

Клеточные технологии как платформа для персонализированной терапии: глобальные вызовы в онкологии

М.Ю. Рыков^{1,2}, Г.Л. Менткевич¹, И.С. Долгополов¹

¹ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России, Тверь, Россия;

²ФГБНУ ВО «Национальный научно-исследовательский институт общественного здоровья имени Н.А. Семашко», Москва, Россия

Cell technologies as a platform for personalized therapy: global challenges in oncology

M.Yu. Rykov^{1,2}, G.L. Mentkevich¹, I.S. Dolgoplov¹

¹Tver State Medical University, Tver, Russia;

²N.A. Semashko National Research Institute of Public Health, Moscow, Russia

Заболеваемость различными видами онкологических заболеваний неуклонно увеличивается. Необходимо правильно анализировать и интерпретировать статистические данные, учитывая, что качество медицинской помощи на всех ее этапах характеризуется не уровнем заболеваемости, а показателем смертности. В ведущих центрах Российской Федерации у пациентов могут быть применены практически все методы терапии. При этом одним из лимитирующих факторов повышения выживаемости остается выявляемость заболеваний преимущественно на поздних стадиях, что диктует необходимость повышения онкологической настороженности и повсеместного внедрения в практику здравоохранения скрининговой ранней диагностики. Разработка большого числа новых таргетных препаратов привела к тому, что лишь немногие показали эффективность в терапии только определенных видов опухолей. Развитие трансплантации костного мозга способствовало развитию других направлений в медицине, доказавших, что гемопоэтическая стволовая клетка — платформа для персонализированной терапии многих заболеваний. В статье описаны проблемы внедрения клеточной терапии в лечение пациентов с онкологическими заболеваниями.

Ключевые слова: дети, онкология, детская онкология, клеточные технологии, трансплантация костного мозга, гемопоэтическая стволовая клетка, дендритные вакцины.

Для цитирования: Рыков М.Ю., Менткевич Г.Л., Долгополов И.С. Клеточные технологии как платформа для персонализированной терапии: глобальные вызовы в онкологии. Рос вестн перинатол и педиатр 2022; 67:(3): 5–10. DOI: 10.21508/1027-4065-2022-67-3-5-10

The incidence of various types of cancer is steadily increasing. It is necessary to correctly analyze and interpret statistical data, given that the quality of medical care at all its stages is characterized not by the level of morbidity, but by the mortality rate. The leading centers of the Russian Federation can apply almost all the therapy methods to treat patients. At the same time, one of the limiting factors for increasing the survival rate is the detection of diseases mainly at the late stages, which dictates the need to increase oncological alertness and the widespread introduction of early screening diagnostics into healthcare practice. The development of many new targeted drugs has led to the fact that only a few have been shown to be effective in the treatment of only certain types of tumors. The development of bone marrow transplantation contributed to the development of other directions in medicine, which proved that the hematopoietic stem cell is a platform for personalized therapy for many diseases. The article describes the problems of cell therapy implementation in the treatment of cancer patients.

Key words: Children, oncology, pediatric oncology, cell technologies, bone marrow transplantation, hematopoietic stem cell, dendritic vaccines.

For citation: Rykov M.Yu., Mentkevich G.L., Dolgoplov I.S. Cell technologies as a platform for personalized therapy: global challenges in oncology. Ros Vestn Perinatol i Pediatr 2022; 67:(3): 5–10 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2022-67-3-5-10

Заболеваемость различными видами онкологических заболеваний неуклонно увеличивается и достигает своего максимума к 60–80 годам. При этом для различных возрастных групп харак-

терно преобладание тех или иных видов опухолей. Например, до 3 лет — гемобластозы, нейробластомы, гепатобластомы, в возрасте 12–18 лет преобладают костные саркомы, у взрослых — различные виды рака, т.е. эпителиальные опухоли [1, 2]. Поэтому закономерно, что во всех странах, где имеется увеличение продолжительности жизни населения, фиксируется все большее число случаев рака, измеряемое в абсолютных цифрах [1].

