

<https://doi.org/10.21682/2311-1267-2025-12-4-76-82>

Оценка иммунного статуса при использовании иммунотерапии у ребенка с GD2-позитивной опухолью Вильмса. Клинический случай

С.А. Кулева^{1,2}, Е.А. Просекина¹, И.А. Балдуева¹, К.М. Борокшинова¹, О.Е. Савельева², М.В. Рубанская³, С.Р. Варфоломеева³

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Минздрава России; Россия, 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68;

²ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России; Россия, 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2;

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 23

Контактные данные: Светлана Александровна Кулева kulevadoc@yandex.ru

За последние десятилетия выживаемость пациентов с рефрактерными опухолями увеличивается очень медленными темпами. Успехом минувшей декады стало образование новых классов препаратов — таргетных, создаваемых для воздействия на определенные молекулярные мишени, включая иммуноонкологические препараты, направленные на поверхностные мембранные и внутриклеточные мишени. В данной статье представлено клиническое наблюдение пациентки с GD2-позитивной опухолью Вильмса, которой в качестве реиндукционного лечения была проведена химиоиммунотерапия с использованием анти-GD2-моноклональных антител. В рамках иммуномониторинга в периферической крови были оценены основные параметры клеточного иммунитета, а также их динамика в процессе лечения. В ходе анализа динамики иммунного статуса все наблюдаемые параметры, связанные с неблагоприятным исходом заболевания, — количество регуляторных Т-клеток и миелоидных клеток-супрессоров, были на низких уровнях. Исключением составил показатель соотношения абсолютного количества нейтрофилов и лимфоцитов, который превышал норму в 3–4 раза. Кроме того, после 2 курсов химиоиммунотерапии увеличилось количество NK-клеток (CD3⁻CD16⁺CD56⁺) и активированных HLA⁻DR⁺CD8⁺-клеток, которые также представлены в иммуносупрессивном кластере лимфоцитов. В последующем, несмотря на увеличение на фоне химиоиммунотерапии уровней иммуноактивирующих субпопуляций клеток в 1,5–3,0 раза (за исключением γδ-Т-клеток), иммуносупрессивный паттерн лимфоцитов также реагировал в сторону увеличения, однако повышение его показателей было не таким значимым. Исключением явились регуляторные Т-клетки, количество которых повысилось втрое. Данные изменения сопутствовали прогрессированию злокачественного заболевания. Возможно, в будущем необходимо рассмотреть вопрос комбинации иммуноонкологических препаратов в целях усиления эффекторных функций Т-клеток и/или ингибирования иммуносупрессивных путей. В этом контексте для оптимизации комбинации химиоиммунотерапии могут быть использованы проанализированные системные иммуномаркеры периферической крови.

Ключевые слова: дети, GD2-антиген, моноклональные антитела, опухоль Вильмса

Для цитирования: Кулева С.А., Просекина Е.А., Балдуева И.А., Борокшинова К.М., Савельева О.Е., Рубанская М.В., Варфоломеева С.Р. Оценка иммунного статуса при использовании иммунотерапии у ребенка с GD2-позитивной опухолью Вильмса. Клинический случай. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2025;12(4):76–82.

Информация об авторах

С.А. Кулева: д.м.н., профессор, заведующая детским онкологическим отделением, ведущий научный сотрудник научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации, профессор учебно-методического отдела НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, заведующая кафедрой онкологии, детской онкологии и лучевой терапии СПбГПМУ, e-mail: kulevadoc@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0390-8498>, SPIN-код: 3441-4820

Е.А. Просекина: биолог патологоанатомического отделения с прозектурой НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, e-mail: elizaveta.prosekina@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-1235-3829>, SPIN-code: 4400-3324

И.А. Балдуева: д.м.н., заведующая научным отделом онкоиммунологии, ведущий научный сотрудник, врач-онколог НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, e-mail: biahome@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7472-4613>, SPIN-код: 7512-8789

К.М. Борокшинова: врач-детский онколог детского онкологического отделения НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, e-mail: bk0807@bk.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5004-1543>, SPIN-код: 4272-3113

О.Е. Савельева: д.м.н., заведующая лабораторией экспериментальной медицины, профессор кафедры биологической химии СПбГПМУ, e-mail: olga_chechina@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0301-8455>, SPIN-code: 9633-9449

М.В. Рубанская: к.м.н., заведующая детским онкологическим отделением № 1 (химиотерапии опухолей торакоабдоминальной локализации) НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: marishvecova@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1016-539X>, SPIN-code: 9673-9010

С.Р. Варфоломеева: д.м.н., профессор, директор НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: s.varfolomeeva@ronc.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6131-1783>, SPIN-код: 5177-1073

Вклад авторов

С.А. Кулева: идея публикации, написание статьи

Е.А. Просекина, И.А. Балдуева, М.В. Рубанская, С.Р. Варфоломеева: одобрение финальной версии рукописи

К.М. Борокшинова, О.Е. Савельева: обзор публикаций по теме статьи, техническое редактирование, одобрение финальной версии рукописи

Все авторы согласились нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающее надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы

