

УДК 615.371:616006

DOI: <https://doi.org/10.22141/2663-3272.4.2.2021.238669>Любота Р.В.<sup>1</sup>, Яковець Ж.П.<sup>1</sup>, Верещачко Р.І.<sup>1</sup>, Анікусько М.Ф.<sup>2</sup>, Любота І.І.<sup>2</sup><sup>1</sup>Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна<sup>2</sup>Київський міський клінічний онкологічний центр, м. Київ, Україна

## Клінічне значення протипухлинних вакцин (огляд літератури)

**Резюме.** Успіхи імунотерапії злоякісних новоутворень останніх десятиліть сприяли відновленню інтересу до можливого використання вакцин для лікування пухлин. Вирішальне значення у розробці протипухлинних вакцин мають пухлина-асоційовані антигени, які аномально експресуються клітинами пухлини. Завдяки стимуляції імунної пам'яті терапевтичні протипухлинні вакцини можуть сприяти тривалій ремісії абовилікуванню хворих. Терапевтичні протипухлинні вакцини завдяки потенційній безпечності, специфічності та тривалості ефекту можуть стати альтернативою сучасним методам імунотерапії або підвищити їх ефективність. У цій роботі систематизовано дані про антигенну структуру пухлини, характеристики протипухлинних вакцин, наведено результати досліджень з вивчення клінічної ефективності протипухлинних вакцин.

**Ключові слова:** протипухлинні вакцини; імунотерапія злоякісних пухлин; персоналізоване лікування; пухлина-асоційовані антигени; огляд

### Вступ

Винайдення вакцин є одним із найвизначніших досягнень охорони громадського здоров'я за останні 100 років. Вакцини внесли значний вклад у боротьбу з багатьма інфекційними захворюваннями. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), до початку пандемії SARS-CoV-2 сучасні програми вакцинації населення запобігали близько 6 млн смертей на рік по всьому світу [1]. Останнім часом з'являється все більше повідомлень про ефективне використання вакцин для лікування неінфекційних захворювань, зокрема, імунотерапії злоякісних пухлин (ЗП). Вперше вакцину проти ЗП, яка складалася з термічно інактивованих бактерій *Erysipelothrix rhusiopathiae*, застосував наприкінці XIX сторіччя американський хірург Вільям Колі. Підґрунтям для цього стали описані на той час в літературі випадки спонтанної регресії злоякісних пухлин у хворих на фоні гострих інфекційних захворювань, в першу чергу еризипелоїду. В подальшому для виготовлення вакцини В. Колі використовував суміш вбитих нагріванням *Streptococcus pyogenes* та *Serratia mersacems*, яка отримала назву «токсини Колі». Загалом В. Колі провів вакцинацію близько 1000 хворим із неоперабельними ЗП, і у близько половини всіх випадків спостерігалася спон-

танна регресія пухлин, а в частини хворих тривалість регресії могла свідчити провилікування від ЗП\*. Однак через відсутність теоретичного підґрунтя та чіткої методології запропоноване В. Колі лікування підлягало активній критиці, а з упродовженням променевої та хіміотерапії його підхід було надовго виключено з клінічної практики. В сучасній онкологічній практиці широко застосовується аналогічний запропонованому В. Колі метод протипухлинної терапії, а саме інстиляція вакцини БЦЖ у хворих на рак сечового міхура [2].

Успіхи імунотерапії злоякісних пухлин (інтерферони, моноклональні антитіла, інгібітори імунних контрольних точок тощо) сприяли відновленню інтересу до можливого використання вакцин для лікування злоякісних пухлин. Ідеальна модель терапевтичної протипухлинної вакцини має базуватися на специфічній (адаптивній) імунній відповіді на пухлина-асоційовані

\*Слід зауважити, що такі дані наводить донька В. Колі (Helen Coley-Nauts), велика ентузіастка робіт батька (цит. за: McCarthy E.F. The toxins of William B. Coley and the treatment of bone and soft-tissue sarcomas. Iowa Orthop J. 2006. 26. 154-8; саме на цю публікацію посилається джерело [2]). З наукової точки зору вони недоказові (Прим. ред.).

антигени (ПАА), що забезпечить ефективне та безпечне лікування злоякісних пухлин та вироблення тривалого протипухлинного імунітету [3]. В дослідженнях, які вивчали антигенний склад клітин ЗП, виявлено аномально високу експресію деяких антигенів, характерних для нормальних клітин, але більшість з них мають необхідні для клінічної ефективності специфічність та імуногенність. Також у пухлинних клітинах виявлено низку антигенів (неоантигенів), що мають високу пухлинну специфічність порівняно з нормальними клітинами та достатню імуногенність для забезпечення клінічної ефективності вакцин. Близько 95 % неоантигенів унікальні для кожного хворого, що значно ускладнює адаптацію протипухлинної вакцини для великої кількості пацієнтів і тим самим унеможлиблює промислове виробництво вакцин. Тому нині для виробництва протипухлинних вакцин найчастіше використовують персоналізований та/або поліклональний підхід. Поліклональний підхід виготовлення протипухлинних вакцин полягає у використанні аутологічних цільноклітинних вакцин або пухлинних лізатів, включаючи неоантигени, і не вимагає ідентифікації окремих антигенів, зокрема і ПАА. Пухлинні клітини під впливом фізичних факторів (швидке заморожування/відтаювання, тепловий шок, опромінення тощо) втрачають здатність проліферувати, або проводять їх лізис з утворенням лізатів пухлин. Під час аналізу 173 опублікованих досліджень, в яких брали участь понад 3000 хворих, які отримували вакцини на основі пухлинних клітин або лізатів пухлини, об'єктивна відповідь на терапію зафіксована у 8,1 % проти 3,6 % хворих, яким проводилася антиген-специфічна терапія [4]. Однак у

клінічних випробуваннях більшість вакцин не продемонстрували значної терапевтичної ефективності та не сприяли виробленню стійкого адаптивного протипухлинного імунітету. В низці досліджень виявлено, що використання вакцин для запобігання виникненню ЗП є більш ефективним, ніж застосування терапевтичних протипухлинних вакцин. З огляду на бурхливий розвиток імунотерапії ЗП в цілому та застосування протипухлинних вакцин зокрема, в даній роботі наведені узагальнені дані про доцільність, ефективність та безпечність використання вакцин для профілактики та лікування хворих на злоякісні пухлини, а також перспективи розвитку цього напрямку [5].

## Антигени пухлини

Антигенна структура клітин пухлини має вирішальне значення у розробці протипухлинних вакцин. Мішенню більшості протипухлинних вакцин є пухлина-асоційовані антигени, які аномально експресуються клітинами ЗП. Виділяють такі класи ПАА: онкофетальні та антигени, які походять з онкогенних вірусів, пухлинні антигени зародкової тканини (Cancer-testis antigens), тканиноспецифічні антигени пухлин, пухлинноспецифічні мутовані антигени, нормальні клітинні білки, що абераційно експресуються пухлинними клітинами. В табл. 1 наведено основні класи ПАА [6].

Є декілька перешкод на шляху розробки вакцин, дія яких спрямована на ПАА.

