные противоопухолевые стратегии должны быть направлены на несколько иммунных путей, чтобы полностью активировать иммунитет к эндогенной опухоли и обеспечить противоопухолевый иммунный ответ.

Предложено четыре иммунных механизма, на которые должны быть нацелены терапевтические стратегии:

- отмена иммунной супрессии (блокада контрольных иммунных точек),
- индукция гибели иммуногенных опухолевых клеток (запуск апоптоза),
- усиление презентации или адъювантности антигена,
- стимуляция активации и выживания иммунных эффекторных клеток противоопухолевой защиты (NK-клеток, цитотоксических Т-лимфоцитов).

Основные механизмы иммунорегуляции опухолевого роста представлены на рисунке 1 [1].

В настоящее время ведутся клинические испытания комбинированной иммунотерапии, которые нацелены на пути внутри одного или нескольких из этих четырех механизмов [2].

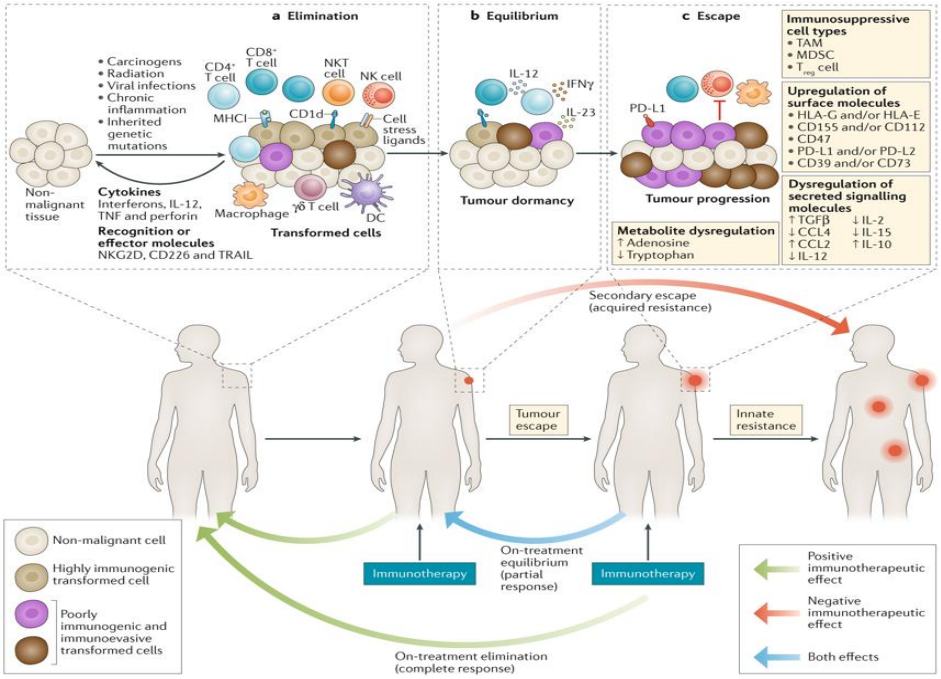

Рисунок 1. Этапы иммунорегуляции.

Цель исследования оценить безопасность и переносимость АИТ онкологическими больными и описать результаты выживаемости.

Материалы и методы. В исследование включены данные 219 онкологических больных (мужчин – 88, женщин – 131), которые проходили лечение в МРНЦ имени А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России с декабря 2012 года по настоящее время. Данные о пациентах представлены в табл. 1.

Таблица 1. Характеристика больных.

№	Нозология	Пациентов, n	Медиана возраста, лет	Медиана времени наблюдения, интервал, мес.
1	Меланома	71	53	15,5 (1-69)
2	Опухоли ЖКТ	75	55	3 (1-84)
3	Рак молочной железы	26	50	2,5 (1-24)
4	Опухоли женских репродуктивных органов	13	52	1,5 (1-30)
5	Опухоли гортаноглотки	10	51,5	3,8 (1-16)
6	Рак легких	12	56	2,5 (1-52)
7	Рак предстательной железы	8	57	10 (1-18)
8	Рак почки	4	58	28 (24-48)