Неправильно подаваемая и публикуемая в СМИ информация об увеличении абсолютного числа выявленных случаев рака без учета возрастных групп способствует повышению тревожности населения, развитию канцерофобии в обществе, нередко подталкивает к принятию не до конца взвешенных, популистских мер. Важно правильно анализировать и интерпретировать статистические данные,

© Коллектив авторов, 2022

Адрес для корреспонденции: Рыков Максим Юрьевич — д.м.н., доц., заведующий кафедрой онкологии ФДПО, советник при ректоре по научной работе Тверского государственного медицинского университета, науч. сотр. Национального научно-исследовательского института общественного здоровья имени Н.А. Семашко, ORCID: 0000-0002-8398-7001 e-mail: wordex2006@rambler.ru

Менткевич Георгий Людомирович — д.м.н., проф. кафедры онкологии Тверского государственного медицинского университета, Долгополов Игорь Станиславович — д.м.н., зав. кафедрой педиатрии педиатрического факультета Тверского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0001-9777-1220 170100 Тверь, ул. Советская, д. 4

приводя стандартизованные по возрасту показатели, а не общее число случаев рака в год в стране [1]. Ведь увеличение общего числа заболевших раком в отсутствие роста заболеваемости среди детей и молодых взрослых свидетельствует, что все больше граждан нашей страны стали жить дольше, переживать рубеж 65–70 лет и доживать до развития злокачественных новообразований, а не о том, что система охраны здоровья граждан работает неэффективно [3, 4]. Ведущую роль в правильной подаче данных должны играть профессиональное медицинское сообщество и организаторы здравоохранения.

Качество медицинской помощи на всех ее этапах характеризуется не заболеваемостью, а смертностью, которая в нашей стране остается высокой. Смертность несколько ниже у детей. К сожалению, некоторая тенденция к снижению этого показателя в отчетах последних лет связана не с реальными успехами в диагностике, профилактике и лечении рака, а с манипуляциями со статистическими данными [1].

Следует отметить, что, несмотря на то, что злокачественные заболевания встречаются у людей всех возрастов, целесообразно рассмотреть эту проблему в разных возрастных группах.

Детская онкология. С эмоциональной точки зрения, детская онкология — одна из наиболее пронзительных областей педиатрии. Вместе с тем в ней отмечены наибольшие успехи. При использовании современных подходов и технологий можно излечивать более 80% пациентов. При этом большинство излеченных имеют высокий уровень жизни, активно учатся, образуют семьи [5, 6]. Экономический расчет показывает, что эта сфера медицины, как это не кощунственно звучит, является прибыльной для общества и государства.

Успехи, достигнутые в лечении детей за последние 20 лет, основываются на мультидисциплинарном подходе, опыте международного сотрудничества, внедрении наиболее прогрессивных технологий в алгоритмы обследования и лечения пациентов. В отличие от пациентов из других возрастных групп большинство детей в экономически развитых странах лечатся по разработанным протоколам, что существенно улучшает результаты терапии [1, 7]. В ведущих центрах Российской Федерации у пациентов могут быть использованы практически все методы терапии: современная химиотерапия, высокотехнологичные операции, прецизионная лучевая терапия (со снижением системной лучевой нагрузки), трансплантация стволовых клеток, иммунотерапия, клеточная терапия. При этом лимитирующим фактором повышения выживаемости остается выявляемость заболеваний преимущественно на поздних стадиях. Причины этого не только в низкой онкологической настороженности педиатров, но и в редкости злокачественных новообразований у детей, атипичности клинической картины,

для которой нет характерных симптомов, множество «масок» заболеваний данной группы [8, 9].

Вторая возрастная группа — так называемые подростки и «молодые взрослые». При этом для последних не существует точной возрастной границы. Ясно, что это пациенты в возрасте 18 лет и старше. Верхняя возрастная граница колеблется от 27 до 30 лет [1, 10]. Однако эта группа характеризуется не только возрастом, в котором развилось злокачественное заболевание, но и целым рядом особенностей. Так, в этой группе значительно чаще, чем у более возрастных пациентов, встречаются так называемые детские формы рака, такие как острые лейкозы, саркомы (не эпителиальные опухоли), тогда как рак (эпителиальные опухоли, например рак желудка, рак легкого и т.д.) встречается крайне редко [8, 9]. Доказано, что лечение пациентов данной группы значительно более эффективно по схемам и протоколам, разработанным для лечения детей [11]. Результаты исследований свидетельствуют, что если острый лимфобластный лейкоз у подростков лечить по педиатрическим протоколам, то выздоравливают на 15–20% пациентов больше, чем при лечении по протоколам, принятым в онкологии взрослых [12, 13]. Это очень важно в свете того, что ожидаемая продолжительность жизни в данной возрастной группе существенна, а также с тем, что число пациентов, имеющих педиатрические формы злокачественных заболеваний, как минимум в 3 раза больше, чем у детей. Кроме того, как показал мировой опыт и опыт российских специалистов, подростки и молодые взрослые, как правило, менее дисциплинированы с точки зрения выполнения врачебных рекомендаций. По всей видимости, необходимо создание специализированной программы для пациентов этой возрастной группы.

