

Национальный институт рака, Киев

ПРИМЕНЕНИЕ ИММУНОТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ МЕТОДОВ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ РАКОМ ЛЕГКОГО



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

Адрес:

Храновская Наталья Николаевна
Совенко Владимир Михайлович
03022, Киев, ул. Ломоносова, 33/43
Национальный институт рака
Тел.: +38 (044) 259-01-86; +38 (044) 259-01-98;
факс: +38 (044) 259-02-73
E-mail: nkhranovska@ukr.net; vsovenko@ukr.net

Ключевые слова: рак легкого,
иммунотерапия, дендритные
клетки.

Неутешительные результаты лечения больных немелкоклеточным раком легкого диктуют необходимость активного поиска новых подходов и направлений терапевтического воздействия. Рак легкого занимает ведущие позиции по заболеваемости и смертности среди злокачественных опухолей человека. В мире активно изучают возможности применения комбинаций химиопрепаратов, лекарственных средств, ингибирующих различные ростовые рецепторы, таргетных препаратов, моноклональных антител и биотерапевтических агентов. Также огромные надежды возлагаются на исследование и развитие иммунотерапевтических методов, в частности применение противоопухолевых вакцин. Научно-исследовательским отделением опухолей органов грудной полости совместно с отделом экспериментальной онкологии и отделом медицинской физики и биоинженерии Национального института рака проведено рандомизированное исследование эффективности применения дендритноклеточной аутовакцины в послеоперационный период у больных немелкоклеточным раком легкого. Получены результаты, демонстрирующие высокую эффективность дендритноклеточной аутовакцины.

По данным Национального канцер-регистра Украины, заболеваемость раком легкого составляет 45 человек на 100 тыс. населения, смертность — 38,9 на 100 тыс. населения, смертность от рака легкого — 27% [4].

В мире ежегодно регистрируют более 1 млн больных раком легкого. Мужчины заболевают в 3–10 раз чаще женщин. В 2008 г. зафиксировано 12,7 млн случаев рака, первое место, по статистическим данным, среди мужчин занимал рак легкого [1–3].

Две основные формы рака данной локализации представляют собой мелкоклеточный рак (МРЛ) и немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ), 15–20% случаев приходится на МРЛ и 80–85% — на НМРЛ.

Хирургическое лечение является основным методом терапии больных НМРЛ. После оперативного вмешательства у пациентов с НМРЛ в I стадии 5-летняя выживаемость составляет от 65 до 90%, а медиана выживаемости — 8 лет.

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

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

Полихимиотерапию применяют в качестве неoadъювантной и адъювантной, однако целесообразность назначения ее как до, так и после операции до сих пор остается под вопросом. Исследователи из США D. Gilligan, M. Nicolson и соавторы в 2007 г. представили анализ результатов лечения 519 пациентов с НМРЛ с применением неoadъювантной полихимиотерапии. Пациенты с I стадией составили 61%, II — 31% и III — 7%. 75% больных получили 3 цикла химиотерапии, в результате у 31% пациентов зарегистрировано снижение стадии заболевания. Тем не менее не достигнуто достоверного повышения показателей общей выживаемости. Анализ последних данных систематического обзора по выживаемости 1507 пациентов с НМРЛ с включением вышеуказанных результатов показал улучшение 5-летней выживаемости на 5% при добавлении неoadъювантной полихимиотерапии [7].

Долгие годы продолжают дискуссии по поводу применения адъювантной полихимиотерапии у данной категории пациентов. И хотя многие исследования показали обнадеживающие результаты применения послеоперационной химиотерапии у пациентов со II стадией заболевания, данный вид лечения

не является стандартом, следовательно, поиски путей улучшения эффективности лечения активно продолжаются [8].

Исследователи из Великобритании S. Burdett и соавторы проанализировали результаты лечения 8147 пациентов с НМРЛ в 30 рандомизированных клинических исследованиях. Оценивали сравнительную эффективность только оперативного лечения и операции с адьювантной химиотерапией у пациентов с операбельными стадиями: I—IIA. Средний период наблюдения составил 5,3 года. Получены результаты улучшения 5-летней выживаемости на 4% — с 60 до 64% [9].

Французские исследователи J.-P. Le Pechoux, C. Tierney и соавторы предоставили результаты метаанализа 11 рандомизированных клинических исследований по лечению 2626 пациентов с НМРЛ во II—IIIA стадиях и сравнению эффективности химиолучевой терапии в адьювантном режиме и лучевой терапии послеоперационно. 12% пациентов со стадией IIIB, включенных в метаанализ, перенесли паллиативные операции. Средний период наблюдения составляет 6,3 года. Добавление химиотерапии послеоперационно повысило 5-летнюю выживаемость с 29 до 34%. Таким образом, результаты 41 рандомизированного клинического исследования по лечению более 10 тыс. пациентов с НМРЛ демонстрируют определенную пользу адьювантной химиотерапии [10].