Immunomonitoring in GD2-positive Wilms tumor immunotherapy. A case report

S.A. Kulyova^{1,2}, E.A. Prosekina¹, I.A. Baldueva¹, K.M. Borokshinova¹, O.E. Savelieva², M.V. Rubanskaya³, S.R. Varfolomeeva³

¹N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 68 Leningradskaya St., Pesochny, Saint Petersburg, 197758, Russia;

²Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russia; 2 Litovskaya St., Saint Petersburg, 194100, Russia;

³N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia

Over the past decades, survival rate for patients with refractory tumors have been increasing at a very slow. The success of the last decade has been the formation of new classes of drugs – targeting, created to affect certain intracellular molecular targets, as well as immuno-oncological, aimed at surface receptor targets. This article presents a clinical case of a patient with a GD2-positive Wilms tumor who received chemoimmunotherapy using anti-GD2 monoclonal antibodies as reinduction treatment. Within the framework of peripheral blood immunomonitoring, the picture of the main parameters of cellular immunity, as well as their dynamics during treatment, was assessed. During the analysis of the immune status dynamics, all observed parameters associated with an unfavorable outcome, namely the number of regulatory T cells and myeloid suppressor cells, were at low levels. The exception was the absolute neutrophils to lymphocytes ratio, which exceeded the norm by 3–4 times. In addition, after 2 courses of chemoimmunotherapy, the number of NK (CD3⁺CD16⁺CD56⁺) and activated HLA-DR⁺CD8⁺ cells, which are also present in the immunosuppressive lymphocyte cluster, increased. Subsequently, despite an increase in the levels of immunoactivating subpopulations of cells by 1.5–3.0 times (with the exception of $\gamma\delta$ T cells), the immunosuppressive pattern of lymphocytes also reacted upward, but the increase in its indicators was not so significant. Again, the exception was regulatory T cells, the number of which tripled. These changes were associated with the progression of the malignant disease. A combination of immuno-oncology agents may need to be considered in the future to enhance T cell effector functions and/or inhibit immunosuppressive pathways. In this context, analyzed systemic immunomarkers in peripheral blood can be used to optimize the combination of chemoimmunotherapy.

Key words: children, GD2 antigen, monoclonal antibodies, Wilms tumor

For citation: Kulyova S.A., Prosekina E.A., Baldueva I.A., Borokshinova K.M., Savelieva O.E., Rubanskaya M.V., Varfolomeeva S.R. Immunomonitoring in GD2-positive Wilms tumor immunotherapy. A case report. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2025;12(4):76–82.

Information about the authors

S.A. Kulyova: Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of Pediatric Oncology Department, Leading Researcher of the Research Department of Innovative Therapeutic Oncology and Rehabilitation Methods, Professor of the Training and Methodology Department N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, Head of the Department of Oncology, Pediatric Oncology and Radiation Therapy at St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: kulevadoc@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0390-8498>, SPIN-code: 3441-4820

E.A. Prosekina: Biologist Pathology Department with a Prosecutor at N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: elizaveta.prosekina@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-1235-3829>, SPIN-code: 4400-3324

I.A. Baldueva: Dr. of Sci. (Med.), Head of the Scientific Department of Oncoimmunology, Leading Researcher, Oncologist at N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: biahome@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7472-4613>, SPIN-код: 7512-8789

K.M. Borokshinova: Pediatric Oncologist of Pediatric Oncology Department N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: bk0807@bk.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5004-1543>, SPIN-код: 4272-3113

O.E. Savelieva: Dr. of Sci. (Med.), Head of the Laboratory of Experimental Medicine, Professor of the Department of Biological Chemistry at St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: olga_chechina@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0301-8455>, SPIN-code: 9633-9449

M.V. Rubanskaya: Cand. of Sci. (Med.), Head of the Pediatric Oncology Department № 1 (Chemotherapy of Tumors of Thoracoabdominal Localization) of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: marishvecova@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1016-539X>, SPIN-code: 9673-9010

S.R. Varfolomeeva: Dr. of Sci. (Med.), Professor, Director of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: s.varfolomeeva@ronc.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6131-1783>, SPIN-code: 5177-1073

Authors' contributions

S.A. Kulyova: idea of publication, article writing

E.A. Prosekina, I.A. Baldueva, M.V. Rubanskaya, S.R. Varfolomeeva: approval of the final version of the manuscript

K.M. Borokshinova, O.E. Savelieva: reviewing of publications of the article's theme, scientific editing, approval of the final version of the manuscript

All authors: consent to be responsible for all aspects of the work implying proper study and resolution of matters relating to the accuracy or integrity of any part of the work

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. / **Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки. / **Funding.** The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Исследование одобрено локальным комитетом по этике ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. Протокол № 8 от 21.05.2021. / **Compliance with patient rights and principles of bioethics.** The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia. Protocol № 8 dated 21.05.2021.

Опухоль Вильмса является самым распространенным злокачественным новообразованием почки у детей, занимая 4-е место в структуре всех злокачественных патологий и встречаясь в 9 % случаев у детей до 1 года и в 6 % – у детей старше 1 года. Более 80 % опухолей выявляются в возрасте до 5 лет, средний воз-

раст составляет 3,5 года. Эпидемиологические исследования показывают, что глобальная заболеваемость варьирует от 8 до 10 случаев на 1 млн детей в возрасте до 15 лет [1]. Терапевтический подход для опухоли Вильмса претерпел значительную эволюцию, перейдя от универсальной ориентации к тонким, адапти-

рванными к риску стратегиям, которые постоянно дополняются гистологическими и молекулярными особенностями [2, 3].