По-перше, до ПАА, які є автоантигенами, існує природна або набута імунна толерантність, тому В- та Т-лімфоцити, які розпізнають ці антигени, могли бути вилучені з пулу імунних клітин організму. Тому проти-

Таблиця 1. Основні класи пухлина-асоційованих антигенів

Клас ПАА	Приклади*	Локалізація пухлини	Переваги	Недоліки
1	2	3	4	5
Онкофетальні	CEA (CD66)	Шлунково-кишковий тракт, легеня, грудна залоза, яєчники, простата, щитоподібна залоза	Можуть бути мішенями для протипухлинної імунотерапії	Небажані наслідки (токсичні ефекти) через вплив на клітини поза пухлиною
	iLPR	Грудна залоза, легеня, яєчники, простата, кровотворна система, нирка		
	TAG-72 (CA 72-4)	Простата, яєчники, ободова кишка, грудна залоза, легеня, підшлункова залоза		
	AFP	Печінка, яєчники, яєчко, ободова кишка		
Антигени онкогенних вірусів	HPV	Шийка матки, пухлини голови та шиї	Специфічні для пухлини. Можуть бути мішенями для профілактики та лікування ЗП. Мінімальний ризик виникнення токсичності поза пухлиною	Низька частота виникнення вірус-асоційованих ЗП
	EBV	Пухлини голови та шиї, лімфоїдна тканина		
	HERV	Грудна залоза, ободова кишка, легеня, пухлини голови та шиї, яєчники, ендометрій, яєчко, простата, кровотворна система, нирка, меланоцити, підшлункова залоза		

Продовження табл. 1

1	2	3	4	5
Пухлинні антигени зародкової тканини (Cancer-testis antigens)	HOM-TES85 (LUZP4)	Печінка, легеня, яєчники, меланоцити, головний мозок, грудна залоза, жовчний міхур	Потенційно специфічні для пухлини. Можуть бути мішенями для профілактики та лікування ЗП	Небажані наслідки (токсичні ефекти) через вплив на здорові тканини. Низька частота виявлення в пухлинах
	NY-ESO-1 (CTAG1B)	Головний мозок, меланоцити, яєчники, легеня, грудна залоза, печінка, стравохід		
	MAGEB1	Печінка, стравохід		
	SAGE1, TAF7L	Пухлини голови та шиї		
	SPANXA1, SPANXB2, SPANXC, SPANXD	Меланоцити		
	NXF2	Легеня, жовчний міхур		
	PASD1	В-лімфоцити		
	BRDT	Легеня		
SYCP1	Головний мозок			
Тканиноспецифічні антигени пухлин	Melan-A/MART-1	Меланоцити	Можуть бути мішенями для протипухлинної імунотерапії	Небажані наслідки через вплив на клітини поза пухлиною. Низька імуногенність
	gp100/pmel17			
	gp75/TRP-1, TRP-2			
	Тирозиназа			
	MC1R	Простата		
	PSA			
PAP				
Пухлинноспецифічні мутовані антигени	$\beta$ -catenin	Меланоцити, простата	Специфічні для пухлини, тому мають мінімальний ризик токсичності поза пухлиною	Потребують хірургічної резекції пухлини для подальшого секвенування геному і персоналізації лікування
	BRCA1/2	Грудна залоза, яєчники		
	CDK4	Грудна залоза, меланоцити, шкіра, кісткова та м'язова тканина, сечовий міхур, яєчко, легеня		
	p53	Більшість локалізацій		
	TGF- $\beta$ RII	Шлунково-кишковий тракт, легеня, грудна залоза, яєчники, простата		
	MUM1	Кровотворна система		
	Фібронектин	Грудна залоза, жовчний міхур, пухлини голови та шиї, товста кишка, легеня, простата		
	Ras	Шлунково-кишковий тракт, легеня, ендометрій, меланоцити, простата, щитоподібна залоза, кровотворна тканина, пухлини голови та шиї		
Нормальні клітинні білки, що абераційно експресуються пухлинними клітинами	BING-4	Меланоцити	Можуть бути мішенями для протипухлинної імунотерапії	Високий ризик небажаних наслідків через вплив на клітини поза пухлиною
	Циклін B1	Грудна залоза, шлунково-кишковий тракт, пухлини голови та шиї		
	9D7	Нирка		
	Ep-CAM	Грудна залоза, легеня, простата, шлунково-кишковий тракт, пухлини голови та шиї, нирка, яєчники, щитоподібна залоза		

Закінчення табл. 1

1	2	3	4	5
	EphA3	Головний мозок, нирка, простата, яєчко, грудна залоза, ендометрій, шийка матки, меланоцити, товста кишка, легеня, шлунок, стравохід		
	Her2/neu	Грудна залоза, яєчники, ендометрій, нирка, пухлини голови та шиї, шлунково-кишковий тракт, простата, легеня		
	Теломераза	Нирка, сечовий міхур, печінка, щитоподібна залоза, меланоцити, жирова тканина, головний мозок		
	Мезотелін	Підшлункова залоза		
	SAP-1	Товста кишка		
	Сурвівін (BIRC5)	Грудна залоза, легеня, стравохід, шлунково-кишковий тракт, яєчники, меланоцити, кровотворна тканина		

**Примітки:** \* — CEA — раково-ембріональний антиген; iLPR — незрілий ламініновий рецептор; TAG-72 — асоційований з пухлиною глікопротеїн-72; AFP — альфа-фетопротейн, HPV — вірус папіломи людини; EBV — вірус Епштейна — Барр; HERV — ендогенні ретровіруси людини; PSA — простатоспецифічний антиген; PAP — простатична кислота фосфатаза; EpCAM — молекула адгезії епітеліальних клітин; EphA3 — еритропоетин-продукуючий гепатоцелюлярний рецептор людини A3; Her2/neu — рецептор епідермального фактора росту людини 2-го типу.

пухлинна вакцина повинна «порушити» імунну толерантність до ПАА шляхом стимуляції Т-клітини внаслідок використання сильних ад'ювантів, коstimуляторів та повторної вакцинації. Але попри ці модифікації в клінічних випробуваннях протипухлинні вакцини, спрямовані на ПАА, не продемонстрували достатньої імунної відповіді, необхідної для досягнення вираженого клінічного ефекту. В більшості випадків такі вакцини призводять до активації та проліферації CD8 антиген-специфічних Т-лімфоцитів до рівня < 1 % від загальної кількості циркулюючих CD8-Т-лімфоцитів, що значно нижче порівняно з ефективними противірусними вакцинами, застосування яких призводить до рівня CD8 антиген-специфічних Т-клітин > 5 % від загальної кількості [7]. Наприклад, вакцина проти віспи (Druvax) стимулює збільшення до 40 % від загальної кількості активованих противірусних CD8-Т-клітин, а вакцина PROSTVAC-VF, націлена на PSA, при метастатичному раку передміхурової залози індукує близько 0,03 % антиген-специфічних Т-лімфоцитів, що стало причиною зупинки клінічного випробування вакцини PROSTVAC-VF у III фазі [8]. Окрім збільшення кількості антиген-специфічних Т-лімфоцитів у периферичній крові, важливим прогностичним показником ефективності протипухлинних вакцин є кількість Т-лімфоцитів, що інфільтрують пухлину (ЛІП). Кількість ЛІП може бути більш інформативним показником прогнозування ефективності в клінічних дослідженнях, але обмежує вивчення ефективності протипухлинних вакцин у ад'ювантному режимі.