В настоящее время нет стандартного метода, который мог бы быть рекомендован для лечения больных НМРЛ в послеоперационный период. При II стадии 5-летний срок наблюдения переживают 41% больных, при IIIA стадии, которую отмечают у 30—40% оперированных, 5-летняя выживаемость обычно не превышает 15%. 5-летняя выживаемость всей популяции пациентов с НМРЛ в разных странах составляет от 9 до 13% [11].

В последние десятилетия достигнуты некоторые успехи в лечении больных со злокачественными опухолями, в первую очередь, вследствие прогресса в лекарственной терапии. Кроме того, достижения молекулярной биологии, иммунологии, углубленное понимание механизмов прогрессирования опухоли и взаимоотношений иммунной системы и опухоли, а также развитие биотехнологий обусловили реальные перспективы улучшения результатов лечения больных раком с помощью методов иммунотерапии.

Одним из многообещающих направлений, с которым связаны перспективы существенного повышения эффективности лечения, является противоопухолевая вакциноterapia. Механизм действия противоопухолевых вакцин в общем сходен с таковым вакцин, применяемых для

профилактики или лечения инфекций, поскольку и в его основе лежит формирование или перенос специфического иммунного ответа на антиген [12—15].

Польские ученые J. Vansteenkiste, M. Zielinski и соавторы исследовали активность иммунопрепарата MAGE-A3 в лечении пациентов с НМРЛ в IB/II стадиях в качестве адьювантной терапии. Проведено многоцентровое двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование II фазы по изучению MAGE-A3. MAGE-A3 является рекомбинантным белком, продемонстрировавшим хорошую переносимость и улучшение показателей выживаемости при лечении метастатической меланомы. Исследованы 1089 образцов опухоли, из которых 363 показали экспрессию гена MAGE-A3. 182 пациента (122 — IB стадии, 60 — II стадии) из 59 центров 14 стран Европы, рандомизированы в течение 2 лет. Опухольассоциированный антиген (ОАА) MAGE-A3 выражается в 35% случаев в клетках НМРЛ и является плохим прогностическим фактором. Результаты исследований I и II фазы продемонстрировали возможность воздействия при помощи CD4 T-лимфоцитов на MAGE-A3-антиген.

В данном исследовании пациенты, перенесшие радикальное хирургическое лечение НМРЛ в IB или II стадии, рандомизированы в группы — в одной из которых послеоперационно внутримышечно был назначен MAGE-A3, в другой — плацебо. Пациенты получили 5 циклов иммунотерапии с интервалом 3 нед, затем еще 8 введений с интервалом 3 мес. За период наблюдения, равный 28 мес, — у 67 (37%) пациентов выявлены рецидивы. В группе с MAGE-A3 частота рецидивов была в среднем на 7% ниже. В целом, лечение хорошо переносилось. Окончательные результаты, предоставленные исследователями, продемонстрировали улучшение безрецидивной выживаемости в основной группе на 27% [16].

Канадские исследователи C. Butts, A. Maksymiuk и соавторы предоставили результаты многоцентрового рандомизированного исследования II фазы липосомальной вакцины BLP25 для активной специфической иммунотерапии при НМРЛ. Механизм действия вакцины базируется на воздействии на белок MUC1. Муцин 1 (MUC1) является трансмембранным белком, который экспрессируется на эпителиальных клетках. Функция MUC1 — неопределенная, считается, что в опухолевой ткани высокая экспрессия этого белка коррелирует со снижением частоты апоптоза, подавлением иммунитета, устойчивостью к химиотерапевтическому воздействию и плохим прогнозом. Гиперэкспрессия MUC1 в опухолях, по сравнению с нормальной тканью,

делает его потенциальной мишенью для вакцины BLP25. Доклинические исследования показали, что вакцина может вызывать антигенспецифические реакции T-клеточной пролиферации и секреции интерферона- γ [17—19].

171 пациент с НМРЛ в IIIB/IV стадиях после химиотерапии получал BLP25 либо симптоматическую терапию. Больные в группе с BLP25 получали однократно 300 мг/м² циклофосфида для снижения активности T-супрессоров, после чего начинали 8-недельный курс вакцинотерапии. 65 пациентов с IIIB стадией были под наблюдением в течение 3 лет. Медиана выживаемости составила 30,6 мес у вакцинированных пациентов в отличие от 13,3 мес у больных, получавших симптоматическую терапию. Таким образом, в группе с применением вакцины медиана выживаемости была выше на 17,3 мес. Продемонстрировано снижение уровня смертности в группе с BLP25 на 45%. Отмечены более скромные результаты при анализе выживаемости пациентов с НМРЛ в IV стадии. Средний период наблюдения всех пациентов — 53 мес [20—23].