Использование мультимодального лечения, включая нефронсохраняющую хирургию и индивидуальные схемы химиотерапии, заметно улучшило показатели выживаемости, которые в настоящее время превышают 90 % при локализованном заболевании, что смещает терапевтические цели в сторону снижения токсичности, опосредованной лечением, и устранения различий в результатах, связанных со стадией, гистологической картиной и социально-экономическими факторами [2, 4]. К сожалению, встречаются и рефрактерные формы заболевания, частота рецидивов при которых составляет около 15 %, а долгосрочная выживаемость – всего 50 % [5].

За последние десятилетия выживаемость пациентов с рефрактерным заболеванием увеличивается очень медленными темпами. Можно сказать, что на сегодняшний день химиотерапия достигла своего пика. Успехом минувшей декады стало образование новых классов препаратов – таргетных, создаваемых для воздействия на определенные молекулярные мишени, включая иммуноонкологические препараты, направленные на поверхностные мембранные и внутриклеточные мишени [6].

Противоопухолевая таргетная терапия фокусируется на специфических характеристиках (гиперактивированных или гиперэкспрессированных мишенях) опухолевых клеток, которые необходимы для онкогенеза. Из-за своей специфичности таргетные методы лечения обычно вызывают меньше побочных эффектов, чем химио- и лучевая терапия. Противоопухолевая иммунотерапия – это метод лечения, направленный на контроль и элиминацию опухолевых клеток путем перезапуска и поддержания опухолево-иммунного цикла и восстановления или усиления нормального противоопухолевого иммунного ответа организма. Иммунотерапия опухоли, как и таргетная терапия, может быть нацелена на определенный объект, но иммунотерапия может стимулировать и усиливать иммунный потенциал организма через эту мишень. В настоящее время в иммунотерапии опухоли Вильмса применяются 2 основных метода: ингибирование пути циклооксигеназы-2 и адоптивная клеточная иммунотерапия. Текущие исследования все еще находятся на стадии эксперимента [6, 7].

Изучение этих новых методов терапии открывает многообещающие возможности для лечения резистентных или метастатических случаев опухоли Вильмса.

Самые последние методы иммуномониторинга сочетают характеристику фенотипа иммунных клеток с функциональными свойствами, расширяя значимость функциональной роли различных клеточных фенотипов в иммунотерапии злокачественной опухоли. Основные цели иммунного статуса в исследованиях иммунотерапии злокачественных

опухолей включают подтверждение предполагаемых иммунологических эффектов терапевтических вмешательств, характеристику воздействия иммунотерапии на популяции иммунных клеток, которые, как известно, участвуют в эффекторных и/или регуляторных противоопухолевых иммунных реакциях, определение функциональных противоопухолевых реакций, вызванных иммунотерапией, и исследование потенциальных биомаркеров клинической эффективности иммунотерапии. Однако в настоящее время в публикациях не доказано преимущество того или иного метода иммуномониторинга, который мог бы надежно предсказать исход заболевания. Вероятно, это следствие ограничений технологий современных методов и нашего опыта, которые препятствуют всестороннему представлению о взаимодействиях между опухолью, ее микроокружением и иммунной системой. Несмотря на эти трудности, методы анализа иммунного статуса дают возможность представления комплексного воздействия иммунотерапии на иммунную систему и приближают к цели создания прогностического биомаркера [8].

Анти-GD2-направленная иммунотерапия уже включена в программное лечение нейробластом и других GD2-позитивных опухолей (рак молочной железы, меланома, саркома костей и мягких тканей, глиобластома и др.) [9]. Ежегодно количество диагнозов GD2-позитивных опухолей растет более чем на 200 тыс. случаев. Следует отметить, что данные опухоли характеризуются высокой частотой смертности (20–80 %) и от 60 до 100 % пациентов с GD2-позитивными опухолями (в зависимости от типа образования) являются кандидатами для применения GD2-специфичных иммунотерапевтических методов. Практически все нейробластомы гиперэкспрессируют ганглиозид GD2 на уровне 5–10 млн молекул на клетку. С введением в консолидацию анти-GD2-моноклональных антител у пациентов с нейробластомой группы высокого риска значительно увеличилась долгосрочная выживаемость, за 10 лет наблюдения было выявлено всего лишь несколько рецидивов. У пациентов, первично стратифицированных в группу высокого риска рецидива, показатель 5-летней безрецидивной выживаемости до использования препаратов моноклональных антител составлял 13–30 %, использование анти-GD2-специфичных антител позволило увеличить этот показатель до 56–62 %, что привело к повышению уровня общей 5-летней выживаемости до 80 % [9].

Публикаций о количественной экспрессии GD2 на клетках нефробластомы на сегодняшний день нет, как и информации об использовании при этом заболевании анти-GD2-направленной иммунотерапии.