Онкология взрослых. Самым эффективным способом снизить смертность от онкологических заболеваний — повсеместное внедрение в практику здравоохранения скрининговой ранней диагностики [8, 9]. При этом скрининг следует проводить во всех возрастных группах, в том числе среди наиболее уязвимой категории населения — лиц в возрасте 40–45 лет и старше. Существуют разработанные программы обследований в зависимости от частоты выявления того или иного вида опухолей в зависимости от пола, возраста, индивидуальных факторов риска, которые позволяют выявить болезнь на ранних стадиях, в том числе на стадии предрака. При этом тактика при выявленных предраковых заболеваниях, как правило, не требует применения сложных и дорогостоящих программ и препаратов, позволяет быстро и полностью излечить пациента, полностью вернув ему трудоспособность, не ведет к накоплению инвалидизации населения [11, 12]. Проведение сплошной скрининговой ранней диагностики рака, сосредоточение усилий на выявлении рака «раннего обнаружения» у граждан из групп наибольшего риска

позволяет не только снизить смертность от онкологических заболеваний, но и эффективнее использовать существующий потенциал учреждений здравоохранения в условиях дефицита кадров и ресурсов [13, 14].

При выявлении рака у взрослых, в том числе пожилых пациентов на поздних и распространенных стадиях, лечение, как правило, сопряжено с большим числом осложнений, необходимостью длительного повторного пребывания в стационаре, высоким уровнем необратимой инвалидизации. При этом, несмотря на большие финансовые и ресурсные затраты, эффективность лечения низкая. Как правило, речь идет не об излечении, а только о продлении жизни максимум на 1–3 года при крайне неудовлетворительном ее качестве.

Организационные аспекты лечения онкологических заболеваний. С неудовлетворительными результатами лечения онкологических заболеваний, с применением стандартных комбинированных методов связано появление большого числа новых так называемых таргетных препаратов, действие которых направлено на различные звенья регулирования клеточного цикла, воздействующих на геном опухолевой клетки, активирующих иммунные механизмы пациента. За последнее десятилетие на рынок выпущены сотни подобных препаратов, каждый из которых позиционировался как панацея от рака, но на деле лишь немногие заняли свою нишу в терапии только определенных, не самых распространенных и проблемных видов опухолей [3, 5].

Стоимость этих лекарственных средств несоизмеримо высока по сравнению с их вкладом в результаты терапии и снижение смертности, а количество и скорость появления такового, что практикующий врач, даже самой высокой квалификации, не способен разобраться в их реальной пользе и вынужден идти на поводу у фармакологических компаний, доверяя проведенным ими исследованиям. Нередки «вбросы» информации в СМИ о якобы найденном чудодейственном лекарстве. Но даже при минимальной поверхностной проверке выясняется, что речь идет лишь о работах на культурах клеток или на лабораторных животных, но никак не о результатах клинических исследований. Агрессивная реклама по продвижению новых препаратов, не проверенных в широкой клинической практике, не только дезориентирует пациентов и практикующих врачей, но и ведет к дискредитации стандартных высокоэффективных методов комбинированной терапии рака и неоправданному росту расходов на лечение [1].

Необходимо создать механизм, при котором применять новый препарат можно будет только в рамках четко структурированных утвержденных клинических протоколов в Национальных медицинских исследовательских центрах (НМИЦ) и только при наличии доказательств его эффективности при том или ином виде рака. Разумеется, это правило

должно касаться только программ лечения, финансируемых из бюджетных источников и средств обязательного медицинского страхования. Не следует отказываться от проведения клинических исследований, финансируемых фармакологическими компаниями, при условии соблюдения ими регламента, принятого в Российской Федерации.