Учеными из США G. Giaccone, C. Debruyne проведено исследование по изучению эффективности препарата BEC2-антиидиотипических антител, сходных по структуре с антигенами GD3 и применяемых совместно с вакциной БЦЖ (BCG — Bacillus Calmette—Guérin) [24].

GD3 является ганглиозидным антигеном клеточной поверхности. Ганглиозиды участвуют в межклеточном распознавании, адгезии клеточной матрицы и дифференцировке клеток. Препарат BEC2 является антиидиотипическими антителами, которые имитируют GD3. Эффективность BEC2 оценена у больных МРЛ. Вакцину БЦЖ вводили в качестве адьюванта для оптимизации иммунологического ответа. Результаты небольшого пилотного исследования, в котором пациенты с МРЛ достигли длительной ремиссии после вакцинации, послужили толчком к проведению крупного международного исследования III фазы, в которое было вовлечено 515 пациентов с локализованными формами МРЛ после химиолучевой терапии. Токсичность была минимальной, но, к сожалению, улучшения безрецидивной выживаемости не отмечено. Выживаемость пациентов, у которых с помощью лабораторных методов выявлен выраженный гуморальный ответ, была выше, однако разница не была статистически достоверной.

GD3 выявляют в клетках МРЛ (не характерен для клеток НМРЛ) примерно в 2/3 случаев. Ученые не определяли экспрессию данного антигена у пациентов в рамках этого исследования, возможно, это и не позволило добиться статистически достоверного повышения выживаемости.

мости. Высказывается предположение, что пациенты с выраженной экспрессией GD3 в ткани опухоли могли бы получить большую выгоду от применения вакцины [24].

Е. Neninger и соавторы изучали антиидиотипическую вакцину 1E10, которая имитирует по своей структуре Neu-гликозилированные ганглиозиды NeuGc-GM3. NeuGc-GM3 является ганглиозидом, ацетилированным сиаловой кислотой, который определяется почти исключительно в трансформированных клетках, что делает 1E10 (NeuGc-GM3) потенциально терапевтически важным таргетным препаратом. Антиидиотипические антитела к 1E10 исследованы в доклинических моделях, продемонстрировали противоопухолевую активность. II фазу клинических испытаний 1E10 проводили с участием пациентов с МРЛ в IIIВ/IV стадиях/НМРЛ в IV стадии. Внутривенные инъекции вводили 1 раз в 2 нед, всего 6 раз, а затем ежемесячно. В предварительном докладе о выживаемости 38 больных при среднем сроке наблюдения 19 мес медиана выживаемости в группе с вакциной составила 12,94 мес по сравнению с 6 мес в контрольной группе. Однако окончательные результаты еще не представлены. Сообщается о планировании исследования III фазы вакцины 1E10 у пациентов с распространенным НМРЛ [25, 26].

G. Leichman и соавторы исследовали Toll-подобный рецептор (TLR)9 и препарат PF-3512676. TLR представляют собой группу рецепторов, которые регулируют реакции антигенспецифического иммунитета. TLR9 экспрессируется на поверхности В- и Т-лимфоцитов, плазмодитов и дендритных клеток (ДК). Активация TLR9 может уменьшить выраженность иммунологической толерантности и улучшить распознавание опухолевого антигена, что приводит к гибели клеток. Активность агониста TLR9 — PF-3512676 — оценена в лечении злокачественных новообразований, в том числе НМРЛ. Рандомизированное исследование II фазы по изучению PF-3512676 у 112 пациентов с НМРЛ в IIIВ/IV стадиях заключалось в проведении полихимиотерапии по схеме карбоплатин + паклитаксел с последующей подкожной вакцинацией препаратом PF-3512676 на 8-й и 15-й день. Демонстрирована тенденция к улучшению выживаемости в группе больных, получавших вакцину.

После этого инициирована III фаза испытаний PF-3512676 также у пациентов с НМРЛ в IIIВ/IV стадиях. После предварительного анализа независимого комитета по мониторингу данных испытания были прекращены в связи с тем, что не было отмечено достоверной выгоды в плане выживаемости пациентов при применении PF-3512676 в срав-

нении со стандартной полихимиотерапией: цисплатин в комбинации с таксанами/гемицитабином/винорельбином [27–29].