В статье представлен клинический пример GD2-позитивной опухоли Вильмса, в терапию которой было включено использование анти-GD2-моноклональных антител. Главная роль антител заключается в уничтожении клеток путем антителозависимой

клеточной цитотоксичности. Этот процесс осуществляется NK-клетками по классическому механизму, вызывающему каспазазависимый апоптоз. Также в нем участвуют макрофаги и нейтрофилы, которые действуют через фагоцитоз, трогоцитоз и прямую цитотоксичность [10]. Анализу подверглись иммунограммы, включающие субпопуляции лимфоцитов, функциональные анализы цитотоксических Т-лимфоцитов и фенотипы лимфоцитов.

Клинический случай

У **девочки 2 лет** в конце декабря 2019 г. по данным комплексного обследования диагностирована опухоль Вильмса слева, IV стадия, метастатическое поражение легких. Гистологически был верифицирован бластемный вариант строения нефробластомы. С января по октябрь 2020 г. она получала комплексное лечение согласно протоколу Umbrella SIOP RTSG 2016: проведены неоадьювантная полихимиотерапия (ПХТ), оперативное лечение (нефрэдэнэктомиа слева), курс лучевой терапии на левую половину брюшной полости и паракавалыные лимфатические узлы и адьювантная ПХТ. Через 2 мес после завершения лечебной программы у девочки появились жалобы на одышку. При рентгенографии органов грудной клетки выявлена картина левостороннего плеврита. При цитологическом исследовании плевральной жидкости обнаружены клетки нефробластомы. Дообследование в условиях профильного стационара показало наличие у ребенка рецидива злокачественного заболевания с поражением левого гемиторакса (опухоль исходила из левого купола диафрагмы). Начата противорецидивная терапия по протоколу Umbrella SIOP RTSG 2016 для группы ВВ. В марте 2021 г. выполнено удаление рецидивной опухоли с резекцией левого купола диафрагмы и нижней доли левого легкого (S9, S10), опухолевых узлов на костальной плевре слева. Далее проведен этап высокодозной ПХТ с трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток с последующей лучевой терапией на послеоперационную область и легкие. Ремиссия продолжалась 5 мес. При контрольном обследовании в сентябре 2021 г. диагностирован рецидив в левом гемитораксе: по костальной плевре слева на уровне заднебокового отрезка 7-го ребра выявлен узел размерами 32 × 19 мм, который широко прилежал к диафрагме, без признаков прорастания в брюшную полость. С учетом первично-рефрактерного заболевания девочке начата ПХТ 3-й линии. В качестве локального этапа в октябре 2021 г. выполнены реторакотомия слева, блок-резекция грудной стенки слева, удаление очага по костальной плевре, гипертермическая химиоперфузия плевральной полости цисплатином, в апреле 2022 г. — реторакотомия слева, удаление метастазов из левого легкого, нижняя лобэктомия.

Экспрессия GD2 в образцах опухоли была исследована методом проточной цитометрии с использованием анти-GD2-антител (Clone 14G2a, BioLegend, CA, США). Протокол исследования включал в себя 3 этапа: дезагрегацию опухолевого материала с помощью BD Medimachine

System (BD Biosciences, CA, США) в целях получения суспензии опухолевых клеток, инкубацию с анти-GD2-антителами и анализ образца с помощью проточного цитофлуориметра BD FACSCanto 10-Color Configuration (BD Biosciences, CA, США). Для каждого опухолевого образца использовали неокрашенный и изотипический контроль. Данные анализировали с помощью программного обеспечения FACSDiva v9.0 (BD Biosciences, CA, США).

Количественная экспрессия этого маркера составила 58,2 % (рис. 1). Положительная экспрессия GD2 дала возможность включить в терапевтическую программу препарат таргетной иммунотерапии — динутуксимаб бета (анти-GD2-моноклональное антитело).

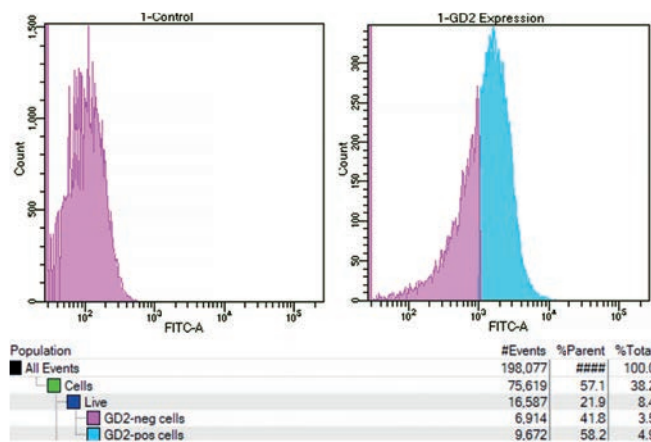


Рис. 1. Оценка экспрессии GD2-антигена в метастазе легкого методом проточной цитофлуориметрии

Fig. 1. GD2-antigen expression in lung metastasis by flow cytofluometry

Учитывая положительную экспрессию GD2 на опухолевых клетках, пациентке было проведено 6 циклов иммунотерапии динутуксимабом бета в сочетании с 6 циклами химиотерапии 4-й линии (доксорубин, паклитаксел). Для первого и последующих введений динутуксимаба бета использована внутривенная 8-часовая инфузия препарата на следующий день после завершения цикла реиндукционной терапии в течение 5 дней в суммарной дозе 100 мг/м². Лечение повторялось каждые 21–28 дней.