По-друге, вакцини проти ПАА можуть мати побічний вплив на здорові клітини, які також можуть експресувати, хоча і меншою мірою, порівняно з клітинами пухлини, ці антигени. Протипухлинні вакцини, що нині існують, мають незначні побічні ефекти, але у багатьох випадках вони були неефективними, що свідчить про їх низьку активність, зокрема і проти антигенів нормальних клітин. Так, наприклад, Т-клітинна вакцина, спрямована на раково-ембріональний антиген (CEA), що також експресується в нормальній кишковій тканині, продемонструвала клінічну ефективність у хворих на метастатичний колоректальний рак, але викликала тяжкий коліт [9]. Цілкові імовірно, що при підвищенні клінічної ефективності протипухлинних вакцин, особливо на основі ПАА, які експресуються нормальними клітинами, можливе збільшення кількості або вираженості їх побічних ефектів. Тому дослідження та подальший вибір ПАА має вирішальне клінічне значення для розробки протипухлинних вакцин.

### Характеристика протипухлинних вакцин

Накопичені на сьогодні дані про канцерогенез свідчать, що імунна система має здатність розпізнавати трансформовані злоякісні клітини та обмежувати ріст пухлини, тому вакцинація розглядається як перспективний метод профілактики та лікування раку. Управління з санітарного нагляду за якістю харчових продуктів та медикаментів (FDA) схвалило застосування з метою профілактики раку шийки матки вакцин (Gardasil® та Cervarix®) проти віруса папіломи

людини (тип 16 та 18), який є причиною близько 70 % всіх випадків раку шийки матки. Обидві вакцини мають добру переносимість та високу імуногенність, але відсутність чітких критеріїв вибору груп населення і даних стосовно тривалості набутого після вакцинації імунітету, а також висока вартість вакцин обмежують їх широке застосування, особливо в країнах, що розвиваються, на які наразі припадає близько 80 % випадків захворювання на рак шийки матки [10]. Ще однією вакциною, що застосовується для профілактики ЗП, є вакцина проти вірусу гепатиту В (HBV). Близько 80 % випадків захворювання на первинний рак печінки пов'язано з хронічним вірусним гепатитом В. Вакцина проти HBV характеризується доброю переносимістю, високою імуногенністю й забезпечує пожиттєвий імунітет [11]. Генотипна нестабільність і неповне розуміння імунної відповіді обмежують розробку ефективних профілактичних вакцин проти вірусу гепатиту С, вірусу Епштейна — Барр, *Helicobacter pylori* та інших інфекційних агентів, участь яких у канцерогенезі є беззаперечною. Канцерогенез більшості пухлин — процес складний і поліетіологічний, а роль інфекційних агентів у ньому або незначна, або взагалі відсутня (не доведена), що є значною перешкодою на шляху винайдення профілактичних протипухлинних вакцин.

Розробка та впровадження терапевтичних протипухлинних вакцин є перспективним напрямком імунотерапії ЗП і має на меті посилення пухлиноспецифічної імунної відповіді. На сучасному етапі всі методи розробки протипухлинних вакцин можна поділити на три основні категорії: клітинні вакцини, пептидні вакцини та вакцини на основі нуклеїнових кислот. Більшість вакцин добре переносяться та мають мало побічних ефектів [3, 12, 13]. Протипухлинні вакцини на основі неочищених пухлинних лізатів, очищених пухлинних антигенів, ослаблених пухлинних клітин мають тривалу історію застосування, але низьку клінічну ефективність. Потенційні обмеження цих підходів до розробки протипухлинних вакцин пов'язані зі складністю в отриманні у великій кількості специфічних для пацієнта клітин пухлини, виробництвом вакцини (особливо при необхідності повторних вакцинацій) та наявністю великої кількості побічних контамінантів [14]. Ефективність вакцин на основі аутологічних пухлинних клітин вивчалася при раку легень, колоректальному раку, меланомі, нирково-клітинному раку та раку простати. В багатьох дослідженнях для підвищення імуногенності вакцини пухлинні клітини підлягали генетичній модифікації. Наприклад, GVAX — протипухлинна вакцина на основі генетично модифікованих пухлинних клітин, що здатні до секреції гранулоцитарно-макрофагального колонієстимулюючого фактора (GM-CSF). Застосування вакцини GVAX показало обнадійливі результати в I та II фазі клінічних досліджень при недрібноклітинному раку легень, раку підшлункової та передміхурової залоз. Однак монотерапія GVAX в III фазі досліджень не була ефективною, тому наразі продовжуються дослідження ефективності комбінації цієї вакцини з іншими методами протипухлинного лікування у хворих на рак підшлункової

залози та гормон-резистентний рак простати [15]. Відсутність клінічної ефективності монотерапії вакциною gemogenovacel-T (Vigil) зафіксована при лікуванні хворих на III–IV стадію раку яєчників [16].

Дендритні клітини (ДК) здатні поглинати та презентувати ПАА за допомогою різних механізмів, ініціюючи потужні ефекторні протипухлинні реакції. Ефективність протипухлинних вакцин на основі ДК вивчалася протягом останніх 30 років у понад 300 дослідженнях [17]. Майже всі відомі на сьогодні ПАА потенційно можуть бути завантажені та презентовані ДК, але не всі антигени, презентовані ДК, можуть стимулювати активацію імунної відповіді [18]. В 2010 році FDA схвалило застосування вакцини sipuleucel-T (Provenge) на основі аутологічних ДК для лікування метастатичного гормон-резистентного раку передміхурової залози. Вакцина являє собою неочищену фракцію лейкоцитів периферичної крові пацієнта, які культивують з простатичною кислотою фосфатазою (PAP) в середовищі з GM-CSF. ДК є основним активним компонентом вакцини (близько 11,2 %) і презентують антиген PAP для подальшої стимуляції та індукції антиген-специфічних Т-лімфоцитів. Ефективність терапії вивчалася у дослідженні IMPACT. Серед 512 пацієнтів з метастатичним гормон-резистентним раком простати без вісцеральних метастазів 2 : 1 отримували лікування sipuleucel-T або плацебо. Результати дослідження продемонстрували незначне, але статистично значуще збільшення загальної виживаності на 4,1 місяця хворих, які отримували Provenge, порівняно з плацебо (25,8 проти 21,7 місяця відповідно), тоді як не було значної переваги у медіані виживання без ознак прогресування (3,7 та 3,6 місяця) у групі sipuleucel-T та плацебо відповідно. У 2011–2017 роках проводилися дослідження PROCEED, в яких брали участь 1976 хворих на метастатичний гормон-резистентний рак простати. Середній вік хворих становив 72 роки, а вихідний середній рівень PSA — 15,0 нг/мл; 86,7 % були білими, а 11,6 % — афроамериканцями. При медіані спостереження 46,6 міс. зафіксовано 1255 померлих пацієнтів, 964 особи (76,8 %) померли від прогресування раку передміхурової залози. Середній час від першої інфузії sipuleucel-T до смерті від раку простати становив 42,7 місяця (95% довірчий інтервал (ДІ) 39,4–46,2 місяця). Один або декілька препаратів (абіратерон, ензалутамід, доцетаксел, кабазитаксел або радій-223) отримували 77,1 % пацієнтів після інфузії sipuleucel-T [19]. Найпоширенішими побічними явищами терапії sipuleucel-T були озноб, втома, лихоманка, біль у спині, нудота, висип, біль у суглобах та головний біль переважно легкого та середнього ступеня тяжкості. Частота побічних ефектів 3-го та 4-го ступенів становила 23,6 та 4,0 % відповідно. Результати дослідження PROCEED свідчать про ефективність та безпечність застосування вакцини Provenge у хворих на метастатичний гормон-резистентний рак передміхурової залози, але всі процеси, пов'язані з виробництвом персоналізованої вакцини, потребують дуже великих матеріальних витрат [19–21]. Висока вартість вакцини Provenge є лімітуючим фактором у її широкому клінічному використанні.

