

ВАКЦИНОТЕРАПИЯ МЕЛАНОМЫ КОЖИ ДЕНДРИТНЫМИ КЛЕТКАМИ ПОСЛЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ

Н.Н. Петенко, И.Н. Михайлова, Г.З. Чкадуа, Л.В. Демидов, А.Ю. Барышников
ФГБНУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина», г. Москва

Ключевые слова: меланома кожи, дендритные клетки, вакцина, профилактическая терапия

Иммунотерапия дендритной вакциной приводит к активации противоопухолевого иммунного ответа, которого в некоторых случаях бывает достаточно для регрессии опухоли даже при метастатической меланоме. Применение вакцины в профилактическом режиме после хирургического удаления опухоли с целью предотвращения рецидива может быть более эффективно. В настоящем исследовании представлены результаты по клинической и иммунологической эффективности аутологичной дендритной вакцины в профилактическом лечении меланомы кожи III–IV стадий после радикального хирургического лечения.

Введение

Меланома кожи (МК) является иммуногенной опухолью, способной индуцировать Т-клеточный иммунный ответ против опухолевых антигенов (АГ) *in vivo*, и на протяжении многих лет является моделью для изучения эффективности различных иммунотерапевтических лечебных подходов [1].

Дендритные клетки (ДК) являются главными антиген-презентирующими клетками, которые активируют и регулируют как первичный, так и вторичный Т- и В-клеточный иммунный ответ, принимают активное участие в противоопухолевом и противомикробном иммунитете, в реакции отторжения трансплантата, иммунологической толерантности, патогенезе некоторых клинических синдромов и заболеваний [2, 3].

Главная функция незрелых ДК состоит в захвате чужеродного антигена (АГ), его процессинге и транспортировке во вторичные лимфоидные органы, где инициируется первый этап специфического иммунного ответа. После контакта с АГ в присутствии дополнительных костимуляторных сигналов ДК активируются и созревают. Далее происходит процессинг, заключающийся в эндосомальной деградации чужеродного АГ до пептидных фрагментов, которые после образования комплекса с молекулами МНС-II класса доставляются на поверхность ДК для последующей активации наивных

CD4⁺ Т-лимфоцитов. В контексте с молекулой МНС-I класса ДК представляют эндогенно синтезированные пептиды, эти комплексы могут активировать наивные CD8⁺ Т-лимфоциты. В некоторых ситуациях экзогенные антигены, захваченные ДК, могут «кросс-презентироваться» и попадать на поверхность клетки вместе с молекулой МНС-I класса. Для эффективной реализации противоопухолевого иммунного ответа ДК должны активировать обе субпопуляции Т-лимфоцитов (CD4⁺ и CD8⁺) [4, 5]. Ранее было показано, что функциональная активность ДК у онкологических больных значительно снижена, и одной из причин является неспособность ДК дифференцироваться в зрелые формы, что может быть устранено при использовании вакцины на основе ДК, культивированных *in vitro* [6, 7].

По данным преклинических и клинических исследований, дендритная вакцина обладает иммунологической и клинической активностью в отношении целого ряда опухолей, включая МК, при этом у трети пациентов может наблюдаться регресс опухоли [8, 9]. В некоторых исследованиях продемонстрирована взаимосвязь между клинической эффективностью дендритной вакцины и распространенностью меланомы. Так, у больных с метастазами больших размеров и высоким уровнем сывороточного S100b (маркер меланомы, который повышается при распространенной стадии заболевания и увеличении размеров метастазов) [10, 11] вакциноterapia дендритными клетками существенно не влияет на клиническое течение заболевания, в то время как у пациентов с метастазами небольших размеров и уровнем маркера ниже порогового зна-

Адрес для корреспонденции

Петенко Н.Н.

E-mail: n.petenko@gmail.com

чения лечение дендритной вакциной эффективно (Log-rank $p < 0,001$) [9].