Также определенный интерес вызывает возможность применения вакцин из цельных опухолевых клеток. Преимущество вакцины из цельных опухолевых клеток состоит в представлении иммунной системе полного набора опухолевых антигенов, как известных, так и неизвестных. Активность аутологичных и аллогенных опухолевых вакцин оценена у пациентов с НМРЛ. Создание аутологичных вакцин имеет определенные ограничения и технические проблемы, так как антиген необходимо получать из ткани каждого конкретного пациента, что не всегда осуществимо, обычно в связи с неоперабельностью больного. Аллогенные вакцины, использующие клеточные линии рака легкого, не имеют таких материально-технических трудностей, хотя этих опухолевых антигенов может быть и не всегда достаточно для специфического иммунного ответа. Для оптимальной стимуляции иммунной системы разработаны вакцины на основе генетически модифицированных клеток опухоли, которые вызывают выброс цитокинов и иммуносупрессивных белков. К такому типу вакцин относятся: гранулоцит-макрофаг колониеммулирующий фактор (GM-CSF), иммунизированный раковыми клетками (Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor-Transduced Allogeneic Cancer Cellular Immunotherapy; GVAX), и belagenpumatumucel-L [30].

J. Nemunaitis и соавторы сообщают о I и II фазе исследований GM-CSF-вакцины (GVAX). В I фазе вакцина применена у 37 пациентов с НМРЛ. Вакцинация GVAX хорошо переносилась, зарегистрированы ремиссии длительностью более чем 40 мес. Во II фазе исследований GVAX была применена у 43 пациентов с НМРЛ (33 пациента с рецидивами заболевания) [31, 32]. GVAX вводили каждые 2 нед, всего от 3 до 6 прививок. Профиль токсичности был удовлетворительным, у 3 пациентов с НМРЛ в IV стадии достигнута длительная ремиссия, в 2 случаях длившаяся почти 5 лет. Следует отметить, что в данном исследовании попытка лечения GVAX предпринята у 83 пациентов с НМРЛ, однако в связи с техническими трудностями только 43 больных получили вакцинацию. В 16 случаях вакцина не могла быть изготовлена из-за недостаточного объема ткани опухоли, особенно когда в качестве источника опухолевых клеток была использована плевральная жидкость. Кроме того, срок изготовления вакцины составляет 49 дней, что не всегда приемлемо у пациентов с распространенными формами заболевания.

Интересным является сообщение R. Salgia и соавторов о 3 из 4 пациентов с бронхоальвеолярным раком, достигших длительной ремиссии. Предполагается, что бронхоальвеолярный рак может иметь вирусное происхождение, и в этой связи иммунотерапия может быть особенно перспективна для этого гистологического подтипа НМРЛ. В настоящее время GVAX оценивают во II фазе испытаний у пациентов с IIIВ/IV стадиями бронхоальвеолярного рака с целью исследовать этот вопрос [33].

Антисмысловая генно-модифицированная аллогенная опухолевая клеточная вакцина трансформирующего фактора роста-β2 (Transforming Growth Factor β2 Antisense Gene-Modified Allogeneic Tumor Cell Vaccine) belagenpumatumucel-L разработана из аллогенных клеточных линий НМРЛ, генетически модифицированных, способных выделять антисмысловые олигонуклеотиды к трансформирующему фактору роста-β2 (TGF-β2). TGF-β2 является иммуносупрессором, подавляющим активность естественных клеток-киллеров, активированных клеток-киллеров и ДК. TGF-β2 определен как один из неблагоприятных прогностических факторов НМРЛ. Доклинические исследования показали, что ингибирование TGF-β2 повышает иммуногенность опухолевых вакцин. В отличие от GVAX, при изготовлении belagenpumatumucel-L используют линию аллогенных опухолевых клеток, и не существует никаких требований относительно получения опухолевой ткани каждого конкретного пациента. Также не требуется долгого времени для приготовления вакцины.

Проведено рандомизированное испытание II фазы с участием 75 больных НМРЛ во II–IV стадии после завершения стандартной химиотерапии. Токсичность была незначительной. Получено 16% ответов на введение вакцины. Пациенты, которые получали вакцину в низких дозах, уступали по показателям выживаемости другой группе с применением более высоких доз. Медиана выживаемости пациентов, получавших 25 и 50 млн клеток на инъекцию, составляла 581 день, по сравнению с 252 днями для пациентов, получающих 12,5 млн клеток на инъекцию. Биологические маркеры стимуляции иммунной системы, в том числе продукция мононуклеарами цитокинов и развитие иммунного ответа на вакцину, коррелирует с лучшими результатами выживаемости, хотя статистически и недостоверно. Belagenpumatumucel-L в настоящее время проходит III фазу клинических испытаний [34].