*Пептидні вакцини* здатні індукувати імунну відповідь на специфічні антигенні епітопи клітин ЗП і переважно не експресуються клітинами нормальних тканин. Вакцини на основі пептидів мають низьку токсичність, а їх виготовлення є відносно простою технологією. Але більшість з них мають низьку імуногенність, що пов'язано з використанням коротких пептидів (< 15 амінокислот), включаючи епітопи мінімальної довжини. Ці вакцини для посилення імуногенності потребують додавання ад'юванта: GM-CSF, білки теплового шоку (HSP), солі алюмінію, емульсії «масло у воді» (MF59) та монофосфорильний ліпід А (MPL-A) з алюмінієвою сіллю, імідазохінолін. З метою підвищення ефективності пептидних вакцин розроблені імунотерапевтичні засоби, що складаються з високоімуногенних синтетичних довгих пептидів (synthetic long peptide (SLP)). Вакцини на основі SLP здатні запобігати центральним механізмам розвитку імунної толерантності завдяки ефективній доставці антигенів до ДК, активуючи CD4+ та CD8+ Т-клітинні імунні реакції. Протипухлинні SLP вакцини (ISA101, SVN53-67/M57-KLH) продемонстрували обнадійливі результати в доклінічних випробуваннях, тому зараз їх ефективність вивчають у клінічних дослідженнях [3, 13, 22].

Перевагою протипухлинних вакцин на основі *нуклеїнових кислот*, як і пептидних вакцин, є відносно просте та недороге виробництво, а також їх здатність поглинатися різними антигенпрезентуючими клітинами та активувати імунну відповідь до декількох епітопів. Але через низьке поглинання клітинами нуклеїнових кислот ДНК- та РНК-вакцини демонструють низьку клінічну ефективність. Для збільшення поглинання клітинами вакцин на основі нуклеїнових кислот використовують такі методи доставки: вірусні вектори, наночастинки, генні гармати, масив мікроголок, електропорація та ін., які підвищують імуногенність до 100–1000 разів порівняно з «голими» ДНК- та РНК-вакцинами [23]. ДНК-вакцини продемонстрували протипухлинну ефективність в доклінічних дослідженнях. Так, наприклад, застосування вакцини VGX-3100, яка містить антигени E6 та E7 HPV, сприяє регресії пухлини у 48,2 % жінок з цервікальною інтраепітеліальною неоплазією 2-го та 3-го ступенів (CIN 2/3) порівняно з 30% регресією у хворих із групи плацебо [24]. Ефективність застосування VGX-3100 у хворих на плоскоклітинний рак шийки матки вивчається в клінічному дослідженні NCT03185013. Вакцини на основі РНК на відміну від ДНК-вакцин не вбудовуються в геном, що попереджує канцерогенність, функціонують в цитоплазмі, здатні до самовідтворення, тому зберігаються в клітині довше, і відповідно необхідна менша доза вакцини порівняно з вакцинами на основі ДНК. Нині декілька вакцин на основі РНК продемонстрували ефективність при раку нирки та меланомі у I–II фазі клінічних випробувань [25].

Найпоширенішим способом введення вакцин на основі нуклеїнових кислот у клітини є вірусна трансдукція (використання вірусних векторів). Найчастіше як вектори вакцин використовують віруси з родини покс-вірусів, аденовірусів та альфа-вірусів, які ослаблені або мають дефекти реплікації для нівелювання можливих побічних ефектів вакцинації. Суттєвим не-

доліком використання вірусних векторів можна вважати протівірусний імунітет, який обмежує ефективність повторних вакцинацій. Стратегія гетерологічної первинної імунізації, що полягає у повторному введенні одного й того ж пухлинного антигена з різними вірусними векторами, слугує для вирішення цієї проблеми. Одним із вдалих прикладів ефективного використання гетерологічної первинної імунізації для протипухлинних вакцин є препарат PROSTVAC-VF/TRICOM. У цій протипухлинній вакцині для праймінгу використовується вірус вісповакцини, який кодує простатоспецифічний антиген, а в подальшому вводяться шість бустер-доз вірусу віспи птиці, що кодує PSA. Застосування протипухлинної вакцини PROSTVAC-VF/TRICOM порівняно з плацебо призвело до збільшення загальної виживаності хворих на метастатичний гормон-резистентний рак простати на 8,5 міс. у II фазі клінічних випробувань. Проте в III фазі випробування застосування вакцини не сприяло збільшенню загальної виживаності хворих на метастатичний гормон-резистентний рак простати, і дослідження було зупинено. Однією із можливих причин неефективності вакцини дослідники вважають нездатність вакцини PROSTVAC-VF/TRICOM подолати імуносупресивні механізми мікрооточення пухлини, а подальші дослідження будуть зосереджені на вивченні ефективності комбінації вакцини з іншими методами протипухлинної терапії [26].

До вакцинотерапії ЗП також можна зарахувати і застосування онколітичних вірусів. Переваги онковірусної імунотерапії порівняно з іншими протипухлинними вакцинами полягають в її специфічності щодо пухлинних клітин. Інфікування пухлинних клітин вірусами майже не залежить від експресії рецепторів, а також від мутаційної та транскрипційної стійкості, яка може виникнути у відповідь на введення вакцини. Онколітичні віруси можуть посилити або відновити вже існуючий протипухлинний імунітет, або викликати нову антигенну відповідь [27]. Вакцини на основі онколітичних вірусів мають високу імуногенність та відносно прості у виробництві. В наш час єдиною схваленою FDA онколітичною протипухлинною вакциною, що містить генетично модифікований вірус простого герпесу I типу, є талімоген лагерпарепвек (T-Vec або Imlygic) [13, 27]. В дослідженні OPTiM вивчалась ефективність застосування T-Vec у 436 хворих з нерезектабельною меланомою IIIB, IIIC та IV стадії, які раніше не отримували протипухлинного лікування. Всіх хворих рандомізували у співвідношенні 2 : 1 в групу T-Vec (295 хворих) та групу GM-CSF (141 пацієнт). Частота об'єктивної відповіді в групі T-Vec становила 26 % (11% повна регресія) проти 6 % (1% повна регресія) в групі GM-CSF. Медіана загальної виживаності дорівнювала 23,3 міс. в групі T-Vec та 18,9 міс. у контрольній групі [28]. Результати дослідження OPTiM стали потужним стимулом для розробки онколітичних імунотерапевтичних засобів.

