

УТВЕРЖДАЮ

Главный внештатный
специалист-уролог
Департамента здравоохранения
города Москвы,
Академик РАН, д.м.н., профессор
Д.Ю. Пушкарь



(Handwritten signature in blue ink)

_____ 2025 г.

Клеточные технологии и методы иммунотерапии в онкоурологии
методические рекомендации

Москва 2025

**КЛЕТОЧНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ
И МЕТОДЫ ИММУНОТЕРАПИИ
В ОНКОУРОЛОГИИ:
методические рекомендации**

Москва 2025

УДК 616.61-006.6-085:615.37:576.535

ББК 56.9

К 487

Клеточные технологии и методы иммунотерапии в онкоурологии:

К 487 Методические рекомендации / Сост. М.П. Корчагин, А.В. Говоров, Е.А. Соколов и др. – М.: ООО «Типография», 2025. – 124 с.

ISBN 978-5-6053390-1-4

Учреждения-разработчики: ГБУЗ г. Москвы «Московский многопрофильный научно-клинический центр им. С.П. Боткина» Департамента здравоохранения г. Москвы, ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России.

Рецензент – Лоран О.Б., академик РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой урологии и хирургической андрологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России.

В данных методических рекомендациях представлены современные аспекты иммунотерапии опухолевых заболеваний в онкоурологии (рак почки, предстательной железы, мочевого пузыря), отражены актуальные концепции канцерогенеза, фундаментальные вопросы противоопухолевой резистентности, способы оценки эффективности иммунотерапии, а также виды нежелательных явлений и способы их профилактики.

Методические рекомендации предназначены для врачей-урологов, врачей-онкологов, врачей смежных специальностей, научных сотрудников научно-практических (исследовательских) организаций, специалистов медицинских организаций, участвующих в оказании медицинской помощи урологическим и онкологическим пациентам, аспирантов и ординаторов, студентов медицинских вузов.

УДК 616.61-006.6-085:615.37:576.535

ББК 56.9

ISBN 978-5-6053390-1-4



9 785605 339014

© Коллектив составителей, 2025

Содержание

Список сокращений	8
1. Введение.....	10
2. Основы канцерогенеза	11
2.1. Мутационная теория канцерогенеза	11
2.2. Теория четырехстадийного канцерогенеза	14
2.3. Механизмы противоопухолевой резистентности	15
2.4. Микросателлиты	17
3. История создания иммунотерапии. Взаимосвязь иммунитета и опухоли	20
3.1. Концепция «иммунного редактирования» цикла против рака	21
3.2. Концепция иммунного ответа	24
4. Методы иммунотерапии рака	26
4.1. Стратегии использования иммунной системы против рака	26
4.2. Цитокины	27
4.3. Ингибиторы контрольных точек иммунитета	30
4.4. Вакциноterapia	34
4.5. ViTE-антитела	37
4.6. Адаптивная терапия конвенциональными Т-клетками	38
4.7. Т-клетки с генной модификацией рецептора для адаптивного переноса	39
5. Иммунотерапия рака предстательной железы	42
5.1. Иммунный ландшафт опухоли при раке предстательной железы	42
5.2. Применение иммунотерапевтических препаратов в лечении рака предстательной железы	48
6. Иммунотерапия рака почки	50
6.1. Таргетные препараты в лечении метастатического почечно-клеточного рака	51
6.2. Ингибиторы контрольных точек иммунитета в лечении метастатического почечно-клеточного рака	55
7. Иммунотерапия рака мочевого пузыря	61
7.1. ВЦЖ-терапия немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря	61
7.2. Иммунотерапия мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря	81
8. Критерии оценки ответа солидных опухолей на лечение иммуноонкологическими препаратами	83
9. Иммуноопосредованные нежелательные явления и способы их профилактики	92
Литература.....	100

Список сокращений

- АПК – антигенпрезентирующая клетка
БРВ – безрецидивная выживаемость
БЦЖ – бацилла Кальметта–Герена
ВВП – выживаемость без прогрессирования
ГКС – глюкокортикостероид
ДИ – доверительный интервал
ДК – дендритные клетки
ИКТ – ингибиторы контрольных точек иммунитета
иоНЯ – иммуноопосредованные нежелательные явления
МИРМП – мышечно-инвазивный рак мочевого пузыря
ММП-9 – матриксная металлопротеиназа 9
мКРРПЖ – метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы
мПКР – метастатический почечно-клеточный рак
НМИРМП – немышечно-инвазивный рак мочевого пузыря
ОВ – общая выживаемость
ОР – отношение рисков
ОШ – отношение шансов
ПКР – почечно-клеточный рак
ПСА – простатический специфический антиген
РМП – рак мочевого пузыря
РПЖ – рак предстательной железы
РЭ – ретроэлементы
- ACT – adoptive T-cells transfer (адаптивный перенос Т-клеток)
BiTE – bispecific T-cell engagers (биспецифические антитела, активирующие Т-лимфоциты)
CAR – chimeric antigen receptor (химерные антигенные рецепторы)
CAR-T – chimeric antigen receptor T-cells (Т-клетки с химерным антигенным рецептором)
CIS – carcinoma *in situ* (карцинома *in situ*)
CTL – cytotoxic T-lymphocytes (цитотоксические Т-лимфоциты)