Помимо вышеперечисленных препаратов в настоящее время уже зарегистрирован ряд таргетных препаратов,

продемонстрировавших свою эффективность в лечении НМРЛ: бевацизумаб, цетуксимаб, эрлотиниб, gefитиниб.

В течение последних двух десятилетий большой интерес вызывает возможность включения в состав противоопухолевых вакцин антигенпредставляющих ДК. Исследования по изучению свойств ДК ознаменовались раскрытием ряда молекулярных механизмов, определяющих формирование, распознавание, процессинг и антигенную презентацию при развитии противоопухолевого иммунного ответа [35]. Результаты, полученные в этих исследованиях, поставили ДК на одно из центральных мест в иммунологии. Существенное значение при этом имело открытие В. Venzon, J. Dausset и G.D. Snell молекул главного комплекса гистосовместимости — Major histocompatibility complex — МНС, или, применимо к человеку, системы Human leucocyte antigen — HLA (Нобелевская премия, 1980 г.). Это открытие послужило мощным толчком для разработки методов формирования специфического иммунного ответа против ОАА на основе использования ДК. Уникальные особенности биологии ДК и возможности регуляции их активности при презентации ОАА Т-лимфоцитам и индукции специфической активации цитотоксических лимфоцитов стало основой развития экспериментальных и клинических подходов к созданию противоопухолевых ДК-вакцин [36].

Исходя из вышеизложенного, можно сделать вывод об определяющей роли ДК в противоопухолевом иммунитете, поскольку они обладают способностью активировать все клетки, относящиеся к основным эффекторам противоопухолевого иммунитета, — как CD8⁺ Т-клетки, Тх1, так и естественные клетки-киллеры и естественные киллеры Т-клеток, — индуцируют как первичный, так и вторичный иммунный ответ, развитие иммунологической памяти и, таким образом, являются важным связующим звеном между естественным и адаптивным иммунитетом [37].

С 1996 г. до настоящего времени клинические испытания ДК-вакцин были предприняты при раке различных локализаций: раке почки и мочевого пузыря, печени, колоректальном раке, раке яичника, медуллярном раке щитовидной железы, меланоме, опухолях головного мозга, при миеломной болезни и неходжкинской лимфоме, остром миелоидном лейкозе, нейробластоме, эмбриональной и альвеолярной рабдомиосаркоме, саркоме Юинга, синовиальной саркоме, медуллобластоме у детей [38–42].

Исследование эффективности и безопасности применения ДК-аутовакцины проведено нами в Национальном институте рака при участии отдела экспери-

ментальной онкологии, научно-исследовательского отделения опухолей органов грудной полости и отдела медицинской физики и биоинженерии.

Последним была разработана уникальная биоинженерная технология механохимической гетерогенизации опухолевых клеток, предусматривающая обработку лиофилизированных опухолевых клеток с помощью микровибромельницы MMVE-0,005 («Гефест», Россия). Воздействие такими опухолевыми клетками при изготовлении ДК-вакцины сопровождается усилением ингибирующего влияния на опухолевый рост и процесс метастазирования [43].

В исследование включены 120 больных в возрасте 61,4±3 года с гистологически верифицированным диагнозом НМРЛ ПБ–ПА стадии. Больным проведено оперативное лечение в объеме лобэктомии или пневмонэктомии. 41% пациентов не позднее чем за 28 дней до начала иммунотерапии в неoadъювантном режиме получали полихимиотерапию по схемам на основе препаратов платины. Путем рандомизации больных распределено на 2 группы — основную и контрольную. Через 14 сут после оперативного вмешательства больным основной группы была проведена ДК-вакциноterapia. Курс вакциноterapia составлял 5 инъекций с интервалом 30 сут. Пациенты получали 2–3 курса вакциноterapia, от 10 до 15 внутривенных инъекций ДК-аутовакцины. Интервал между курсами составлял до 6 мес. В среднем за 1 инъекцию вводили 4,62±0,37×10⁶ ДК, нагруженных опухолевыми клетками, полученными в результате механохимической гетерогенизации.

ДК получали из моноцитов периферической крови больных путем их инкубации и стимуляции созревания в течение 8 сут. Контроль качества ДК включал оценку их фенотипических характеристик. Уровень одновременной экспрессии CD86 и HLA-DR-антигенов на ДК составлял не менее 65%, CD83 — не менее 50%. Количество жизнеспособных клеток составляло не менее 95%, примесь лимфоцитов — не более 20%.