### **Ефективність комбінації вакцин з іншими видами протипухлинної терапії**

Монотерапія ЗП протипухлинними вакцинами у більшості випадків виявилася неефективною. Вважається, що низька клінічна ефективність монотерапії вакцинами пов'язана з адаптивними імуносупресивними властивостями пухлинних клітин та мікроочередження пухлини, а для подолання останніх доцільним є застосування протипухлинних вакцин у комбінації з іншими методами протипухлинної терапії. Комбінація протипухлинних вакцин з променевою чи хіміотерапією показала ефективність у доклінічних дослідженнях. Іонізуюче випромінювання викликає імунний стрес та загибель пухлинних клітин, що викликає активацію Т-лімфоцитів та їх міграцію в пухлину, а вакцина сприяє підтриманню пулу імунних клітин. Ефективність протипухлинної вакцини в умовах низької концентрації ПАА незначна, але завдяки цитотоксичному/цитолітичному впливу цитостатиків кількість ПАА збільшується. Наприклад, циклофосфамід з подальшим введенням протипухлинної вакцини може підвищити кількість та функціональну активність антигенспецифічних Т-лімфоцитів [29]. Дослідження з вивчення

ефективності комбінованого застосування вакцини й інших методів лікування наведено в табл. 2.

У дослідженні D. Laheru та співавт. (2008) вивчали ефективність та безпечність застосування вакцини на основі двох алогенних клітинних ліній раку підшлункової залози, що генетично модифіковані для експресії GM-CSF поєднано з циклофосфамідом у хворих на поширений рак підшлункової залози. В когорті А (30 хворих) отримували тільки вакцину GVAX 1 раз на 21-й день, максимум 6 доз, а в когорті Б (20 хворих) пацієнтам вводили циклофосфамід по 250 мг/м<sup>2</sup> внутрішньовенно за 1 день до вакцини, як когорті А. В результаті дослідження виявлено, що проведене лікування має мінімальну токсичність та сприяє стабілізації захворювання протягом 18 тижнів у 16,7 % пацієнтів з когорти А та у 40 % хворих з когорти Б. Середня тривалість життя (від уведення 1 дози вакцини до смерті пацієнта) становила 69 днів і 130 днів у когорті А та когорті Б відповідно. Медіана виживаності дорівнювала 2,3 міс. в когорті А проти 4,3 міс. у когорті Б [30].

Ефективність конкурентного використання вакцини GVAX з іпілімумабом вивчали D.T. Le та співавт.

**Таблиця 2. Дослідження з вивчення ефективності комбінованого застосування вакцини з іншими методами протипухлинної терапії**

Тип вакцини	Локалізація пухлини*	Дизайн дослідження	Ефективність
1	2	3	4
GVAX — вакцина на основі клітин раку підшлункової залози, які генетично модифіковані для експресії GM-CSF	РПЗ	Когорта А (n = 30): тільки вакцина GVAX. Когорта Б (n = 20): GVAX + циклофосфамід	<b>МЗВ:</b> Когорта А — 2,3 міс. Когорта Б — 4,3 міс.
		Група 1 (n = 15): тільки іпілімумаб. Група 2 (n = 15): іпілімумаб + GVAX	<b>МЗВ:</b> Група 1 — 3,6 міс. Група 2 — 5,7 міс.
		GVAX + стандартна ад'ювантна хіміопроменева терапія	<b>Середня БРВ</b> — 17,3 міс. <b>МЗВ</b> — 24,8 міс. 1-річна ЗВ — 86 %. 2-річна ЗВ — 61 %
GVAX — вакцина на основі клітин раку простати, які генетично модифіковані для експресії GM-CSF	РП	Група 1: GVAX + доцетаксел. Група 2: доцетаксел + преднізолон	<b>МЗВ:</b> Група 1 — 12,2 міс. Група 2 — 14,1 міс.
Canvaxin — алогенна цільноклітинна вакцина з опромінених трьох клітинних ліній меланоми	Меланома	Група 1 (n = 250): БЦЖ + плацебо. Група 2 (n = 246): Canvaxin + БЦЖ	<b>Середня БРВ:</b> Група 1 — 7,6 міс. Група 2 — 8,5 міс. <b>5-річна БРВ:</b> Група 1 — 23,8 міс. Група 2 — 30 міс. <b>10-річна БРВ:</b> Група 1 — 21,7 міс. Група 2 — 30 міс. <b>МЗВ:</b> Група 1 — 39,1 міс. Група 2 — 34,9 міс. <b>5-річна ЗВ:</b> Група 1 — 44,9 міс. Група 2 — 39,6 міс. <b>10-річна ЗВ:</b> Група 1 — 33,3 міс. Група 2 — 36,4 міс.

Закінчення табл. 2

1	2	3	4
PROSTVAC-VF/TRICOM — вірус вісповакцини, який кодує PSA, для праймінгу та бустер-дозу вірусу віспи птиці, що кодує PSA	РП	Група 1 (n = 432): тільки PROSTVAC. Група 2 (n = 432): PROSTVAC + GM-CSF. Група 3 (n = 433): плацебо	<b>МЗВ:</b> Група 1 — 34,4 міс. Група 2 — 33,2 міс. Група 3 — 34,3 міс.
TroVax (MVA-5T4) — атенуйований вірус вісповакцини, модифікований вірусом коров'ячої віспи Ankara (MVA), який доставляє онкофетальний антиген 5T4	НКР	Група 1 (n = 365): стандартна терапія + TroVax. Група 2 (n = 367): стандартна терапія + плацебо	<b>МЗВ:</b> Група 1 — 20,1 міс. Група 2 — 19,2 міс.

**Примітки:** \* — РПЗ — рак підшлункової залози; ЗВ — загальна виживаність; МЗВ — медіана загальної виживаності; БРВ — виживаність без ознак захворювання; РП — рак простати; БЦЖ — бацила Кальметта — Герена; НКР — нирково-клітинний рак.

(2013) в дослідженні NCT00836407. Хворих із поширеною протоковою аденокарциномою підшлункової залози, які раніше отримували протитухлинну терапію з приводу цього захворювання, рандомізували в дві групи. В групі 1 15 хворих отримували монотерапію іпілімумабом по 10 мг/кг внутрішньовенно, а в групі 2 15 пацієнтам проводили комбіновану терапію: іпілімумаб по 10 мг/кг + GVAX перед інфузією іпілімумабу. Індукційні дози вводили кожні 3 тижні (всього 4 дози) з подальшим уведенням підтримуючих доз кожні 12 тижнів. Як і в інших дослідженнях, побічні імунні ефекти іпілімумабу 3–4-го ступеня тяжкості спостерігалися у 20 % хворих з обох груп. Медіана виживаності становила 3,6 міс. у пацієнтів групи 1 проти 5,7 міс. у групі 2 ( $p = 0,072$ ). Кількість хворих, які прожили більше 1 року після початку терапії, була вище на 20 % у групі комбінованого лікування (7 % у групі 1 проти 27 % у групі 2) [31].