Тем не менее основным методом лечения МК на сегодняшний день остается хирургический. Стойкое излечение после хирургического иссечения первичной меланомы на ранних стадиях (толщина опухоли менее 2 мм, IA–IB стадии) может быть достигнуто у 80–90% больных. Хирургическое лечение МК толщиной 2–4 мм (IIA–IIB стадии) далеко не всегда гарантирует полное излечение, поскольку риск рецидива составляет 15–50%. При толщине первичной опухоли более 4 мм (IIB–IIC стадии), а также в случае появления метастазов в регионарные лимфатические узлы (III стадия) риск развития рецидива МК после хирургического иссечения достигает 50–80% [12]. В настоящее время не существует стандартного и эффективного профилактического лечения для пациентов с высоким риском рецидива заболевания (после хирургического удаления первичной опухоли толщиной >4 мм и/или метастазов в регионарные л/у) [13, 14]. Аджьювантная иммунотерапия интерфероном- α лишь в отдельных исследованиях приводила к значимому увеличению безрецидивной выживаемости [15]. Аджьювантная химиотерапия или гормонотерапия также существенно не улучшают результаты хирургического лечения [13, 14].

Пациенты с отдаленными метастазами меланомы имеют очень высокий риск (более 80%) умереть от прогрессирования заболевания в течение 5 лет с момента установления диагноза [12]. При этом хирургическое удаление отдаленных метастазов может быть проведено только в отдельных случаях у больных с хорошим соматическим статусом и изолированным опухолевым поражением.

Таким образом, разработка новых подходов профилактического лечения МК после хирургического лечения является актуальной и приоритетной задачей. Направленность этих исследований прежде всего обусловлена биологическими особенностями этой злокачественной опухоли.

В данном клиническом исследовании изучалась клиническая и иммунологическая эффективность противоопухолевой вакцины на основе аутологических ДК больного, стимулированных опухолевыми антигенами (АГ) *in vitro* и введенных обратно пациенту после радикального хирургического лечения МК с целью индукции противоопухолевого иммунитета *in vivo* и предотвращения рецидива заболевания.

Материалы и методы

Ранее в РОНЦ им. Н.Н. Блохина была отработана и адаптирована методика культивирования дендритных клеток для клинического применения [16]. Дендритная вакцина изготавливалась из мононуклеарных клеток периферической крови пациента и являлась аутологичной (в лаборатории экспериментальной диагностики и биотерапии опухолей на базе НИИ ЭДиТО РОНЦ им. Н.Н. Блохина). Схема изготовления дендритной вакцины представлена на рис. 1. Клиническое применение дендритной вакцины было одобрено Центральным этическим комитетом Российской Федерации и Минздравом России.

В клиническом исследовании оценивалась клиническая и иммунологическая эффективность дендритной вакцины в профилактическом лечении больных МК или без выявленного первичного очага после радикального хирургического удаления



Рис. 1. Получение вакцины на основе дендритных клеток

метастазов (регионарных и отдаленных) по сравнению с больными, которым после хирургического лечения дополнительной терапии не проводилось (динамическое наблюдение) – группа наблюдения. Также оценивалась безопасность вакцины. Дизайн исследования представлен на рис. 2.

ВПО (III–IV стадии, AJCC 2009) выполнялось радикальное хирургическое лечение. Далее пациентам проводилась вакциноterapia аутологичными дендритными клетками в профилактическом режиме с оценкой эффективности вакцины по сравнению с больными группы наблюдения. Всего в группу

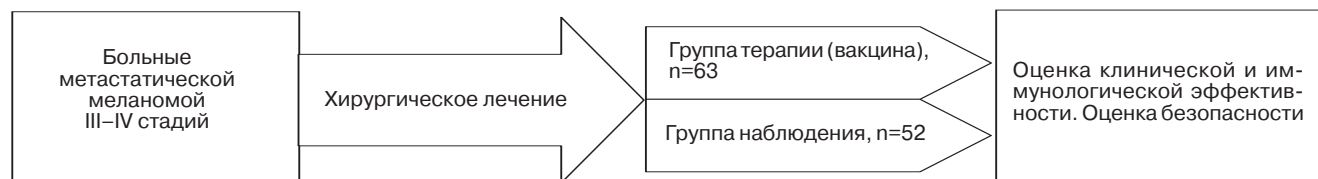


Рис. 2. Дизайн исследования

Исследование проводилось в период с 2004 по 2010 г. на базе отделения биотерапии опухолей НИИ КО РОНЦ им. Н.Н. Блохина. В исследовании приняли участие 115 пациентов с гистологически подтвержденной МК или меланомой без выявленного первичного очага (PIB, PIC и IV стадий, AJCC 2009).