Данные клинической эффективности ДК-вакциноterapia на основе анализа выживаемости 120 больных НМРЛ в течение 5-летнего периода следующие: безрецидивная выживаемость составляет 25 мес в группе с применением аутовакцины и 6 мес в группе только хирургического лечения (p=0,02). В течение 2-летнего периода признаки прогрессирования заболевания отмечены у 10% пациентов после применения аутовакцины и у 25% больных в группе только хирургического лечения.

5-летняя выживаемость вакцинированных больных составила 19,2% в отличие от 13,6% получивших только

хирургическое лечение (p=0,0096). Как показали результаты наблюдения, введение ДК-аутовакцины не сопровождалось развитием каких-либо существенных побочных или токсических реакций.

Таким образом, данный иммунотерапевтический подход демонстрирует эффективность в лечении больных НМРЛ. Результаты 1–5-летней выживаемости пациентов с НМРЛ, получивших в послеоперационный период ДК-аутовакцину, показали перспективность применения ДК-аутовакцины для улучшения результатов лечения больных НМРЛ с минимумом побочных эффектов.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Jemal A., Siegel R., Xu J., Ward E. (2010) Cancer statistics, 2010. *CA Cancer J. Clin.*, 60: 277–300.
2. Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. SEER Stat Database: Incidence-SEER 9 Regs Public Use, Nov. 2009 Sub (1973–2007)-Linked to County Attributes-Total US, 1969–2007 Counties. Bethesda, MD: National Cancer Institute, Division of Cancer Control and Population Sciences, Surveillance Research Program, Cancer Statistics Branch; 2010. Released April 2010 based on the November 2009 submission.
3. Karim-Kos H.E., de Vries E., Soerjomataram I. et al. (2008) Recent trends of cancer in Europe: a combined approach of incidence, survival and mortality for 17 cancer sites since the 1990s. *Eur. J. Cancer*, 44: 1345–1389.
4. Федоренко З.П., Гайсенко А.В., Гулак Л.О. и др. (2012) /Под ред. И.Б. Щепотина. Рак в Україні, 2010–2011. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби. *Бюл. Нац. канцер-реєстру*, 13: 116.
5. Altekruse S.F., Kosary C.L., Krapcho M. et al. (eds.) (2010) Surveillance, Epidemiology, and End Results Cancer Statistics Review, 1975–2007. Bethesda, MD: J. National Cancer Institute.
6. Williams D.E., Pairolero P.C., Davis C.S. et al. (2011) Survival of patients surgically treated for stage II lung cancer. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 82(1): 70–76.
7. Gilligan D., Nicolson M., Smith I. et al. (2007) Preoperative chemotherapy in patients with resectable non-small cell lung cancer: results of the MRC LU22/VALT 2/EORTC 08012 multicentre randomised trial and update of systematic review. *The Lancet*, 369(9577): 1929–37.
8. Давыдов М.И., Полоцкий Б.Е. (2003) Современные принципы выбора лечебной тактики и возможности хирургического лечения немелкоклеточного рака легкого. Новое в терапии рака легкого. РОНЦ им. Блохина ПАМН, Москва: 41–42.
9. Burdett S., Arriagada R., Stewart L. et al. (2007) Chemotherapy (CT) in addition to surgery or surgery plus radiotherapy (RT) in non-small cell lung cancer (NSCLC): Two meta-analyses using individual patient data (IPD) from randomized controlled trials (RCTs). *Meta-analysis Group, MRC Clinical Trials Unit, London. J. Thorac. Oncol.*, 2(8): 4.
10. Le Pechoux J.-P., Tierney C. et al. (2010) Radiation Oncology Department, Institut Gustave Roussy, Villejuif, France. *Meta-analysis Unit, Institut Gustave Roussy, Villejuif, France. J. Thorac. Oncol.*, 2(8): 4.
11. Siegel R., Ward E., Brawley O., Jemal A. (2011) Cancer statistics, 2011: the impact of eliminating socioeconomic and racial disparities on premature cancer deaths. *Cancer J. Clin.*, 61(4): 212–236.
12. Rosenberg S.A. (2004) Development of effective immunotherapy for the treatment of patients with cancer. *J. Am. Coll. Surg.*, 198: 685–696.
13. Hoos A., Parmiani G., Hege K. et al. (2007) A clinical development paradigm for cancer vaccines and related biologics. *J. Immunother.*, 30: 1–15.
14. Morse M.A., Clay T.M., Lyster H.K. (2004) *Handbook of Cancer Vaccines*. Totowa, NJ: Humana Press Inc.
15. Pashine A., Valiante N.M., Ulmer J.B. (2005) Targeting the innate immune response with improved vaccine adjuvants. *Nat. Med.*, 11: S63–S68.
16. Vansteenkiste J., Zielinski M., Linder A. et al. (2007) Final results of a multi-center, double-blind, randomized, placebo-controlled phase II study to assess the efficacy of MAGE-A3 immunotherapeutic as adjuvant therapy in stage IB/II non-small cell lung cancer (NSCLC). *J. Clin. Oncol.*, 25: 18S; abs. 7554.
17. Butts C., Murray N., Maksymiuk A. et al. (2005) Randomized phase IIB trial of BLP25 liposome vaccine in stage IIB and IV non-small-cell lung cancer. *J. Clin. Oncol.*, 23: 6674–6681.