Создание НМИЦ, объединяющих в своем составе как клинические, так и научно-исследовательские подразделения, представляет актуальную проблему на данном этапе. Именно НМИЦ должны стать центром компетенции в выбранной области медицины и биологии, сосредоточить наиболее профессиональные и подготовленные кадры, сократить время поступления новых достижений из областей фундаментальной и прикладной науки в практику. Национальные центры должны иметь возможность оперативно реагировать на появление новых технологий, пользоваться облегченным порядком проведения клинических исследований, что будет способствовать притоку научных грантов и тесному взаимодействию с российскими биомедицинскими и фармацевтическими компаниями. Целесообразно рассмотреть вопрос о целевом дополнительном финансировании фундаментальных и прикладных исследований основных научных центров из бюджета Российской Федерации. Импортзамещение основных лекарственных препаратов, используемых в лечении злокачественных заболеваний, абсолютно оправдано и целесообразно при сохранении качества продукции. Отечественные фармакологические компании должны для достижения этой цели тесно сотрудничать с НМИЦ и вести совместные разработки.

Развитие российского здравоохранения невозможно представить без широкого внедрения цифровизации. Однако электронные истории болезней и телемедицина — достижения вчерашнего дня. Новые вызовы — накопление баз данных с последующим анализом больших массивов информации и внедрение систем искусственного интеллекта. Безусловно, искусственный интеллект — в известной степени преувеличение, поскольку в настоящее время компьютерные технологии не могут заменить мышление человека. Но системы поддержки принятия врачебных решений (оцифрованные клинические рекомендации) с успехом используются в клинической практике. Например, пилотный проект реализован в Архангельской области в детской онкологии, что позволило существенно повысить достоверность статистических данных и снизить процент нарушений протоколов лечения. Представляется целесообразным транслировать полученный опыт на онкологию взрослых и шире внедрять в клиническую практику.

Стандарты лечения пациентов, разработанные ведущими центрами и утвержденные Минздравом России, — это стандарты сегодняшнего дня, но они не будут соответствовать вызовам времени

через 10 лет. Совершенствование подходов к диагностике, лечению онкологических заболеваний — основная задача на современном этапе, которая должна решаться при тесном взаимодействии Минздрава России, национальных центров с их мощным научным потенциалом, фармакологическими компаниями и благотворительными фондами.

Клеточная терапия. Научное развитие клеточных технологий для лечения различных заболеваний началось более 60 лет назад, когда на летально облученных животных было показано, что экранирование у них селезенки (гемопоэтический орган у мышей) позволяет им пережить это воздействие [1, 13]. Последующая история и сотни тысяч трансплантаций, проведенных пациентам с различными заболеваниями, внесли колоссальный вклад в излечение многих больных, страдающих ранее неизлечимыми заболеваниями. Накопленный опыт стал платформой для изучения и развития широкого спектра клеточных и молекулярно-генетических технологий. Именно бурное развитие трансплантации костного мозга способствовало развитию таких направлений в медицине, как трансплантология (понятие о совместимости донора и реципиента), трансфузиология, вирусология, бактериология, фармакология, прикладная молекулярная биология, геномная инженерия, клеточные технологии в онкологии, неврологии и т.д. [10–12].

Опыт проведения трансплантаций костного мозга пациентам с лейкозами показал, что тотальное облучение тела, или сверхвысокодозная химиотерапия, имеет потенциал убить злокачественные клетки в организме, однако дает побочный эффект — погибает и кроветворная стволовая клетка [11–13]. Человек остается без иммунной системы и без системы кроветворения, становится зависимым от переливаний компонентов крови и крайне восприимчив к любым патологическим организмам (вирусам, грибам, бактериям). Очень важный факт, имеющий принципиальное значение в последующем развитии клеточных технологий — способность стволовой клетки донора восстанавливать эти две системы, без которых существование человека невозможно. Кроме того, в дальнейшем была показана принципиальная возможность манипулировать этим типом клеточного материала для направленной дифференцировки.

Наибольший клинический опыт накоплен в мире при использовании гемопоэтических стволовых клеток крови при лечении гематологических, онкологических, иммунологических заболеваний у детей и взрослых [1, 3]. По сути дела, *аутологичная трансплантация* гемопоэтических стволовых клеток представляла собой *первую истинную персонализированную терапию* собственными клетками и позволяла преодолеть токсичность высокодозной химиотерапии.

В 2021 г. исполнилось 30 лет первому в Российской Федерации отделению трансплантации костного мозга, организованному в 1991 г. в составе НИИ детской

онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России усилиями одного из соавторов данной статьи [14]. Позднее опыт, полученный в детской онкологии, был успешно транслирован на онкологию взрослых и лечение пациентов с другими заболеваниями, например неврологическими.