Пациенты, включенные в исследование

1. Группа терапии (профилактическая группа).

Больным метастатической меланомой кожи или без

терапии включены 63 пациента (n=63). Лечение проводилось до прогрессирования заболевания. Эффективность терапии оценивалась у пациентов, получивших 4 и более введений вакцины (n=56). Характеристика пациентов представлена в табл. 1.

2. Группа наблюдения. Из архива отделения биотерапии опухолей НИИ КО РОНЦ им. Н.Н. Блохина (за период 2003–2008 гг.) была набрана группа больных метастатической МК или без ВПО (III–IV стадии, AJCC 2009), которым было выполнено

Таблица 1. Характеристика пациентов профилактической группы и группы наблюдения

Характеристики			Группы больных				Стат. критерий	
			Профилактическая		Наблюдение			
Количество пациентов (включено)			63		52		—	
Количество пациентов (оценено)			56		52		—	
Пол:								
мужской			31 (55,4%)		16 (31%)		p=0,0203*. ¹	
женский			25 (44,6%)		36 (69%)		p=0,0121*. ¹	
Возраст, годы (среднее)			52		53			
диапазон			(23—89)		(31—79)		p=0,7758 ²	
Локализация первичной опухоли:								
туловище								
конечности			21 (37,5%)		14 (27%)		p=0,3046 ¹	
голова и шея			25 (44,6%)		28 (53%)		p=0,4412 ¹	
без ВПО (выявленного первичного очага)			8 (14,3%)		5 (10%)		p=0,5619 ¹	
			2 (3,6%)		5 (10%)		p=0,2581 ¹	
Изыязвление:								
есть			18 (32%)		14 (27%)		p=0,6739 ¹	
нет			20 (36%)		16 (31%)		p=0,6839 ¹	
неизвестно			18 (32%)		22 (42%)		p=0,3213 ¹	
Стадия заболе- вания	III	B	14	(25%)	46 (82%)	20 (38,5%)	47 (90,4)	p=0,2711 ¹
		C	24 (43%)	17 (32,7%)				
		III _{tx}	8 (14%)	10 (19,2%)				
	IV	M1a	7 (12,6%)	10(18%)	1 (1,9%)	5 (9,6%)	p=0,2711 ¹	
		M1b	2 (3,6%)		0			
		M1c	1 (1,8%)		4 (7,7)			

* Отличие считается достоверным при $p \leq 0,05$; ¹ Точный критерий Фишера (двухсторонний) для качественных признаков; ² Критерий Манна–Уитни (двухсторонний) для количественных признаков; III_{tx} – III стадия МК с неизвестным статусом первичной опухоли.

радикальное хирургическое лечение. Далее пациенты находились под динамическим наблюдением (контрольное обследование каждые 3 мес). Всего в эту группу включены 52 пациента ($n=52$). Характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Сравниваемые группы (профилактическая группа и группа наблюдения) являются *однородными по факторам, определяющим прогноз клинического течения для данных стадий заболевания* (возраст, локализация первичной опухоли, наличие/отсутствие изъязвления первичной опухоли, стадия заболевания). Некоторая несбалансированность групп по полу, а именно примерно одинаковое количество мужчин и женщин в группе вакцины [м/ж = 31 (55,4%) / 25 (44,6%)] и преобладание женщин над мужчинами в группе наблюдения [м/ж = 16 (31%) / 36 (69%)] не оказывает влияния на прогноз и клиническое течение МК III и IV стадий [17], поскольку пол является прогностическим фактором только для МК I–II стадий [18, 19].

Схема лечения

Дендритная вакцина вводилась пациентам внутривенно в дозе $2-5 \times 10^6$ (6) дендритных клеток с интервалом от 2 до 12 нед до прогрессирования заболевания. Интервал между первыми 4 введениями – 2 нед, интервал между последующими 4 введениями – 3 нед, интервал между последующими 4 введениями – 4 нед, и далее интервал увеличивался до 12 нед. Если пациент вакцинировался более года, то интервалы между вакцинациями увеличивались до 4–6 мес. Вакцина вводилась внутривенно в несколько точек (4–8) вблизи от регионарных лимфатических коллекторов: область плеча, лопаточная, паховая и околопупочная области, за исключением областей после регионарной лимфаденэктомии. Лечение проводилось в амбулаторном режиме.