18. Butts C.M., Maksymiuk A., Goss G. et al. (2007) A multicentre phase IIB randomized controlled study of BLP25 liposome vaccine (L-BLP25 or Stimuvax) for active specific immunotherapy of non-small cell lung cancer (NSCLC): updated survival analysis. *J. Thorac. Oncol.*, S2: B1–01.
19. Vlad A.M., Kettel J.C., Alajez N.M. et al. (2004) MUC1 immunobiology: from discovery to clinical applications. *Adv. Immunol.*, 82: 249–293.
20. Karsten U., von Mensdorff-Pouilly S., Goletz S. (2005) What makes MUC1 a tumor antigen? *Tumour Biol.*, 26: 217–220.
21. Rahn J.J., Chow J.W., Horne G.J. et al. (2005) MUC1 mediates transendothelial migration *in vitro* by ligating endothelial cell ICAM-1. *Clin. Exp. Metastasis*, 22: 475–483.
22. Yin L., Li Y., Ren J. et al. (2003) Human MUC1 carcinoma antigen regulates intracellular oxidant levels and the apoptotic response to oxidative stress. *J. Biol. Chem.*, 278: 35458–35464.
23. North S., Butts C. (2005) Vaccination with BLP25 liposome vaccine to treat non-small cell lung and prostate cancers. *Expert. Rev. Vaccines*, 4: 249–257.
24. Giaccone G., Debruyne C., Filip E. et al. (2005) Phase III study of adjuvant vaccination with Bec2/bacille Calmette-Guerin in responding patients with limited-disease small-cell lung cancer (European Organisation for Research and Treatment of Cancer 08971–08971B; Silva Study). *J. Clin. Oncol.*, 23: 6854–6864.
25. Neningen E., Diaz R.M., de la Torre A. et al. (2007) Active immunotherapy with 1E10 anti-idiotypic vaccine in patients with small cell lung cancer: report of a phase I trial. *Cancer Biol. Ther.*, 6: 145–150.
26. Marciac A.E. (2006) Compassionate study use of 1E10/Aluminium anti-idiotypic vaccine in patients with advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): preliminary report. *Ann. Oncol.*, 17: S9; abs. 414P.
27. Leichman G., Gravenor D., Woytowicz D. et al. (2005) CPG 7909, a TLR9 agonist, added to first line taxane/platinum for advanced non-small cell lung cancer, a randomized, controlled phase II study. *J. Clin. Oncol.*, 23: 16S; abs. 7039.
28. Reuters. Pfizer discontinues clinical trials for PF-3512676 combined with cytotoxic chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer (Reuters Web site). Available at: <http://www.reuters.com/article/inPlayBriefing/idUSIN20070620135049PFE20070620>. Accessed September 20, 2007.
29. Chen K., Huang J., Gong W. et al. (2007) Toll-like receptors in inflammation, infection and cancer. *Int. Immunopharmacol.*, 7: 1271–1285.
30. Nemunaitis J., Sterman D., Jablons D. et al. (2004) Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor gene-modified autologous tumor vaccines in non-small-cell lung cancer. *J. Natl. Cancer Inst.*, 96: 326–331.
31. Nemunaitis J., Jahan T., Ross H. et al. (2006) Phase 1/2 trial of autologous tumor mixed with an allogeneic GVAX vaccine in advanced-stage non-small-cell lung cancer. *Cancer Gene Ther.*, 13: 555–562.
32. Nemunaitis J., Dillman R.O., Schwarzenberger P.O. et al. (2006) Phase II study of belagenpumatucel-L, a transforming growth factor beta-2 antisense gene-modified allogeneic tumor cell vaccine in non-small-cell lung cancer. *J. Clin. Oncol.*, 24: 4721–4730.
33. Salgia R., Lynch T., Skarin A. et al. (2003) Vaccination with irradiated autologous tumor cells engineered to secrete granulocyte-macrophage colony-stimulating factor augments antitumor immunity in some patients with metastatic non-small-cell lung carcinoma. *J. Clin. Oncol.*, 21: 624–630.
34. Kong F., Jirtle R.L., Huang D.H. et al. (1999) Plasma transforming growth factor-beta1 level before radiotherapy correlates with long term outcome of patients with lung carcinoma. *Cancer*, 86: 1712–1719.
35. Rosenberg S.A. (2004) Development of effective immunotherapy for the treatment of patients with cancer. *J. Am. Coll. Surg.*, 198: 685–696.
36. Ribas A., Butterfield L.H., Glaspy J.A. et al. (2003) Current developments in cancer vaccines and cellular immunotherapy. *J. Clin. Oncol.*, 21: 2415–2432.
37. Гриневич Ю.А., Храновская Н.Н., Бендюг Г.Д. и др. (2005) Эффективность повышения противоопухолевой резистентности организма под влиянием вакцины на основе дендритных клеток в зависимости от способа ее введения. *Доповіді Національної академії наук України*, 10: 159–165.
38. Caruso D.A., Orme L.M., Neale A.M. et al. (2004) Results of a phase I study utilizing monocyte-derived dendritic cells pulsed with tumor RNA in children and young adults with brain cancer. *Neuro-oncol.*, 6(3): 236–246.
39. Cranmer L.D., Trevor K.T., Hersh E.M. (2004) Clinical applications of dendritic cell vaccination in the treatment of cancer. *SB*, 53: 275–306.
40. Escudier B., Dorval T., Chaput N. et al. (2005) Vaccination of metastatic melanoma patients with autologous dendritic cell (DC) derived-exosomes: results of the first phase I clinical trial. *J. Translational. Medicine*, 3: 10–22.
41. Stift A., Sachet M., Yagubian R. et al. (2004) Dendritic cell vaccination in medullary thyroid carcinoma. *Clin. Cancer. Research.*, 10: 2944–2953.
42. Thomas-Kaskel A.K., Waller C.F., Schultze-Seemann W., Veelken H. (2007) Immunotherapy with dendritic cells for prostate cancer. *Int. J. Cancer*, 121(3): 467–473.
43. Орел В.Э., Гриневич Ю.А., Дзятковская Н.Н. и др. (2007) Биотехнология получения опухолеспецифического антигена на основе механохимически радиационно-гетерогенизированных опухолевых клеток. *Специфічна імунотерапія в онкології*: 67–80.