При лечении пациентов с онкологическими заболеваниями в основе лежит принцип: увеличение дозы химиопрепаратов и/или лучевой терапии приводит к полному уничтожению злокачественных клеток. Однако для восстановления организма после этого воздействия (принципиально смертельного) необходим целый ряд поддерживающих мероприятий, важнейший из которых — переливание ему гемопоэтических стволовых клеток от донора или своих собственных, если они не были поражены метастатическим процессом и их удалось собрать и сохранить в банке костного мозга на более ранних этапах лечения. При некоторых заболеваниях, таких как лейкозы (при них свой собственный костный мозг поражен), применяется донорский костный мозг, при других, например при медуллярном лейкозе (злокачественная опухоль центральной нервной системы) у детей, — аутологичный.

Трансплантация от донора имеет преимущества в том, что трансплантируемый материал свободен от злокачественных клеток. Кроме того, в определенном проценте случаев наблюдается такой эффект, как трансплантат против опухоли. Он связан с тем, что даже хорошо подобранный костный мозг воспринимает организм хозяина как чужеродный и, как результат, уничтожает оставшиеся в организме пациента злокачественные клетки. Обратная «сторона медали» заключается в том, что костный мозг донора воспринимает весь организм пациента как чужеродный, в результате чего развивается реакция «трансплантат против хозяина» [6, 7, 10].

Все современные прикладные и клинические исследования в последние 20 лет направлены на решение проблемы максимального использования потенциала технологии трансплантации с точки зрения контроля за заболеванием и уменьшения побочных эффектов, связанных как с химиотерапией, так и с проблемами совместимости. При этом доказано, что чем лучше костный мозг донора совместим с костным мозгом пациента, тем выше вероятность развития рецидива у последнего. Большого внимания заслуживают различные изучаемые подходы, среди которых выделяют методы манипуляции с клеточным материалом, направленные на выделение наиболее чистой стволовой клетки. Это, безусловно, снижает вероятность развития реакции трансплантат против хозяина, но, как показала практика, увеличивает количество рецидивов и замедляет восстановление иммунной системы пациента.

Ведутся активные исследования по выявлению клеточных популяций, которые способны оказывать противоопухолевый эффект, например, таких,

как цитотоксические лимфоциты, НК-клетки, Т-кар, НК-кар клетки. Вместе с тем необходима дальнейшая разработка методик, позволяющих проводить аллогенную трансплантацию от более широкого круга доноров. Таким направлением является трансплантация детям со злокачественными заболеваниями костного мозга родителей с 50%-й совместимостью. Эта методика доказала свою эффективность у самого неблагоприятного контингента больных. Выздоровление детей при ряде злокачественных новообразований при проведении им трансплантации от родителей достигается в 50% случаев [1, 13].

Оказалось, что в развитии многих патологических состояний (заболеваний, процессов старения, регенерации) существенную роль играет недостаточность функционирования стволовых клеток кроветворной и иммунной системы. В связи с этим большое значение приобретают подходы, основанные на различных технологиях использования их как исходного субстрата. Это — персонифицированная клеточная терапия, а не клеточные линии, выращенные в лабораторных условиях [5, 13, 15]. В обычных условиях количество гемопоэтических стволовых клеток в костном мозге крайне незначительное. При помощи медицинских препаратов, так называемых колоние-стимулирующих факторов, количество клеток, имеющих на своей поверхности маркеры CD34+, может быть существенно увеличено в костном мозге с выходом части клеток в периферическую кровь. Клетки получают или из костного мозга путем множественных пункций, или из периферической крови на сепараторе крови. Затем клетки поступают в лабораторию, где осуществляется их обработка в соответствии с последующими задачами по их использованию (удаление ненужных фракций, например эритроцитов, деление на дозы, подготовка к заморозке и криоконсервация). На их основе могут создаваться индивидуальные, так называемые дендритные вакцины разной направленности действия в зависимости от заболевания пациента.

Заключение

Таким образом, сферы применения гемопоэтических стволовых клеток в последние годы существенно расширились. Гемопоэтическая стволовая клетка — платформа для персонализированной терапии многих заболеваний. При этом возможно приготовление клеточных препаратов для массового использования.