Оценка клинической эффективности вакцины

Оценка клинической эффективности проводилась путем сравнения показателей общей и безрецидивной выживаемости пациентов **профилактической группы и группы наблюдения** при помощи метода Каплан–Майера. При построении кривых выживаемости проводился регрессионный анализ (Cox regression) с оценкой *hazard ratio* для общей и безрецидивной выживаемости пациентов в профилактической группе по сравнению с группой наблюдения.

Оценка иммунологической эффективности вакцины

Оценка иммунологической эффективности производилась при помощи оценки реакции гиперчувствительности замедленного типа (РГЗТ) после каждой вакцинации. РГЗТ оценивалась как поло-

жительная при появлении гиперемии размерами более или равное 5 мм в месте введения вакцины через 48 ч. РГЗТ оценивалась как отрицательная при отсутствии гиперемии или при размерах гиперемии ≤ 5 мм через 48 ч. Для оценки степени выраженности развития положительной РГЗТ была разработана бальная шкала оценки (табл. 2).

Таблица 2. Бальная шкала оценки РГЗТ (+)

Местные реакции		Оценка
Эритема/гиперемия	0,5–1 см	1 балл
	+1 см	+1 балл
Наличие зуда/индурации		+1 балл
РГЗТ (+) положительная		Результат
РГЗТ (+) оценивалась как минимальная		при 1–2 баллах
РГЗТ (+) оценивалась как максимальная		при ≥ 3 баллов

Иммунологическая эффективность также оценивалась методом **ELISPOT (Enzyme-linked immunosorbent spot)**, при помощи которого производилась количественная оценка появившихся в крови пациентов в процессе вакцинотерапии специфических противоопухолевых Т-лимфоцитов (оценка проводилась перед 1-, 3-, 5- и 10-й вакцинациями). Для подсчета количества противоопухолевых Т-лимфоцитов выделенные из периферической крови пациентов мононуклеарные клетки обрабатывали опухолевым лизатом, после такой стимуляции активированные опухолеспецифичные Т-клетки начинали секретировать ИФН- γ , по которому их и регистрировали. Для стимуляции лимфоцитов в реакции ELISPOT использовался опухолевый лизат клеточной линии МК MelKo_g, которая ранее была получена в НИИ ЭДТО РОНЦ им. Н.Н. Блохина. В клетках линии MelKo_g экспрессируется большое количество опухолеассоциированных АГ, среди которых дифференцировочные АГ (CD63, HMB45, HMW, MelanA, Tyrosinase) и раково-тестикулярный АГ (MAGE-3).

Статистический анализ

Сравнение кривых выживаемости, построенных по методу Каплан–Майера, производилось с использованием Log-rank теста и регрессионного анализа (Cox regression). Различия между группами считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Корреляционную связь между качественными признаками оценивали при помощи ранговой корреляции по Кендаллу. При значении коэффициента корреляции $r \leq 0,25$ корреляция оценивалась как слабая, при $0,25 < r \leq 0,75$ – умеренная корреляция, при $r \geq 0,75$ – сильная корреляция.

Для сравнения независимых групп по качественному признаку был выбран точный критерий Фишера в связи с небольшой выборкой. Для сравнения

независимых групп по количественному признаку был использован критерий Манна–Уитни. Различия между группами считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Для статистического анализа использовалось программное обеспечение IBM SPSS Statistics версия 20 и Medcalc bdbv версия 11.6.0.0.

Результаты исследования

Клиническая эффективность вакцины

В группе терапии больных, получавших дендритную вакцину, по сравнению с группой наблюдения отмечено статистически достоверное улучшение показателей безрецидивной выживаемости, медиана времени до прогрессирования в группе вакцины составила 10,0 мес по сравнению с 4,8 мес в группе наблюдения, при сравнении кривых выживаемости в двух группах разница была статистически достоверна в пользу вакцины $p < 0,05$ (Log-rank test) (рис. 3).