Застосування імунотерапевтичних методів у лікуванні хворих на рак легені

A.V. Ganul, V.M. Sovenko, M.M. Khranovskaya, V.E. Orel, O.V. Skachkova

Національний інститут раку, Київ

Резюме. Невтішні результати лікування хворих на недрібноклітинний рак легені диктують необхідність активного пошуку нових підходів і напрямків терапевтичного впливу. Рак легені займає провідні позиції за захворюваністю й смертністю серед злоякісних пухлин людини. У світі активно вивчають можливість застосування комбінацій хіміопрепаратів, лікарських засобів, які інгібують різні ростові рецептори, таргетних препаратів, моноклональних антитіл і біотерапевтичних агентів. Також величезні надії покладаються на дослідження і розвиток імунотерапевтичних методів, зокрема застосування протипухлинних вакцин. Науково-дослідним відділенням пухлин органів грудної порожнини спільно з відділом експериментальної онкології та відділом медичної фізики та біоінженерії Національного інституту раку проведено рандомізоване дослідження ефективності застосування дендритноклітинної аутовакцини в післяопераційний період у хворих на недрібноклітинний рак легені. Отримано результати, які демонструють високу ефективність дендритноклітинної аутовакцини.

Ключові слова: рак легені, імунотерапія, дендритні клітини.

Prospects of using immunotherapeutic approach in treatment of non-small-cell lung cancer patients

A.V. Ganul, N.N. Khranovskaya, V.M. Sovenko, V.E. Orel, O.V. Skachkova

National Cancer Institute, Kyiv

Summary. In thoracic department of the National Cancer Institute studied the effectiveness of dendritic cell autovaccine in the postoperative period in non-small-cell lung cancer. The disappointing results of treatment of non-small cell lung cancer dictate the need to actively search for new approaches and areas of therapeutic intervention. Lung cancer is the leading positions on the incidence and mortality of malignant human tumors. In the world actively exploring opportunities using of combinations of chemotherapy, drugs inhibitors growth receptors, target agents, monoclonal antibodies, and biotherapeutic agents. Also great hopes are pinned on the research and development of immunotherapeutic methods, including the use of anti-cancer vaccines. The National Cancer Institute — thoracic department, together with the department of experimental oncology and department of medical physics and bioengineering, a randomized study of the efficacy of dendritic-cells autovaccine in the postoperative period in non-small cell lung cancer patients was investigated. The results obtained demonstrate the high efficiency dendritic-cells autovaccine.

Key words: lung cancer, immunotherapy, dendritic cells.