Можно выделить следующие направления, при которых эффективность клеточных препаратов доказана или имеет существенное обоснование. В педиатрии и детской онкологии клеточные технологии могут применяться с целью улучшения переносимости химиотерапии и лучевой терапии, а также для восстановления после окончания лечения у детей и взрослых. Лучевая терапия, химиотерапия дают существенный спектр побочных реакций, мешающих как проведению дальнейшего специфического лечения, так и восстановлению организма после окончания лечения. Клетки собираются на ранних этапах лечения или до его начала, замораживаются порционно и используются на этапах лечения (между курсами терапии) и после окончания программы лечения. Эффективность данного метода доказана и применяется при трансплантации более 40 лет.

Другое важное направление — иммунотерапия в виде персонифицированных противоопухолевых (дендритных) вакцин в сочетании с обученными аутологичными лимфоцитами для повышения эффективности программ лечения, например при опухолях ЦНС, раке поджелудочной железы. В неврологии клеточные технологии могут применяться при лечении травматической ишемической болезни мозга (введение клеток в ликворную систему пациента), нейродегенеративных и аутоиммунных заболеваний, таких как рассеянный склероз (в сочетании с иммуносупрессивной химиотерапией), с использованием аутологичных (персонифицированных) вакцин, направленных на подавление патологических иммунных реакций, а также у пациентов с детским церебральным параличом. При инфекционных заболеваниях доказана эффективность аутологичных клеточных вакцин при рецидивирующей герпетической инфекции (на эту технологию имеется патент РФ) [16]. Мезенхимальные стволовые клетки используются для купирования воспалительных реакций и регенерации пораженных органов, а также служат «биологической страховкой», в том числе в случае эпидемий. Одним из наиболее интересных направлений является «биологическая страховка», что особенно актуально в условиях пандемий.

Следует отметить, что все перечисленные технологии используются в медицинской практике в течение многих лет, доказали свою эффективность и безопасность. Клеточная терапия также представляет предмет изучения и применения при широком спектре заболеваний в ведущих инновационных клиниках за рубежом.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Долгополов И.С., Чкадуа Г.З. Иммуноterapia и иммунопрофилактика некоторых видов рака: смена парадигмы. Онкопедиатрия 2018; 5(1): 70–75. [Dolgoplov I.C., Chkadua G.Z. Immunotherapy and Immunoprophylaxis of Certain Cancers: A Paradigm Shift. Onkopediatriya 2018; 5(1): 70–75. (in Russ.)] DOI: 10.15690/onco.v5i1.1867
2. Robert C., Thomas L., Bondarenko I., O'Day S., Weber J., Garbe Claus. et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. N Engl J Med 2011; 364(26): 2517–2526. DOI: 10.1056/NEJMoa1104621
3. Middleton M.R., Grob J.J., Aaronson N., Fierlbeck G., Tilgen W., Seiter S. et al. Randomized phase III study of te-