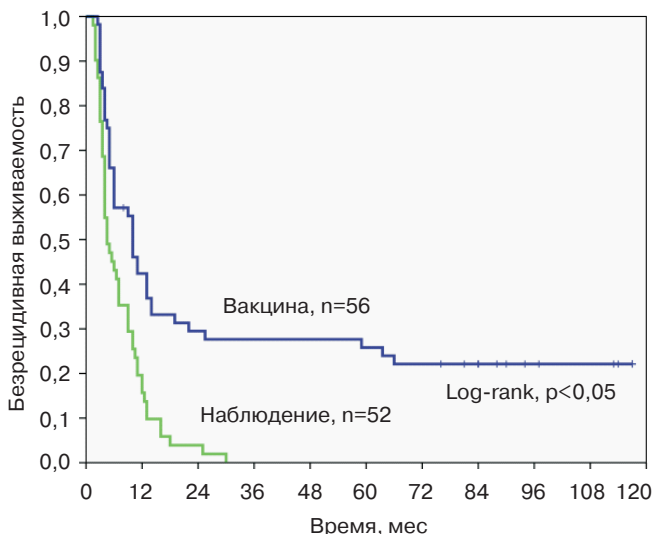


Рис. 3. Безрецидивная выживаемость в группах профилактического лечения и наблюдения

Риск прогрессирования заболевания в группе профилактической вакцины снизился на 55% по сравнению с группой наблюдения. Hazard ratio (HR) = 0,45 ($p < 0,05$; ДИ 95% от 0,29 до 0,69).

За весь период исследования с 2004 г. и до настоящего времени 23% пациентов профилактической группы (13 из 56 больных) остаются без признаков прогрессирования заболевания при медиане наблюдения за этой подгруппой больных 90 мес.

Влияние дендритной вакцины на общую выживаемость

В профилактической группе по сравнению с группой наблюдения отмечена тенденция к увеличению общей продолжительности жизни $p = 0,13$ (Log-rank test) (рис. 4).

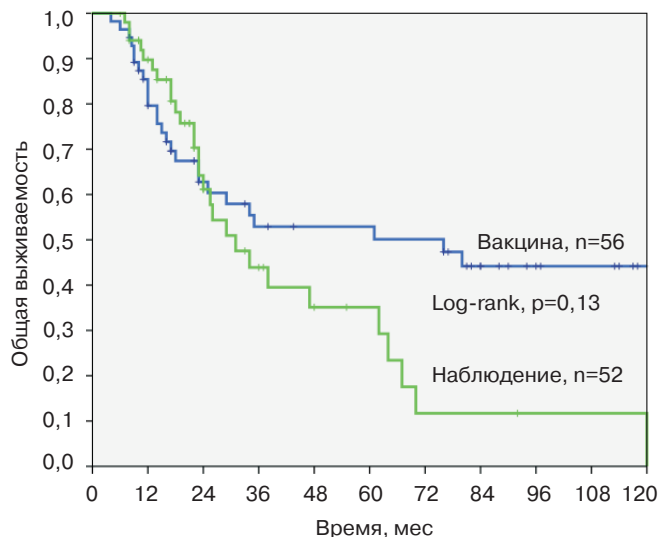


Рис. 4. Общая выживаемость в группах профилактического лечения и наблюдения

Важно отметить, что после прогрессирования заболевания все пациенты далее получали стандартное на тот момент лечение (химиотерапия, цитокиноterapia), не включающее таргетную терапию или ипилимумаб.

Оценены показатели 1-, 2-, 3-летней выживаемости для сравниваемых групп (табл. 3). Несмотря на то что в профилактической группе показатели выживаемости несколько выше, чем в группе наблюдения, различия не являются статистически достоверными.

Таблица 3. Выживаемость в группах профилактического лечения и наблюдения

Группы	Выживаемость			p-value (Log-rank)
	1-летняя	2-летняя	3-летняя	
Вакцина	85%	70%	63%	$p > 0,05$
Наблюдение	83%	68%	50%	$p > 0,05$

Медиана общей продолжительности жизни пациентов в группе профилактической вакцины составила 70 мес (от 4 до 121+ мес), которая рассчитана по методу Каплан–Майера, тогда как в группе наблюдения она составила 33 мес. Риск смерти от заболевания в профилактической группе также снизился, Hazard ratio (HR) составил 0,66 ($p = 0,14$; ДИ 95% от 0,38 до 1,15) (см. рис. 4).