CTLA-4 – cytotoxic T-lymphocyte associated protein-4 (гликопротеин цитотоксических Т-лимфоцитов 4)

ESMO – European Society for Medical Oncology (Европейское общество медицинской онкологии)

FDA – Food and Drug Administration (Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США)

FGF11 – fibroblast growth factor 11 (фактор роста фибробластов 11)

GZMB – granzyme B (гранзим В)

HIVEC – hyperthermia intravesical chemotherapy (гипертермическая внутривезикулярная химиотерапия)

IFN – интерферон

IL – интерлейкин

IMDC – International Metastatic renal cell carcinoma Database Consortium

IQR – interquartile range (интерквартильный размах)

iRECIST – immune-Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (критерии оценки ответа солидных опухолей на иммунотерапию)

MDSC – myeloid-derived suppressor cells (супрессорные клетки миелоидного происхождения)

MHC – major histocompatibility complex (главный комплекс гистосовместимости)

MMR – mismatch repair system (репарация неспаренных оснований)

MSI – microsatellite instability (микросателлитная нестабильность)

mTOR – mammalian target of rapamycin (мишень рапамицина млекопитающих)

NK – natural killer (cell) (естественные киллеры (клетки))

NLR – нейтрофильно-лимфоцитарный индекс (neutrophil-lymphocyte ratio)

PD-1 – programmed cell death protein 1 (белок программируемой гибели клеток 1)

PD-L1 – programmed cell death-ligand 1 (лиганд белка программируемой гибели клеток 1)

RECIST – Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (критерии оценки ответа солидных опухолей на лечение)

TCR – T-cells receptor (рецептор Т-лимфоцитов)

TGF- β 1 – transforming growth factor β 1 (трансформирующий фактор роста β 1)

TIL – tumor-infiltrating lymphocytes (инфильтрирующий опухоль лимфоцит)

TNF- α – tumor necrosis factor- α (фактор некроза опухоли α)

VEGF – vascular endothelial growth factor (фактор роста эндотелия сосудов)

VHL – Von Hippel-Lindau (фон Гиппель-Линдау)

1. Введение

Одна из задач иммунной системы кроется в распознавании аутологичных опухолевых клеток. Данное предположение впервые было выдвинуто в связи с наличием клинических случаев спонтанных ремиссий различных опухолей. Ученые выявили закономерность между иммуносупрессией и увеличением частоты возникновения злокачественных опухолей, таких как лимфомы, вызванные вирусом Эпштейна–Барр, саркома Капоши, рак шейки матки. Однако разнообразие опухолей и неминуемая прогрессия без должного лечения демонстрировали небезупречность теории, недостаточную эффективность противоопухолевого надзора, а также способность опухолей избегать надзора иммунной системы [1]. Благодаря этому в последние годы онкологическое сообщество все больше сходится к мысли о том, что в основе всех онкологических заболеваний лежит геномная нестабильность, подразумевающая накопление мутаций, приводящих к структурным изменениям в процессе прогрессии опухоли [2]. Геномные вариации приводят к появлению опухолевых антигенов, которые могут быть распознаны иммунной системой [3]. Именно поэтому иммунная система играет ключевую роль в противоопухолевом надзоре, поскольку иммунные клетки как адаптивного, так и врожденного иммунитета способны проникать в опухолевое микроокружение и модулировать прогрессирование опухолевого процесса [4].

Иммунотерапия, направленная на усиление внутренних механизмов противоопухолевой защиты, произвела революцию в области онкологии. Интерес онкологического сообщества к данному виду терапии обусловлен возможностью полного излечения распространенных форм рака, что, несомненно, увеличивает выживаемость ранее инкурабельных пациентов [5, 6]. Повышение интереса к иммунотерапии и иммуноонкологии в целом улучшило понимание роли иммунной системы при раке и того как опухоли способны уходить от распознавания и атак иммунной системы. Многочисленные исследования в области клеточных технологий и иммунотерапии перспективны при широком спектре солидных и гематологических злокачественных новообразований, поскольку иммунотерапия значительно улучшает показатели выживаемости как у пациентов на ранних стадиях процесса, так и у пациентов с метастатическими формами, получавших лечение ранее [7–10].

Методические рекомендации

Корчагин Михаил Павлович, **Говоров** Александр Викторович,
Соколов Егор Андреевич, **Малышев** Игорь Юрьевич,
Багателя Зураб Антонович, **Пушкарь** Дмитрий Юрьевич

Клеточные технологии и методы
иммунотерапии в онкоурологии:
методические рекомендации

Редактор Н.В. Трунова

Корректор Е.А. Иванова

Художник-дизайнер Daria Gontes / Дарья Гонтэс

Верстка: Л.Б. Долженко

Подписано в печать 23.01.2025.

Бумага мелованная

7,75 пл 1/16 60 x 90

Гарнитура GaramondNarrowC

Тираж 1000 экз.

Отпечатано в типографии ООО «Типография».

Заказ № 25-0016