

ВАКЦИНА НА ОСНОВЕ АУТОЛОГИЧНЫХ ДЕНДРИТНЫХ КЛЕТОК В ЛЕЧЕНИИ ХОНДРОСАРКОМ: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Ю.И. Комаров, А.И. Семенова, И.А. Балдуева, Т.Л. Нехаева, А.В. Новик, Д.Х. Латипова, С.А. Проценко

ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург

Ключевые слова: саркома мягких тканей, хондросаркома, иммунотерапия, вакцина, дендритные клетки

Саркомы мягких тканей — редкая группа высококачественных заболеваний, плохо отвечающих на химиотерапию. Представлен случай пациента 50 лет, страдающего хондросаркомой мягких тканей голени, у которого было выявлено прогрессирование заболевания после первой линии химиотерапии и начата терапия аутологичной дендритноклеточной вакциной. На фоне лечения вакциной на протяжении 19 мес у больного сохраняется стабилизация заболевания. Лечение продолжается.

Введение

Саркомы мягких тканей (СМТ) — редкая гетерогенная группа заболеваний, включающая в себя более 50 гистологических подтипов. Их суммарная доля среди всех злокачественных заболеваний составляет не более 1% [1, 2]. В качестве основных методов лечения применяются радикальные и циторедуктивные хирургические вмешательства, а также лекарственная терапия. Применение опухолеспецифической иммунотерапии ограничено на сегодняшний день относительно малым количеством исследований у этой категории больных.

Клинический случай

Пациент, мужчина 50 лет, считает себя больным с 2008 года, когда самостоятельно обнаружил опухолевое образование в мягких тканях правой голени. В марте 2009 года в связи с продолженным ростом образования выполнена его биопсия. При гистологическом исследовании биоптата верифицирован диагноз хондросаркомы. В апреле 2009 года проведена ампутация правой нижней конечности на уровне средней трети бедра. В 2010 году при контрольном обследовании выявлено прогрессирование заболевания в виде появления метастазов в обоих легких. В сентябре 2010 года выполнена билатеральная метастазэктомия и нормотермическая химиоперфузия левого легкого цисплатином 100 мг/м² в течение

30 мин. Через 2 мес после проведенного лечения отмечено увеличение количества метастазов в обоих легких. С ноября 2011 по январь 2012 года проведено 4 цикла химиотерапии по схеме MAID (ифосфамид, доксорубцин, дакарбазин). В мае 2012 года на фоне стабилизации заболевания проведена повторная метастазэктомия из правого легкого. В сентябре 2012 года при контрольном обследовании выявлено дальнейшее прогрессирование с увеличением количества и размеров метастазов в обоих легких. Больному было предложено принять участие в клиническом исследовании аутологичных дендритноклеточных вакцин (АДКВ), нагруженных аллогенным опухолевым лизатом, обогащенным раково-тестикулярными антигенами (РТА), у пациентов с СМТ (NCT01883518). В состав используемой в исследовании АДКВ входит более 35 различных РТА (семейства NY-ESO-1, MAGE, GAGE, VAGE, LAGE и др.).

С ноября 2012 года в рамках исследования начато внутрикожное паравертебральное введение АДКВ с интервалом в 21 день. В настоящее время пациент продолжает лечение, на фоне которого сохраняется стабилизация заболевания более 19 мес. За время лечения серьезных нежелательных явлений не отмечалось. Нежелательные явления 1–2-й степени отмечены до 4-го введения вакцины в виде лихорадки. В дальнейшем нежелательные явления не отмечались.

Обсуждение

Лечение диссеминированных форм СМТ является одной из нерешенных проблем современной клинической онкологии. В первой линии при-

Адрес для корреспонденции

Комаров Юрий Игоревич
E-mail: md.komarov@gmail.com

меняется монокимиотерапия доксорубицином, клиническая эффективность которого, по разным данным, составляет от 20 до 45% [3, 4]. Применение комбинированных режимов химиотерапии способствует увеличению частоты объективных эффектов, но не увеличивает общую выживаемость больных [5, 6], которая варьирует от 8,7 до 18 мес [7, 8]. При неэффективности 1-й линии терапии возможно применение других цитостатиков и их комбинаций (доцетаксел, гемцитабин и др.). Однако эффективность каждой последующей линии терапии снижается. Медиана времени до прогрессирования на фоне 2-й линии лекарственного лечения составляет от 2,9 до 3,5 мес [7].