Иммунологическая эффективность дендритной вакцины

Реакция гиперчувствительности замедленного типа (РГЗТ)

Пациенты с МК III и IV стадий после хирургического удаления метастазов являются клинически здоровыми, при этом иммуносупрессорное воздействие опухоли на иммунную систему пациентов сводится к минимуму. Возможно, поэтому у 54 из 56 пациентов профилактической группы (96,4%)

на фоне вакцинотерапии дендритными клетками отмечена положительная РГЗТ(+) и только у 2 пациентов из 56 (3,6%) РГЗТ была негативна.

Максимальная степень РГЗТ(+)MAX зарегистрирована у 31 из 54 пациентов (57,4%) и минимальная степень РГЗТ(+)MIN у 23 из 54 пациентов (42,6%). Результаты представлены на рис. 5.

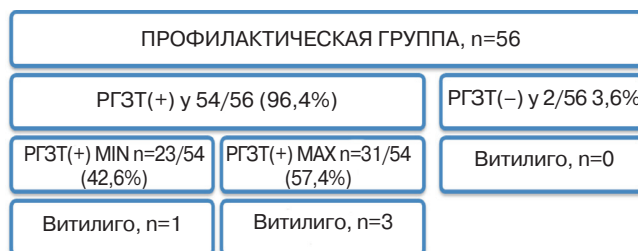


Рис. 5. РГЗТ на фоне вакцинотерапии у пациентов профилактической группы

При этом у всех 13 из 56 больных без признаков прогрессирования заболевания при длительном наблюдении – РГЗТ(+) и у 11 из них РГЗТ(+)MAX.

В процессе вакцинотерапии у 4 пациентов из 56 (7,1%) развилась аутоиммунная депигментация кожи – витилиго. У всех больных с витилиго – РГЗТ(+), при этом у трех из них РГЗТ(+)MAX, а у одного – РГЗТ(+)MIN. При медиане наблюдения за этой подгруппой пациентов 84,5 мес 3 из 4 пациентов живы и остаются без признаков прогрессирования.

РГЗТ(+)MAX свидетельствует о выраженном иммунологическом ответе на вакцину и наблюдается примерно у половины вакцинированных пациентов профилактической группы.

Отмечено увеличение общей продолжительности жизни у пациентов с выраженным иммунным ответом на вакцину (РГЗТ(+)MAX) по сравнению с теми, у кого реакция была минимальной или отсутствовала (РГЗТ(+)MIN и РГЗТ(-)), $p=0,0541$ (Log-rank test) (рис. 6).

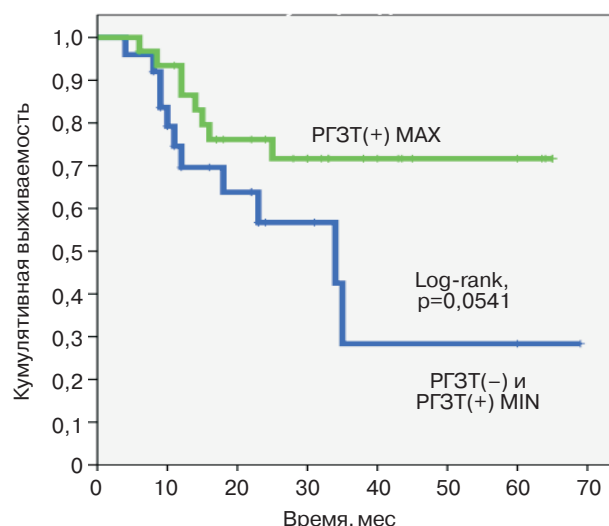


Рис. 6. Общая выживаемость пациентов профилактической группы в зависимости от степени выраженности РГЗТ, n=56

ELISPOT (Enzyme-linked immunosorbent spot)

Иммунологическая эффективность вакцинотерапии (то есть появление или увеличение количества предсуществующих опухолеспецифических Т-лимфоцитов в два раза более в периферической крови пациентов) после лечения была отмечена у 6 из 15 проанализированных пациентов (40%).