Базовые определяемые субпопуляции иммунограммы включали в себя абсолютное количество лимфоцитов и соотношение абсолютного количества нейтрофилов и лимфоцитов (neutrophil–lymphocyte ratio, NLR) как параметры, связанные с количеством лимфоцитов — ключевых участников иммунного ответа против опухоли (табл. 1) [8]. Субпопуляционный состав лимфоцитов периферической крови представлен Т-лимфоцитами (CD3⁺CD19⁻), В-лимфоцитами (CD3⁻CD19⁺), NK-клетками (CD3⁻CD16⁺CD56⁺), а также малыми специфическими эффекторными и регуляторными клетками, включая T_{reg} (CD4⁺CD25^{bright}CD127^{low}), NKT-подобные (CD56⁺CD3⁺), γδ-T- (CD314⁺) и миелоидные клетки-супрессоры (myeloid derived suppressor cells, MDSC) (CD45⁺CD14⁺CD11b⁺CD33⁺HLA-DR⁻) [11–13]. Эти субпопуляции иммунных клеток представляют собой фактический клинический и лабораторный иммунный ответ.

Таблица 1. Базовый иммунный статус пациентки до химиоиммунотерапии

Table 1. Patient's baseline immune status prior to chemoimmunotherapy

Субпопуляции клеток Cell subpopulations	До начала иммуно- терапии, × 10 ⁹ /л Prior to immuno- therapy, × 10 ⁹ /L	Референтные значения, × 10 ⁹ /л Reference values, × 10 ⁹ /L
Лимфоциты Lymphocytes	0,76	1,1–3,1
NLR	8	1–3
T-клеточная субпопуляция T cell subpopulation		
CD3 ⁺ CD19 ⁺ (Т-лимфоциты) CD3 ⁺ CD19 ⁺ (T cells)	0,32	1,8–3,0
CD3 ⁺ CD4 ⁺ (Т-хелперы) CD3 ⁺ CD4 ⁺ (T helpers)	0,24	0,6–1,1
CD3 ⁺ CD4 ⁺ HLA-DR ⁺ (активированные Т-хелперы) CD3 ⁺ CD4 ⁺ HLA-DR ⁺ (activated T helpers)	0,044	0,011–0,055
CD3 ⁺ CD8 ⁺ (цитотоксические Т-лимфоциты) CD3 ⁺ CD8 ⁺ (cytotoxic T cells)	0,082	0,45–1,08
CD3 ⁺ CD8 ⁺ HLA-DR ⁺ (активированные цитотоксические Т-лимфоциты) CD3 ⁺ CD8 ⁺ HLA-DR ⁺ (activated cytotoxic T cells)	0,044	0,006–0,110
CD3 ⁺ CD4 ⁺ CD8 ⁺ (двойные положительные CD4/CD8 Т-лимфоциты) CD3 ⁺ CD4 ⁺ CD8 ⁺ (double positive CD4/CD8 T cells)	0,008	0,002–0,041
CD3 ⁺ CD4 ⁺ CD25 ^{bright} CD127 ^{low} (T _{reg})	0,027	0,004–0,110
Клетки-супрессоры миелоидного происхождения Myeloid-derived suppressor cells		
CD45 ⁺ CD14 ⁺ CD11b ⁺ CD33 ⁺ HLA-DR ⁻ (MDSC)	0,73	—
NK субпопуляция NK subpopulation		
CD3 ⁻ CD16 ⁺ и/или CD56 ⁺ (NK-клетки) CD3 ⁻ CD16 ⁺ and/or CD56 ⁺ (NK cells)	0,079	0,18–0,43
D3 ⁺ CD16 ⁺ и/или CD56 ⁺ (NKT-клетки) CD3 ⁺ CD16 ⁺ and/or CD56 ⁺ (NKT cells)	0,004	0,002–0,216
CD314 (γδ-Т-клетки) CD314 (γδ T cells)		
В-клеточная субпопуляция B-cell subpopulation		
CD3 ⁻ CD19 ⁺ (В-лимфоциты) CD3 ⁻ CD19 ⁺ (B cells)	0,35	0,240–0,595

Note. NLR – neutrophil–lymphocyte ratio.

При определении иммунного статуса, проводимого на фоне химиоиммунотерапии, были оценены следующие циркулирующие субпопуляции: цитотоксические эффекторные CD8⁺ Т-лимфоциты, активированные CD8⁺ Т-клетки, NK-, NKT-подобные клетки, γδ-Т-клетки (GD), T_{reg} и MDSC [14–16].

На основе положительных и отрицательных корреляций апостериорно иммунные параметры были распределены на 2 группы с обратной зависимостью: группа, состоящая из абсолютного количества лимфоцитов, доли эффекторных цитотоксических

Т-клеток среди всех Т-клеток, доли NKT-подобных клеток (CD3⁺CD56⁺), доли γδ-Т-клеток среди лимфоцитов и группа с обратной корреляцией, включавшая NLR, T_{reg}, MDSC, долю активированных HLA-DR⁺CD8⁺-клеток среди CD8⁺-клеток и долю CD3⁻CD56⁺CD16⁺ NK-клеток среди лимфоцитов [17].