Особое внимание уделено 47 больным меланомой, которым проводились курсы адоптивной сопроводительной иммунотерапии цитокин-индуцированными клетками-киллерами (ЦИК). Из них 29 (62%) женщин и 18 (38%) мужчин, медиана возраста - 51 год. Большинство больных были на III стадии заболевания - 25 (53%), со II стадией - 15 больных (32%) и с IV - 7 (15%) больных. Все больные меланомой проходили комплексное лечение с включением АИТ с октября 2014 года по настоящее время. Для проведения АИТ использовали мононуклеары периферической крови, которые активировали 7-14 дней в питательной среде с добавлением ИЛ-2 и ИЛ-15, в условиях CO_2-инкубатора. Курс АИТ состоял из 5-10 внутрикожных введений $30\text{-}100*10^6$ активированных цитотоксических лимфоцитов. Курсы АИТ повторяли каждые 2-3 месяца.

Результаты.

Первоначально апробацию метода АИТ проводили 15 больным с различными солидными опухолями в возрасте от 25 до 79 лет (медиана 57 лет). Сведения представлены в таблице 2.

Таблица 2. Характеристика клинического материала при апробации АИТ.

№	Больные, возраст	Заболевание	Стадия	Проведенное лечение	Курсы АИТ	Режим АИТ	Время наблюдения, мес.	Исход
1	В., 60	РЛ	IV	ПХТ	6	моно	20	СБ
2	Т., 50	РМЖ	IV	ЛТ, ХТ, ФДТ	4	моно	12	ПБ, умер
3	Е., 79	РМЖ	IIIb	Не было	1	моно	22	СБ
4	Ш., 59	ПКР	IV	О	1	моно	28	ЧО, ПБ
5	Л., 55	ПКР	IV	О	1	моно	28	СБ
6	С., 66	ПКР	IV	О	1	моно	24	СБ
7	Б., 57	ПКР	IV	О, ХТ	2	ТИТ+ АИТ	12	СБ, умер (тромбоэмболия)
8	А., 53	РПЖ	IIb	О, ПХТ	3	моно	2	ПБ, умер

9	Ш., 47	РПЖ	IV	О, ПХТ	1	моно	15	ПБ
10	А., 45	РПЖ	IV	ПХТ	8	ПХТ+ АИТ	18	ЧО, умер
11	Ч., 79	РПЖ	IV	ЛТ	1	ЛТ+А ИТ	2	ПБ, умер
12	В., 25	РЖ	IIb	О, ПХТ, ФДТ	3	моно	4	ПБ, умер
13	И., 63	РЖ	IIb	ПХТ	2	ПХТ+ АИТ	2	ПБ, умер
14	Ч., 46	РП	IVb	О, ЛТ, ПХТ	2	ЛТ+А ИТ	12	СБ
15	Л., 59	РП	IIIb	ЛТ	2	ЛТ+А ИТ	7	ПБ, умер
РЛ - рак легкого, РМЖ - рак молочной железы, ПКР - почечно-клеточный рак, РПЖ - рак поджелудочной железы, РЖ - рак желудка, РП - рак пищевода. Р – регионарные метастазы, О – отдаленные метастазы. ТИТ – таргетная иммунотерапия, АИТ – адоптивная иммунотерапия, ПХТ – полихимиотерапия, ЛТ – лучевая терапия. СБ – стабилизация болезни, ЧО – частичный ответ, ПБ – прогрессия болезни								

Ни у одного из 15 пациентов не было замечено ухудшения самочувствия, нежелательных явлений и выраженных побочных реакций (изъязвлений в месте инъекции, аллергических реакций, желудочно-кишечных расстройств, ухудшения общего состояния), связанных с введением клеток и проведением АИТ. Распределение больных по исходу заболевания представлено в таблице 3.

Таблица 3. Распределение больных по исходу заболевания.