Однако иммунологическая эффективность (оцененная методом Elispot) не коррелировала с клинической эффективностью. Коэффициент корреляции Кендалла был менее 0,25 при $p>0,05$. Несмотря на то что медиана времени до прогрессирования в группе больных, у которых развился иммунный ответ на вакцину, составила 9,5 против 6 мес для пациентов без иммунного ответа, это различие оказалось статистически недостоверным: $p=0,62$ (Log-rank test). Такая же ситуация наблюдается и для общей выживаемости: $p=0,71$ (Log-rank test).

Параллельно у 15 пациентов, у которых иммунный ответ был оценен при помощи метода ELISPOT, оценивалась и РГЗТ. При этом отмечена прямая корреляционная связь иммунологической эффективности, оцененной при помощи РГЗТ и методом ELISPOT, коэффициент корреляции Кендалла составил 0,58 ($p=0,015$; 95% ДИ, от 0,30 до 0,87) (табл. 4). Таким образом, иммунный ответ, оцененный посредством РГЗТ у всех пациентов, подтвержден более специфичным методом ELISPOT у этой группы пациентов ($n=15$).

Таблица 4. Иммунологическая эффективность, оцененная при помощи методов ELISPOT и РГЗТ (n=15)

Иммунный ответ	Есть	Нет	Всего
ELISPOT	n=6	n=9	n=15
РГЗТ(+)MAX	n=10	n=5	(p=0,015)

Безопасность

На фоне лечения аутологичной дендритной вакциной отмечены *общие* нежелательные явления (НЯ), среди которых: лихорадка, слабость, ломота в костях и суставах, а также *локальные* НЯ – гиперемия, зуд, индукция и боли в месте введения и витилиго (1–2-й степени). НЯ 3–4-й степени, требующих приостановки или прекращения лечения, отмечено не было. Отклонений лабораторных показателей, возникших на фоне терапии, также отмечено не было.

Обсуждение

Вакцинотерапия дендритными клетками относится к специфической иммунотерапии злокачественных опухолей, которая интенсивно изучается на протяжении последнего десятилетия, но демонстрирует в целом невысокую клиническую эффективность. Вакцина действует путем активации иммунной системы пациента для борьбы с опухолью.

Преимущества метода: высокая специфичность, персонализация, низкая токсичность.

Недостатки метода: низкая эффективность, трудоемкость и высокая стоимость изготовления.

Вакцина на основе аутологичных дендритных клеток безопасна и хорошо переносима при лечении больных меланомой.

Дендритная вакцина иммунологически компетентна, у большинства больных она вызывает развитие противоопухолевого иммунного ответа, который благоприятно сказывается на клиническом течении заболевания и способствует увеличению безрецидивной и общей выживаемости пациентов. Выраженный противоопухолевый иммунный ответ на фоне вакцины (РГЗТ(+))МАХ коррелирует с клинической эффективностью и способствует увеличению показателей выживаемости пациентов профилактической группы ($p=0,0541$). При этом специфичность противоопухолевого иммунного ответа подтверждена методом ELISPOT.

Примечательно, что у 23% (13 из 56) пациентов высокого и очень высокого риска прогрессирования, которым проводилась профилактическая вакциноterapia дендритными клетками, в течение длительного периода времени остаются без признаков прогрессирования заболевания. У 11 из них зарегистрирован выраженный иммунный ответ на вакцину (РГЗТ(+))МАХ), а у 3 — аутоиммунная депигментация кожи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Boon T., Coulie P.G., van Den Eynde B.J. et al. Human T-cell responses against melanoma. *Ann. Rev. Immunol.* 2006, v. 24, p. 175-208.
2. Banchereau J., Steinman R.M. Dendritic cells and the control of immunity. *Nature*. 1998, v. 392 (6673), p. 245-252.
3. Fong L., Engleman E.G. Dendritic cells in cancer immunotherapy. *Ann. Rev. Immunol.* 2000, v. 18, p. 245-273.
4. Гантиевская Ю.А., Селявко В.В. Дендритные клетки: роль в системе иммунитета. *Иммунопатология, аллергология, инфектология*. 2001, № 4, с. 5-23.