У пациентки при изучении инициальной иммунограммы выявлен иммуносупрессивный паттерн с высоким значением NLR, количеством MDSC, T_{reg} и низкой долей эффекторных цитотоксических Т-клеток, а также NKT-подобных и γδ-Т-клеток. Это было связано с предлеченностью пациентки и развитием у нее вторичного иммунодефицита.

С включением опции химиоиммунотерапии дозозависимого изменения уровней оцениваемых параметров иммунной системы не наблюдалось (рис. 2–5).

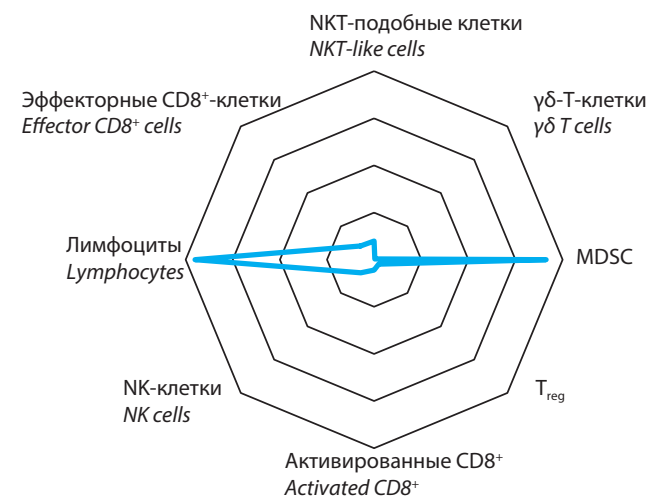


Рис. 2. Базовый иммуносупрессивный паттерн иммунограммы пациентки

Fig. 2. Baseline immunosuppressive pattern of the patient's immunogram

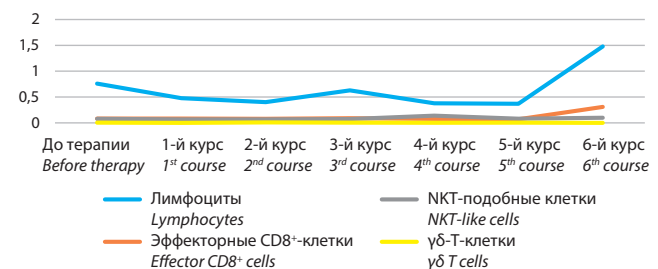


Рис. 3. Динамика иммуноактивирующих субпопуляций иммунных клеток (× 10⁶/л)

Fig. 3. Dynamics of immunostimulating subsets of immune cells (× 10⁶/L)

Результаты и их обсуждение

Представлен клинический случай пациентки с GD2-позитивной опухолью Вильмса, получившей предварительное интенсивное лечение с помощью мультимодальной противоопухолевой терапии (в том числе с включением опции высокодозной ПХТ с ауто-трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток) и имеющей в связи с этим глубокое подавление иммунной функции. Инициально до проведения иммуноте-

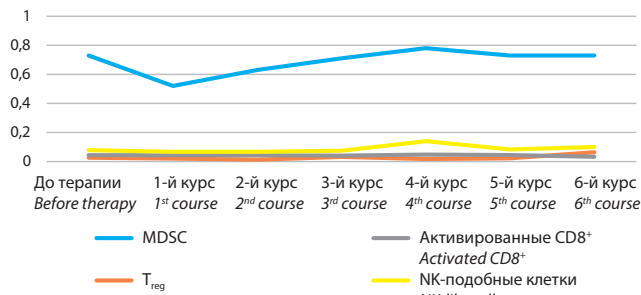


Рис. 4. Динамика иммуносупрессивных субпопуляций иммунных клеток ($\times 10^6/L$)

Fig. 4. Dynamics of immunosuppressive subpopulations of immune cells ($\times 10^6/L$)

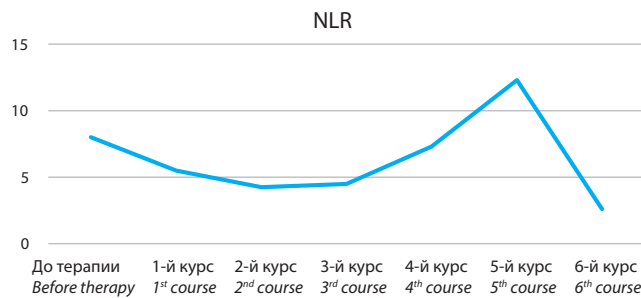


Рис. 5. Динамика показателя NLR

Fig. 5. Dynamics of NLR

рапии диагностирована лимфопения, в иммунограммах наблюдается отчетливый иммуносупрессивный паттерн. Несмотря на снижение иммунитета, на фоне проведения химиоиммунотерапии (химиотерапия 4-й линии и анти-GD2-моноклональные антитела) у пациентки сохранялась полная ремиссия. Прогрессирование заболевания наступило через 1 мес после завершения данного этапа лечения. В ходе анализа динамики иммунного статуса все наблюдаемые параметры, связанные с неблагоприятным исходом заболевания, а именно количество T_{reg} и MDSC, были на низких уровнях. Исключением составил показатель NLR, который превышал норму в 3–4 раза. Кроме того, после 2 курсов химиоиммунотерапии увеличилось количество NK-клеток (CD3⁺CD16⁺CD56⁺) и активированных HLA-DR⁺CD8⁺-клеток.