- mozolomide versus dacarbazine in the treatment of patients with advanced metastatic malignant melanoma. *J Clin Oncol* 2000; 18(1): 158–166. DOI: 10.1200/JCO.2000.18.1.158
4. *Falkson C.I., Ibrahim J., Kirkwood J.M., Coates A.S., Atkins M.B., Blum R.H. et al.* Phase III trial of dacarbazine versus dacarbazine with interferon alpha-2b versus dacarbazine with tamoxifen versus dacarbazine with interferon alpha-2b and tamoxifen in patients with metastatic malignant melanoma: an Eastern Cooperative Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 1998; 16(5): 1743–1751. DOI: 10.1200/JCO.1998.16.5.1743
 5. *Rusthoven J.J., Quirt I.C., Iscoe N.A., McCulloch P.B., James K.W., Lohmann R.C. et al.* Randomized, double-blind, placebo-controlled trial comparing the response rates of carmustine, dacarbazine, and cisplatin with and without tamoxifen in patients with metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 1996; 14(7): 2083–2090. DOI: 10.1200/JCO.1996.14.7.2083
 6. *Govindan R., Szczesna A., Ahn M.J., Schneider C.-P., Melia P.F.G., Barlesi F. et al.* Phase III trial of ipilimumab combined with paclitaxel and carboplatin in advanced squamous non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2017; 35(30): 3449–3457. DOI: 10.1200/JCO.2016.71.7629
 7. *Rosenberg S., Yang J., Sherry R., Kammula U.S., Hughes M.S., Phan G.Q. et al.* Durable complete responses in heavily pretreated patients with metastatic melanoma using T-cell transfer immunotherapy. *Clin Cancer Res* 2011; 17(13): 4550–4557. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-11-0116
 8. *Рыков М.Ю., Манерова О.А., Турабов И.А., Козлов В.В., Решетников В.А.* Роль педиатров в ранней диагностике злокачественных новообразований у детей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 2020; 65(1): 94–99. [Rykov M.Yu., Manerova O.A., Turabov I.A., Kozlov V.V., Reshetnikov V.A. The role of the pediatrician in the early diagnosis of malignant neoplasms in children. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii* 2020; 65(1): 94–99. (in Russ.)] DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-1-94-99
 9. *Рыков М.Ю., Манерова О.А., Турабов И.А., Козлов В.В., Решетников В.А.* Алгоритм определения целесообразности направления пациента на консультацию к врачу — детскому онкологу: результаты внедрения. *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 2019; 64(6): 84–88. [Rykov M.Yu., Manerova O.A., Turabov I.A., Kozlov V.V., Reshetnikov V.A. Algorithm for determining the feasibility of referring a patient for consultation with pediatric oncologist: results of implementation. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii* 2019; 64(6): 84–88. (in Russ.)] DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-6-84-88
 10. *Wolchok J.D., Kluger H., Callahan M.K., Postow M.A., Rizvi N.A., Lesokhin A.M. et al.* Nivolumab plus ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med* 2013; 369(2): 122–133. DOI: 10.1056/NEJMoa1302369
 11. *Sakai K., Shimodaira S., Maejima S., Udagawa N., Sano K., Higuchi Y. et al.* Dendritic cell-based immunotherapy targeting Wilms' tumor 1 in patients with recurrent malignant glioma. *J Neurosurg* 2015; 123(4): 989–997. DOI: 10.3171/2015.1.JNS141554
 12. *Vik-Mo E.O., Nyakas M., Mikkelsen B.V., Moe M.C., Due-Tønnesen P., Suso E.M. et al.* Therapeutic vaccination against autologous cancer stem cells with mRNA-transfected dendritic cells in patients with glioblastoma. *Cancer Immunol Immunother* 2013; 62(9): 1499–1509. DOI: 10.1007/s00262-013-1453-3
 13. *Долгополов И.С., Чкадуа Г.З., Менткевич Г.Л.* Роль и место иммунотерапии в детской онкологии: некоторые клинические примеры. *Иммунология гемопоэза* 2015; 13(1): 63–78. [Dolgoplov I.C., Chkadua G.Z., Mentkevich G.L. Does immunotherapy play role in the treatment of pediatric cancer: some clinical observations. *Immunologiya gemoipoza* 2015; 13(1): 63–78. (in Russ.)]
 14. *Менткевич Г.Л.* К 30-летию юбилею первому в России отделению трансплантации костного мозга. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2021; 66(5): 7–9. [Mentkevich G.L. To the 30th anniversary of the first children's department of bone marrow transplantation in Russia. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii* 2021; 66(5): 7–9. (in Russ.)] DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-5-7-9
 15. *Петенко Н.Н., Михайлова И.Н., Чкадуа Г.З.* Вакциноотерапия меланомы кожи дендритными клетками после хирургического лечения. *Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи* 2015; 1: 43–49. [Petenko N.N., Mikhailova I.N., Chkadua G.Z. Dendritic cell vaccine therapy of cutaneous melanoma after the radical surgery. *Sarkomy kostei, myagkikh tkanei i opukholi kozhi* 2015; 1: 43–49. (in Russ.)]
 16. *Баринский И.Ф., Махмудов Ф.Р.* Инактивированная дивакцина против вирусов простого герпеса 1-го и 2-го типа как средство эффективной иммунопрофилактики рецидивов генитального герпеса. *Вопросы вирусологии*; 2010; 1: 35–40. [Barinsky I.F., Makhmudov F.R. Inactivated vaccine against herpes simplex viruses of the 1st and 2nd type as a means of effective immunoprophylaxis of recurrent genital herpes. *Questions of virology*. 2010; 1: 35–40 (in Russ)] <http://www.fesmu.ru/elib/Article.aspx?id=217773>

Поступила: 25.04.22

Received on: 2022.04.25

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.