5. Janeway C., Walport M.J., Travers P. *Immunobiology: The immune system in health and disease*. 6th ed. 2001, New York: Garland Science. 823.
6. Almand B., Resser J.R., Lindman B. et al. Clinical significance of defective dendritic cell differentiation in cancer. *Clin. Cancer Res.* 2000, v. 6 (5), p. 1755-1766.
7. Gabrilovich D.I., Corak J., Ciernik I.F. et al. Gabrilovich D.I. Decreased antigen presentation by dendritic cells in patients with breast cancer. *Clin. Cancer Res.* 1997, v. 3 (3), p. 483-490.
8. Nestle F.O., Alijagic S., Gilliet M. et al. Vaccination of melanoma patients with peptide- or tumor lysate-pulsed dendritic cells. *Nat. Med.* 1998, v. 4 (3), p. 328-332.
9. O'Rourke M.G., Johnson M., Lanagan C. et al. Durable complete clinical responses in a phase I/II trial using an autologous melanoma cell/dendritic cell vaccine. *Cancer Immunol. Immunother.* 2003, v. 52 (6), p. 387-395.
10. Guo H.B., Stoffel-Wagner B., Bierwirth T. et al. Clinical significance of serum S100 in metastatic malignant melanoma. *Eur. J. Cancer*. 1995, v. 31A (11), p. 1898-1902.
11. Jury C.S., Mcallister E.J., Mackie R.M. Rising levels of serum S100 protein precede other evidence of disease progression in patients with malignant melanoma. *Br. J. Dermatol.* 2000, v. 143 (2), p. 269-274.
12. Демидов Л.В., Харкевич Г.Ю. Меланома кожи: стадирование, диагностика и лечение. *Русский медицинский журнал*. 2003, № 11 (11), с. 658-665.
13. Dummer R., Hauschild A., Guggenheim M. et al. Melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 2010, v. 21 (suppl. 5), p. 194-197.
14. Marsden J.R., Newton-Bishop J.A., Burrows L. et al. Revised U.K. guidelines for the management of cutaneous melanoma 2010. *Br. J. Dermatol.* 2010, v. 163 (2), p. 238-256.
15. Kirkwood J.M., Manola J., Ibrahim J. et al. A pooled analysis of eastern cooperative oncology group and intergroup trials of adjuvant high-dose interferon for melanoma. *Clin. Cancer Res.* 2004, v. 10 (5), p. 1670-1677.
16. Чкадуа Г.З., Заботина Т.Н., Буркова А.А. Адаптирование методики культивирования дендритных клеток человека из моноцитов периферической крови для клинического применения. *Российский Биотерапевтический Журнал*. 2002, № 1 (3), с. 56-59.
17. Balch C.M., Soong S.J., Gershenwald J.E. et al. Prognostic factors analysis of 17,600 melanoma patients: validation of the American Joint Committee on Cancer melanoma staging system. *J. Clin. Oncol.* 2001, v. 19 (16), p. 3622-3634.
18. Homsy J., Kashani-Sabet M., Messina J.L. et al. Cutaneous melanoma: prognostic factors. *Cancer Control*. 2005, v. 12 (4), p. 223-229.
19. Sobin L.H., Gospodarowicz M.K., Wittekind C. et al. *TNM classification of malignant tumours*. 7th ed. 2010. Chichester, West Sussex, UK; Hoboken, NJ: Wiley-Blackwell. XX, 309.

Статья поступила 02.02.2015 г., принята к печати 03.03.2015 г.

Рекомендована к публикации Т.К. Харатишвили

DENDRITIC CELL VACCINE THERAPY OF CUTANEOUS MELANOMA AFTER THE RADICAL SURGERY

Petenko N.N., Mikhailova I.N., Chkadua G.Z., Demidov L.V., Barishnikov A.U.

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russian Federation

Key words: cutaneous melanoma, dendritic cells, vaccine, adjuvant treatment

Dendritic cell vaccine therapy induces activation of antitumor immune response, which in some cases can cause tumor regression even in advanced melanoma patients. Vaccine therapy after surgical treatment for prevention of tumor recurrence may be more effective. In this trial we present results for clinical and immunological effectiveness of dendritic vaccine therapy of stage III–IV cutaneous melanoma after surgical treatment.