В последующем, несмотря на увеличение на фоне химиоиммунотерапии уровней иммуноактивирующих субпопуляций клеток в 1,5–3,0 раза (за исключением $\gamma\delta$ -Т-клеток), иммуносупрессивный паттерн лимфоцитов также реагировал в сторону увеличения, однако повышение его показателей (MDSC) было не таким значимым. Исключением явились T_{reg}-клетки, количество которых повысилось втрое. Данные изменения сопутствовали прогрессированию злокачественного заболевания.

Таким образом, в нашем клиническом случае в ходе использования для повышения эффективности лечения пассивной иммунотерапии не удалось преодолеть иммуносупрессивный барьер. Но, учитывая тенденцию к восстановлению количества иммуноактивирующих субпопуляций, необходимо рассматривать вопросы о начале иммунотерапии анти-GD2-моно-

клональными антителами GD2-позитивных опухолей в более ранние сроки (не у предлеченных пациентов) и продолжительности лечения как минимум до 1 года.

Возможно, в будущем необходимо будет рассмотреть задачи комбинации с цитокинами, иммунными адъювантами, таргетной терапией и/или ингибиторами контрольных точек, чтобы усилить эффекторные функции Т-клеток и/или ингибировать иммуносупрессивные пути. В этом контексте для оптимизации комбинации химиоиммунотерапии могут быть использованы выявленные иммунные маркеры в микроокружении опухоли (если они доступны) и/или системные иммунные маркеры периферической крови. Логичным объяснением эффективности является применение иммунотерапии на ранних стадиях заболевания, когда опухолевая нагрузка минимальна, например, в качестве адъювантного лечения у пациентов с высоким риском рецидива или минимальным количеством метастазов.

Интерпретация результатов иммуномониторинга в настоящее время имеет некоторые ограничения: недостаточные знания о сложных взаимодействиях между микроокружением опухоли и иммунной системой, отсутствие информации о биомаркерах, которые могут быть просто суррогатными показателями общего состояния пациента, и отсутствие стандартизации исследования. Изучая литературные данные и получая клинический опыт, интерпретация иммунологических результатов может меняться даже ретроспективно.

Имуномониторинговые анализы обладают потенциалом для выяснения иммунологических механизмов противоопухолевой иммунотерапии, мониторинга прогрессирования заболевания и отбора потенциальных кандидатов для такого лечения. Хотя некоторые методы продемонстрировали многообещающую корреляцию с клиническим исходом, большинство анализов иммунного статуса на сегодняшний день не смогли надежно выявить прогностические маркеры. Обнадеживающие подходы к иммуномониторингу направлены на выяснение специфичных для пациента иммунных профилей, охватывающих множество фенотипических и функциональных аспектов иммунной системы, которые могут лучше коррелировать с клиническими ответами на иммунотерапию. Тем не менее различия в системном и опухолевом микроокружении остаются значительным препятствием при интерпретации результатов иммуномониторинга.

В зависимости от механизма действия иммунотерапевтического вмешательства методы мониторинга гуморального ответа (титры антител) могут быть предпочтительнее методов, оценивающих индукцию и функцию антигенспецифичных Т-клеток. Но фенотипирование лимфоцитов служит очень гибким методом, позволяющим оценить как эффекторные, так и регуляторные популяции иммунных клеток, которые влияют на реакцию пациента на иммунотерапию. Учитывая быстрорастущую роль иммуногенетики в исследованиях, вероятно, что эти методы вскоре

будут использоваться для изучения критериев отбора пациентов для конкретных иммунотерапевтических вмешательств.

Однако в настоящее время наиболее целостный подход к мониторингу реакции пациента на иммунотерапию включает комбинацию и анализ нескольких независимых биомаркеров одновременно, которые в совокупности могут отражать иммунный фенотип. Хотя поиск прогностических иммунных биомаркеров иммунотерапии еще не закончен, уже появилось множество направлений и разработок механизмов иммунотерапии, ответов на терапевтические вмешательства и прогнозирования. Учитывая огромное разнообразие иммунных систем и реакций человека, необходимы лонгитюдные исследования, чтобы оценить иммунологические изменения, происходящие в процессе заболевания, лечения и динамического наблюдения. Кроме того, такие методы системного анализа, как масс-цитометрия, позволяют различать и анализировать все популяции иммунных клеток в данном образце крови в целях выявления скоординированных изменений во всех клеточных популяциях.

Заключение

Иммунные реакции — это всегда согласованная ассоциация множества специализированных клеточных популяций, взаимодействующих посредством прямых воздействий и секретируемых цитокинов и других медиаторов.