В настоящее время у больных СМТ проводятся клинические исследования эффективности существующих таргетных препаратов, мишенью для которых являются IGF, mTOR, VEGFR, MET/ALK и CTLA-4, однако значимых результатов ни в одном исследовании не получено. Одновременно с этим продолжается поиск молекулярных мишеней и осуществляется синтез новых препаратов. Активно изучаются возможности иммунотерапии (вакцинотерапии) на основе дендритных клеток [9]. На сегодняшний день известно более 70 семейств РТА, экспрессирующихся в различных злокачественных опухолях и обладающих иммуногенностью [10, 11]. РТА могут быть использованы в качестве материала для изготовления АДКВ. В частности, активно изучаются вакцины, нагруженных ауто- или аллогенным опухолевым лизатом охарактеризованных, стабильных клеточных линий содержащим такие специфические РТА, как MAGE и NY-ESO-1.

Представленный случай терапии больного СМТ демонстрирует возможность применения АДКВ в случае неэффективности стандартных методов лечения. Терапевтический потенциал и отсутствие токсичности позволяют рекомендовать изучение АДКВ в качестве одного из перспективных вариантов иммунотерапии больных диссеминированной

хондросаркомой. Дальнейшее изучение молекулярно-генетических маркеров позволит индивидуализировать различные варианты иммунотерапии МСТ и, тем самым, повысить их эффективность.

ЛИТЕРАТУРА

1. Fletcher C., D.M., Bridge J.A., Hogendoorn P., Mertens F. WHO Classification of Tumours of Soft Tissue and Bone. 2013, v. 5, 4th Edition.
2. Jemal A., Siegel R., Ward E. et al. Cancer statistics, 2007. CA: A Cancer Journal for Clinicians. 2007, v. 57, No. 1, p. 43-66.
3. Bramwell V.H., Anderson D., Charette M.L. et al. Doxorubicin-based chemotherapy for the palliative treatment of adult patients with locally advanced or metastatic soft-tissue sarcoma: a meta-analysis and clinical practice guideline. *Sarcoma*. 2000, v. 4, p. 103-112.
4. Karavasilis V., Seddon B.M., Ashley S. et al. Significant clinical benefit of first-line palliative chemotherapy in advanced soft-tissue sarcoma: retrospective analysis and identification of prognostic factors in 488 patients. *Cancer*. 2008, v. 112, No. 7, p. 1585-1591.
5. Qiu M.Z., Xu F., Wang S.S. et al. Responses of 109 adult soft tissue sarcoma patients to chemotherapy. *Chinese Journal of Cancer*. 2007, v. 26, No. 12, p. 1344-1349.
6. Li E.X., Zhang Y.T., Shang J.T. et al. Effect of modified MAID regimen for patients with advanced soft tissue sarcoma. *Chinese Journal of Cancer*. 2006, v. 25, No. 8, p. 1048-1051.
7. Lee S.H., Chang M.H., Baek K.K. et al. High-dose ifosfamide as second- or third-line chemotherapy in refractory bone and soft tissue sarcoma patient. *Oncology*. 2011, v. 80, No. 3-4, p. 257-261.
8. Italiano A., Mir O., Cioffi A. et al. Advanced chondrosarcomas: role of chemotherapy and survival. *Annals of Oncology*. 2013, v. 24, No. 11, p. 2916-2922.
9. Нехаева Т.Л., Данилова А.Б., Балдуева И.А. Лабораторный мониторинг иммунологической эффективности вакцин на основе аутологичных дендритных клеток (ДК) у больных меланомой кожи. *Российский иммунологический журнал*. 2013, т. 7 (16), № 2-3, с. 345.
10. Otavia L.C., Chen Y.T. Cancer/testis (CT) antigens: Potential targets for immunotherapy. *Cancer Science*. 2009, v. 100, No. 11, p. 2014-2021.
11. Stevenson B.J., Iseli C., Panji S. et al. Rapid evolution of cancer/testis genes on the X chromosome. *BMC Genomics*. 2007, v. 8, p. 129-139.

Статья поступила 10.08.2014 г., принята к печати 13.10.2014 г.
Рекомендована к публикации Т.К. Харатишвили

THE USE OF AUTOLOGOUS DENDRITIC CELL VACCINE IN THE TREATMENT OF CHONDROSARCOMAS: A CLINICAL CASE

Komarov U.I., Semenova A.I., Baldueva I.A., Nekhaeva T.L., Novik A.V., Latipova D.H., Procenko S.A. N.N. Petrov Research Institute of oncology, St-Petersburg, Russia

Key words: soft tissue sarcoma, chondrosarcoma, immunotherapy, vaccine, dendritic cells

Soft tissue sarcomas belong to a rare group of highly malignant tumors that respond poorly to chemotherapy. A case of a 50-year-old male patient suffering from a tibial chondrosarcoma of the soft tissues is presented; the disease progression after first-line chemotherapy was revealed and treatment with autologous dendritic cell vaccine was initiated. During vaccine treatment for 19 months the patient's condition is stable. His treatment continues.