Е. Lutz та співавт. (2011) в одноцентровому дослідженні фази II вивчали ефективність та безпечність призначення вакцини GVAX для лікування 60 пацієнтів, хворих на резектабельний рак підшлункової залози, в комбінації з ад'ювантною хіміопроменевою терапією на основі 5-фторурацилу за протоколом RTOG 9704. Перше введення вакцини здійснювали через 8–10 тижнів після хірургічного лікування. Після завершення ад'ювантною хіміопроменевою терапії пацієнти отримували ще 2–4 курси лікування вакциною GVAX з інтервалом в 1 міс. П'ята та остання (шоста) ревакцинація виконувалася через 6 міс. після четвертого введення GVAX. Середня виживаність без ознак захворювання становила 17,3 міс., а дворічна загальна виживаність — 61 %. Для контролю ефективності лікування в дослідження було включено ретроспективні дані хворих на рак підшлункової залози, які проходили лікування в цій же клініці (Johns Hopkins Hospital, Балтимор, Меріленд, США) та мали аналогічні клініко-морфологічні характеристики. Медіана виживаності в групі GVAX становила 24,8 міс. проти 20,3 міс. в контрольній групі. Однорічна загальна виживаність хворих, яким проводилася тільки хіміопроменевою терапією, була 81,8 %, а у групі хворих, які отримували вакцину GVAX, — 86 % [32].

Дослідження Е. J. Small та співавт. (2009) мало на меті оцінити ефективність конкурентного застосування вакцини на основі клітин раку простати, що генетично модифіковані для експресії GM-CSF з доцетакселом, у хворих на метастатичний гормон-резистентний рак простати. В контрольній групі лікування передбачало призначення комбінації «доцетаксел + преднізолон». У цьому багатоцентровому дослідженні планувалась участь 600 пацієнтів, проте через відсутність ефективності експериментального лікування дослідження припинено завчасно. Серед включених у дослідження 408 хворих на гормон-резистентний рак простати медіана виживаності становила 12,2 міс. в групі «GVAX + доцетаксел» проти 14,1 міс. в контрольній групі [33].

В багатоцентровому рандомізованому дослідженні NCT00052156 оцінювалась ефективність призначення Canvaxin разом з БЦЖ у хворих на метастатичну меланому. Перед рандомізацією всім хворим проведено хірургічне видалення всіх метастатичних вогнищ. У групу 1 рандомізували 250 хворих, які отримували БЦЖ + плацебо, а у групу 2 — 246 пацієнтів з метастатичною меланомою, яким проводили комбіноване лікування Canvaxin + БЦЖ. Через низьку вірогідність ефективності лікування дослідження було припинено завчасно у квітні 2005 року. Медіана загальної виживаності та 5-річна загальна виживаність хворих становила 38,6 міс. та 44,9 % відповідно в групі 1 та 31,4 міс. та 39,6 % відповідно в групі 2. Проте в деяких центрах спостереження за хворими продовжувалось, і станом на березень 2010 року медіана загальної виживаності та 5- і 10-річна виживаність в групі 1 становила 39,1 міс. та 43,3 і 33,3 % відповідно, а у групі 2 — 34,9 міс. та 42,5 і 36,4 % відповідно. В групі БЦЖ + плацебо медіана виживаності без ознак захворювання та 5- і 10-річна безрецидивна виживаність дорівнювали відповідно 7,6 міс. та 23,8 і 21,7 % проти 8,5 міс. та 30 і 30 % у групі Canvaxin + БЦЖ [34]. Тобто призначення Canvaxin та БЦЖ не є ефективним лікуванням хворих на метастатичну меланому, а тривала виживаність може бути пов'язана з хірургічним видаленням метастатичних вогнищ [35].



В дослідженні J.L. Gulley та співавт. (2019) вивчали ефективність комбінації «PROSTVAC-VF/TRICOM + GM-CSF» у хворих на метастатичний гормон-резистентний рак простати порівняно з монотерапією PROSTVAC-VF/TRICOM або плацебо. Хворих шляхом рандомізації розподілили на три групи. Група V (n = 432) — хворі отримували монотерапію PROSTVAC, група VG (n = 432) — PROSTVAC + GM-CSF, група P (n = 433) — плацебо. Жодний застосований метод лікування не збільшив загальну виживаність хворих. Медіана загальної виживаності становила 34,4 міс. в групі V, 33,2 міс. в групі VG та 34,3 міс. в групі плацебо [26].

R.J. Amato та співавт. (2010) вивчали доцільність конкурентного застосування вакцини TroVax (MVA-5T4) та стандартної терапії (інтерлейкінотерапія, інтерферонотерапія або сунітиніб) у хворих на метастатичний світлоклітинний рак нирки у багаточетровому рандомізованому дослідженні. TroVax — протипухлинна вакцина, що містить атенуйований вірус вісповакцини, модифікований вірусом коров'ячої віспи Ankara (MVA), який доставляє онкофетальний антиген 5T4. Всіх 733 хворих рандомізували (1 : 1) на однорідні групи за клініко-морфологічними факторами та методами стандартної протипухлинної терапії. Медіана загальної виживаності хворих, які отримували TroVax + стандартну терапію, дорівнювала 20,1 міс. проти 19,2 міс. у хворих, які отримували плацебо разом зі стандартною терапією [36].

## Обговорення

Використання вакцин для лікування злоякісних пухлин має багаторічну історію. Досягнення у вивченні імунобіології злоякісних пухлин за останні десятиліття забезпечили прорив у розробці ефективних методів імунотерапії новоутворень. Зокрема, моноклональні антитіла та інгібітори контрольних імунних точок (CTLA-4 і PD-1/PD-L1) збільшили частоту регресії пухлини та виявилися ефективними у хворих із пухлинами, резистентними до інших методів протипухлинної терапії. Ці досягнення стали поштовхом до подальшого вивчення імунологічних особливостей пухлинного процесу і підґрунтям для розробки нових та вдосконалення існуючих методів імунотерапії злоякісних пухлин загалом та протипухлинних вакцин зокрема. Терапевтичні протипухлинні вакцини можуть стати альтернативою імунотерапії, яка має безліч побічних ефектів, завдяки потенційній безпечності, специфічності та тривалості ефекту лікування. Теоретично можливо, що завдяки стимуляції імунної пам'яті протипухлинні вакцини можуть викликати тривалу ремісію або навітьвилікування хворих. На жаль, за рідкісним винятком, всі спроби розробки ефективної протипухлинної вакцини були невдалими. До основних проблем, які необхідно подолати для розробки ефективних протипухлинних вакцин, можна віднести такі: ідентифікація повного спектра антигенів пухлини, розробка векторів, які забезпечать максимально можливу Т-клітинну відповідь, адаптація структури вакцини для досягнення оптимальної презентації антигена антигенпрезентуючими клітинами, розробка методів подолання механізмів уникнення пухлини від

імунного нагляду. Стратегії комбінації протипухлинних вакцин з іншими методами протипухлинної терапії не підвищили ефективність лікування. Багато протипухлинних вакцин було розроблено, але більшість з них не довели свою ефективність у клінічних дослідженнях. Сподіваємося, що подальші дослідження допоможуть розробити ефективні, безпечні та універсальні протипухлинні вакцини, виробництво яких не потребуватиме значних матеріальних витрат.