Прогрессирование опухоли и ее молекулярные характеристики оказывают различное влияние на основные субпопуляции иммунных клеток, и наоборот, различные соотношения субпопуляций иммунных клеток и их поляризация или состояние активации могут по-разному влиять на прогрессирование опухоли, ее ответ на терапию и выживаемость пациента. Все попытки идентифицировать надежный прогностический иммунный маркер пока приводят к противоречивым результатам, что можно объяснить значительным фенотипическим и функциональным разнообразием иммунных субпопуляций. Комбинация определенных маркеров с другими маркерами иммунного ответа значительно повышает точность прогноза, однако для этого необходимы дальнейшие проспективные исследования.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Spreafico F., Fernandez C.V., Brok J., Nakata K., Vujanic G., Geller J.I., Gessler M., Maschietto M., Behjati S., Polanco A., Paintsil V., Luna-Fineman S., Pritchard-Jones K. Wilms tumour. *Nat Rev Dis Primers*. 2021;7:75.
2. Karam S., Gebreil A., Alksas A., Balaha H.M., Khalil A., Ghazal M., Contractor S., El-Baz A. Insights into personalized care strategies for Wilms tumor: a narrative literature review. *Biomedicine*. 2024;12(7):1455.
3. Brillantino C., Rossi E., Minelli R., Bignardi E., Coppola M., Zeccolini R., Zeccolini M. Current role of imaging in the management of children with Wilms tumor according to the new UMBRELLA protocol. *Trans Med*. 2019;9:206.
4. Theilen T.M., Braun Y., Bochennek K., Rolle U., Fiegel H.C., Friedmacher F. Multidisciplinary treatment strategies for Wilms tumor: recent advances, technical innovations and future directions. *Front Pediatr*. 2022;10:852185.
5. Dome J.S., Graf N., Geller J.I., Fernandez C.V., Mullen E.A., Spreafico F., Van den Heuvel-Eibrink M., Pritchard-Jones K. Advances in Wilms tumor treatment and biology: progress through international collaboration. *J Clin Oncol*. 2015;33:2999. doi: 10.1200/JCO.2015.62.1888.
6. Lopes R.I., Lorenzo A. Recent advances in the management of Wilms' tumor. *F1000Research*. 2017;6:670.
7. Hong B., Dong R. Research advances in the targeted therapy and immunotherapy of Wilms tumor: A narrative review. *Transl. Cancer Res*. 2021;10:1559.
8. Fedorova L., Mudry P., Pilatova K., Selingerova I., Merhautova J., Rehak Z., Valik D., Hlavackova E., Cerna D., Faberova L., Mazanek P., Pavelka Z., Demlova R., Sterba J., Zdrzilova-Dubská L. Assessment of immune response following dendritic cell-based immunotherapy in pediatric patients with relapsing sarcoma. *Front Oncol*. 2019;9:1169.
9. Sait S., Modak S.I. Anti-GD2 immunotherapy for neuroblastomas. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2017;17(10):889–904. doi: 10.1080/14737140.2017.1364995.
10. Мельников М.Е., Кулева С.А., Кондратьев Г.В., Васильева М.М., Савельева О.Е. Механизмы цитотоксичности пассивной анти-GD2-иммунотерапии при опухолях детского возраста. *Успехи молекулярной онкологии*. 2025;(2):47–57. [Melnikov M.E., Kulyova S.A., Kondratyev G.V., Vasilieva M.M., Savelieva O.E. Mechanisms of cytotoxicity of passive anti-GD2 immunotherapy in pediatric tumors. *Uspexhi Molekulyarnoj Onkologii = Molecular Oncology Successes*. 2025;(2):47–57. (In Russ.)].
11. Zdrzilova-Dubská L., Valik D., Budinska E., Frgala T., Bacikova L., Demlova R. NKT-like cells are expanded in solid tumour patients. *Klin Onkol*. 2012;25(Suppl 2):2S21–5.
12. Gober H.J., Kistowska M., Angman L., Jenó P., Mori L., De Libero G. Human T cell receptor gamma delta cells recognize endogenous mevalonate metabolites in tumor cells. *J Exp Med*. 2003;197:163–8.
13. Cibulka M., Selingerova I., Fedorova L., Zdrzilova-Dubská L. Immunological aspects in oncology – circulating $\gamma\delta$ T-cells. *Klin Onkol* 2015;28(Suppl 2):2S60–8.
14. Vignali D.A., Collison L.W., Workman C.J. How regulatory T cells work. *Nat Rev Immunol*. 2008;8:523–32.
15. Pilatova K., Budinska E., Bencikova B., Nenutil R., Sefr R., Fedorova L., Hanáková B., Brychtová V., Zdrzilová Dubská L. Circulating myeloid suppressor cells and their role in tumour immunology. *Klin Onkol* 2017;30:s166–9.
16. Sieminska I., Rutkowska-Zapala M., Bukowska-Strakova K., Gruca A., Szafarska A., Kobylarz K., Siedlar M., Baran J. The level of myeloid-derived suppressor cells positively correlates with regulatory T cells in the blood of children with transient hypogammaglobulinaemia of infancy. *Cent Eur J Immunol*. 2018;43:413–20.
17. Lamano J.B., Ampie L., Choy W., Kesavabhotla K., DiDomenico J.D., Oyon D.E., Parsa A.T., Bloch O. Immunomonitoring in glioma immunotherapy: Current status and future perspectives. *J Neurooncol*. 2015;127(1):1–13. doi: 10.1007/s11060-015-2018-4.

Статья поступила в редакцию: 10.06.2025. Принята в печать: 28.10.2025.

Article was received by the editorial staff: 10.06.2025. Accepted for publication: 28.10.2025.