Исход	**Всего больных (n=15)**	**Самостоятельный режим АИТ (n=9)**	**Адъювантная АИТ (n=6)**
ЧО	2 (13,3%)	1 (11,1%)	1 (16,7%)
СБ	6 (40%)	4 (44,4%)	2 (33,3%)
ПБ	7 (46,7%)	4 (44,4%)	3 (50%)
смерть	7 (46,7%)	3 (33,3%)	4 (66,7%)
СБ – стабилизация болезни, ЧО – частичный ответ, ПБ – прогрессия болезни			

Всего 47 больным меланомой было проведено 207 курсов АИТ ЦИК клетками, в среднем по 4 курса на человека [3, 4, 5]. Ни у одного из пациентов не отмечено ухудшения самочувствия, нежелательных явлений и побочных реакций, связанных с введением клеток. Сроки наблюдения составили от 1 до 63 месяцев, медиана 24 месяца. На февраль 2020 г. умерли 14 (29,8%) больных. Наибольшее количество больных 10 (21,3%) умерли в первый год от прогрессирования основного заболевания, 2 (4,3%) пациента в период 1-2 года - и на 2–3 год также 2 (4,3%) пациента. Трехлетняя выживаемость наблюдалась у 14 (44%) больных, пятилетняя достигнута у 2 (33%) больных. За остальными пациентами ведется динамическое наблюдение. Так как у 4 больных от начала АИТ прошло менее 1 года, у 15 больных менее 3 лет, а у 41 человека менее 5 лет. Очевидно, что необходимо продолжить исследование до достижения показателей выживаемости у последнего, включенного в исследование больного.

Выводы. АИТ активированными *in vitro* цитотоксическими лимфоцитами является высокотехнологичным, оригинальным и безопасным методом сопроводительной терапии, который при длительном применении у больных меланомой позволяет улучшить результаты противоопухолевого лечения и добиться длительного выживания.

- ✓ АИТ активированными лимфоцитами в низких концентрациях при внутрикожном введении является безопасной, хорошо переносится больными и не вызывает серьезных нежелательных явлений.
- ✓ АИТ позволяет улучшить качество жизни онкологических больных.
- ✓ Может проводиться на любом этапе противоопухолевой терапии.
- ✓ Оказывает системный эффект.
- ✓ Способствует снижению токсичности химиотерапии.
- ✓ Эффект адоптивной иммунотерапии проявился как в объективном ответе на лечение [5], так и в стабилизации заболевания у онкологических больных различных нозологических групп [2].

Список литературы.

1. O'Donnell J.S., Teng M.W.L., Smyth M.J. Cancer immunoediting and resistance to T cell-based immunotherapy // *Nature Reviews Clinical Oncology 2019.* –Vol. 16. – P. 151–167.
2. Abakushina E.V., Gelm Yu.V., Pasova I.A., Bazhin A.V. Immunotherapeutic approaches for the treatment of colorectal cancer. Biochemistry. 2019. V.84, № 7. P. 720-728.
3. Абакушина Е.В., Пасова И.А., Кудрявцев Д.В., Фомина Е.С., Кудрявцева Г.Т., Каприн А.Д. Адоптивная иммунотерапия активированными цитотоксическими лимфоцитами больных меланомой. Российский иммунологический журнал. 2016. Т.10 (19) №2(1), стр. 564-566
4. Пасова И.А., Абакушина Е.В., Маризина Ю.В., Каприн А.Д. Место адоптивной иммунотерапии активированными лимфоцитами в комбинированной терапии меланомы. // Российский иммунологический журнал. 2016г. Т. 10 (19), № 2 (1). С. 566-568.
5. Абакушина Е.В., Пасова И.А., Маризина Ю.В., Кудрявцев Д.В., Кудрявцева Г.Т., Фомина Е.С. Клиническая эффективность сопроводительной иммунотерапии активированными лимфоцитами больной меланомой (случай из практики). // Сибирский онкологический журнал. 2016. Т. 15, № 5. С. 89-94.

МАТЕРИАЛЫ

II НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ
ОНЛАЙН КОНФЕРЕНЦИЯ

«ПАРАДИГМЫ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ»

21-22 мая 2020 Online

РОССИЯ, ОБНИНСК

УДК 616-006.04-085.277.3(063)
Парадигмы лекарственной терапии у онкологических больных: материалы II научно-практической конференции. Обнинск: МРНЦ им. А.Ф. Цыба - филиал ФГБУ "НМИЦ радиологии" Минздрава России, 2020.158 с.
ISBN 978-5-901968-41-3