**Конфлікт інтересів.** Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

## Список літератури

1. Kanno A.I., Barbosa M.M.F., Moraes L., Leite L.C.C. SARS-CoV-2 vaccine development and how Brazil is contributing. *Genet. Mol. Biol.* 2021 Mar 29. 44(1 Suppl 1). e20200320. doi: 10.1590/1678-4685-GMB-2020-0320. PMID: 33818582. PMCID: PMC8020624.
2. Oladejo M., Paterson Y., Wood L.M. Clinical Experience and Recent Advances in the Development of Listeria-Based Tumor Immunotherapies. *Front. Immunol.* 2021 Apr 14. 12. 642316. doi: 10.3389/fimmu.2021.642316. PMID: 33936058. PMCID: PMC8081050.
3. Morse M.A., Gwin W.R., 3<sup>rd</sup>, Mitchell D.A. Vaccine Therapies for Cancer: Then and Now. *Targeted oncology.* 2021 Jan 29. 16. 2. 121-152. <https://doi.org/10.1007/s11523-020-00788-w>.
4. Bastin D.J., Khan S.T., Montroy J., Kennedy M.A., Forbes N., Martel A.B., Baker L., Gresham L., Boucher D.M., Wong B., Shorr R., Diallo J.S., Fergusson D.A., Lulu M.M., Auer R.C., Kekre N. Safety and efficacy of autologous whole cell vaccines in hematologic malignancies: A systematic review and meta-analysis. *Hematol. Oncol.* 2021 May 8. doi: 10.1002/hon.2875. Epub ahead of print. PMID: 33963789.
5. McNeel D.G. Therapeutic Cancer Vaccines: How Much Closer Are We? *Biodrugs: Clinical Immunotherapeutics, Biopharmaceuticals and Gene Therapy.* 2018 Feb 32. 1. 1-7. doi: 10.1007/s40259-017-0257-y.
6. Zarour H.M., DeLeo A., Finn O.J. et al. Categories of Tumor Antigens. In: Kufe D.W., Pollock R.E., Weichselbaum R.R. et al., editors. *Holland-Frei Cancer Medicine.* 6<sup>th</sup> edition. Hamilton (ON): BC Decker; 2003. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK12961/>.
7. Hollingsworth R.E., Jansen K. Turning the corner on therapeutic cancer vaccines. *NPJ Vaccines.* 2019 Feb 8. 4. 7. doi: 10.1038/s41541-019-0103-y. PMID: 30774998. PMCID: PMC6368616.
8. Gulley J.L., Arlen P.M., Madan R.A., Tsang K.Y., Pazdur M.P., Skarupa L., Jones J.L., Poole D.J., Higgins J.P., Hodge J.W., Cereda V., Vergati M., Steinberg S.M., Halabi S., Jones E., Chen C., Parnes H., Wright J.J., Dahut W.L., Schlom J. Immunologic and prognostic factors associated with overall survival employing a poxviral-based PSA vaccine in metastatic castrate-resistant prostate cancer. *Cancer Immunol Immunother.* 2010 May. 59(5). 663-74. doi: 10.1007/s00262-009-0782-8. Epub 2009 Nov 5. PMID: 19890632. PMCID: PMC2832083.
9. Parkhurst M.R., Yang J.C., Langan R.C. et al. T cells targeting carcinoembryonic antigen can mediate regression of metastatic colorectal cancer but induce severe transient colitis. *Molecular Therapy: the Journal of the American Society of Gene Therapy.* 2011 Mar. 19(3). 620-626. doi: 10.1038/mt.2010.272.

10. Garbuglia A.R., Lapa D., Sias C., Capobianchi M.R., Del Porto P. The Use of Both Therapeutic and Prophylactic Vaccines in the Therapy of Papillomavirus Disease. *Front. Immunol.* 2020 Feb 18. 11. 188. doi: 10.3389/fimmu.2020.00188. PMID: 32133000. PMCID: PMC7040023.
11. Nguyen M.H., Wong G., Gane E., Kao J.H., Dusheiko G. Hepatitis B Virus: Advances in Prevention, Diagnosis, and Therapy. *Clin. Microbiol. Rev.* 2020 Feb 26. 33(2). e00046-19. doi: 10.1128/CMR.00046-19. PMID: 32102898. PMCID: PMC7048015.
12. Kumai T., Fan A., Harabuchi Y., Celis E. Cancer immunotherapy: moving forward with peptide T cell vaccines. *Curr. Opin. Immunol.* 2017 Aug. 47. 57-63. doi: 10.1016/j.coi.2017.07.003. Epub 2017 Jul 19. PMID: 28734176. PMCID: PMC5626598.
13. Gatti-Mays M.E., Redman J.M., Collins J.M., Bilusic M. Cancer vaccines: Enhanced immunogenic modulation through therapeutic combinations. *Hum. Vaccin. Immunother.* 2017 Nov 2. 13(11). 2561-2574. doi: 10.1080/21645515.2017.1364322. Epub 2017 Aug 31. PMID: 28857666. PMCID: PMC5703410.
14. Yaddanapudi K., Mitchell R.A., Eaton J.W. Cancer vaccines: Looking to the future. *Oncoimmunology.* 2013 Mar 1. 2(3). e23403. doi: 10.4161/onci.23403. PMID: 23802081. PMCID: PMC3661166.
15. Jou J., Harrington K.J., Zocca M.B., Ehrnrooth E., Cohen E.E.W. The Changing Landscape of Therapeutic Cancer Vaccines—Novel Platforms and Neoantigen Identification. *Clin. Cancer Res.* 2021 Feb 1. 27(3). 689-703. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-20-0245. Epub 2020 Oct 29. PMID: 33122346.
16. Rocconi R.P., Grosen E.A., Ghamande S.A., Chan J.K., Barve M.A., Oh J., Tewari D., Morris P.C., Stevens E.E., Bottsford-Miller J.N., Tang M., Aaron P., Stanbery L., Horvath S., Wallraven G., Bognar E., Manning L., Nemunaitis J., Shanahan D., Slomovitz B.M., Herzog T.J., Monk B.J., Coleman R.L. Gemogenovatucl-T (Vigil) immunotherapy as maintenance in frontline stage III/IV ovarian cancer (VITAL): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2b trial. *Lancet Oncol.* 2020 Dec. 21(12). 1661-1672. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30533-7. PMID: 33271095.
17. Constantino J., Gomes C., Falcão A., Cruz M.T., Neves B.M. Antitumor dendritic cell-based vaccines: lessons from 20 years of clinical trials and future perspectives. *Transl. Res.* 2016 Feb. 168. 74-95. doi: 10.1016/j.trsl.2015.07.008. Epub 2015 Aug 3. PMID: 26297944.
18. Li D., Romain G., Flamar A.L., Duluc D., Dullaers M., Li X.H., Zurawski S., Bosquet N., Palucka A.K., Le Grand R., O'Garra A., Zurawski G., Banchereau J., Oh S. Targeting self- and foreign antigens to dendritic cells via DC-ASGPR generates IL-10-producing suppressive CD4<sup>+</sup> T cells. *J. Exp. Med.* 2012 Jan 16. 209(1). 109-21. doi: 10.1084/jem.20110399. Epub 2012 Jan 2. PMID: 22213806. PMCID: PMC3260876.
19. Higano C.S., Armstrong A.J., Sartor A.O., Vogelzang N.J., Kantoff P.W., McLeod D.G., Pieczonka C.M., Penson D.F., Shore N.D., Vacirca J., Concepcion R.S., Tutrone R.F., Nordquist L.T., Quinn D.I., Kassabian V., Scholz M.C., Harmon M., Tyler R.C., Chang N.N., Tang H., Cooperberg M.R. Real-world outcomes of sipuleucel-T treatment in PROCEED, a prospective registry of men with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Cancer.* 2019 Dec 1. 125(23). 4172-4180. doi: 10.1002/cncr.32445. Epub 2019 Sep 4. PMID: 31483485. PMCID: PMC6856402.
20. Antonarakis E.S., Small E.J., Petrylak D.P., Quinn D.I., Kibel A.S., Chang N.N., Dearstynne E., Harmon M., Campogan D., Haynes H., Vu T., Sheikh N.A., Drake C.G. Antigen-Specific CD8 Lytic Phenotype Induced by Sipuleucel-T in Hormone-Sensitive or Castration-Resistant Prostate Cancer and Association with Overall Survival. *Clin. Cancer Res.* 2018 Oct 1. 24(19). 4662-4671. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-18-0638. Epub 2018 Jun 1. PMID: 29858218. PMCID: PMC6481607.
21. Komura K., Sweeney C.J., Inamoto T., Ibuki N., Azuma H., Kantoff P.W. Current treatment strategies for advanced prostate cancer. *Int. J. Urol.* 2018 Mar. 25(3). 220-231. doi: 10.1111/iju.13512. Epub 2017 Dec 20. PMID: 29266472. PMCID: PMC6053280.
22. Neek M., Kim T.I., Wang S.W. Protein-based nanoparticles in cancer vaccine development. *Nanomedicine.* 2019 Jan. 15(1). 164-174. doi: 10.1016/j.nano.2018.09.004. Epub 2018 Oct 4. PMID: 30291897. PMCID: PMC6289732.
23. Jorritsma S.H.T., Gowans E.J., Grubor-Bauk B., Wijesundara D.K. Delivery methods to increase cellular uptake and immunogenicity of DNA vaccines. *Vaccine.* 2016 Nov 4. 34(46). 5488-5494. doi: 10.1016/j.vaccine.2016.09.062. Epub 2016 Oct 11. PMID: 27742218.
24. Trimble C.L., Morrow M.P., Kraynyak K.A., Shen X., Dallas M., Yan J., Edwards L., Parker R.L., Denny L., Giffear M., Brown A.S., Marcozzi-Pierce K., Shah D., Slager A.M., Sylvester A.J., Khan A., Broderick K.E., Juba R.J., Herring T.A., Boyer J., Lee J., Sardesai N.Y., Weiner D.B., Bagarazzi M.L. Safety, efficacy, and immunogenicity of VGX-3100, a therapeutic synthetic DNA vaccine targeting human papillomavirus 16 and 18 E6 and E7 proteins for cervical intraepithelial neoplasia 2/3: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2b trial. *Lancet.* 2015 Nov 21. 386(10008). 2078-2088. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00239-1. Epub 2015 Sep 17. PMID: 26386540. PMCID: PMC4888059.
25. Kranz L.M., Diken M., Haas H., Kreiter S., Loquai C., Reuter K.C., Meng M., Fritz D., Vascotto F., Hefesha H., Grunwitz C., Vormehr M., Hüseemann Y., Selmi A., Kuhn A.N., Buck J., Derhovanessian E., Rae R., Attig S., Diekmann J., Jabulowsky R.A., Heesch S., Hassel J., Langguth P., Grabbe S., Huber C., Türeci Ö., Sahin U. Systemic RNA delivery to dendritic cells exploits antiviral defence for cancer immunotherapy. *Nature.* 2016 Jun 16. 534(7607). 396-401. doi: 10.1038/nature18300. Epub 2016 Jun 1. PMID: 27281205.
26. Gulley J.L., Borre M., Vogelzang N.J., Ng S., Agarwal N., Parker C.C., Pook D.W., Rathenborg P., Flaig T.W., Carles J., Saad F., Shore N.D., Chen L., Heery C.R., Gerritsen W.R., Priou F., Langkilde N.C., Novikov A., Kantoff P.W. Phase III Trial of PROSTVAC in Asymptomatic or Minimally Symptomatic Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *J. Clin. Oncol.* 2019 May 1. 37(13). 1051-1061. doi: 10.1200/JCO.18.02031. Epub 2019 Feb 28. PMID: 30817251. PMCID: PMC6494360.
27. Raja J., Ludwig J.M., Gettinger S.N., Schalper K.A., Kim H.S. Oncolytic virus immunotherapy: future prospects for oncology. *J. Immunother Cancer.* 2018 Dec 4. 6(1). 140. doi: 10.1186/s40425-018-0458-z. PMID: 30514385. PMCID: PMC6280382.
28. Milhem M.M., Harrington K.J., Collichio F.A., Amatruda T., Chesney J.A., Agarwala S.S., Puzanov I. Progression-free survival (PFS) in unresectable melanoma patients (pts) treated with talimogene laherparepvec (T-VEC) versus granulocyte macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) in OPTiM, *Journal of Clinical Oncology.* 2019. 39(15). 9524. [https://doi: 10.1200/JCO.2019.37.15\\_suppl.9524](https://doi.org/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.9524).
29. Peng M., Mo Y., Wang Y., Wu P., Zhang Y., Xiong F., Guo C., Wu X., Li Y., Li X., Li G., Xiong W., Zeng Z. Neoantigen vaccine: an emerging tumor immunotherapy. *Mol. Cancer.* 2019 Aug 23. 18(1). 128. doi: 10.1186/s12943-019-1055-6. PMID: 31443694. PMCID: PMC6708248.

30. Laheru D., Lutz E., Burke J., Biedrzycki B., Solt S., Onners B., Tartakovsky I., Nemunaitis J., Le D., Sugar E., Hege K., Jaffee E. Allogeneic granulocyte macrophage colony-stimulating factor-secreting tumor immunotherapy alone or in sequence with cyclophosphamide for metastatic pancreatic cancer: a pilot study of safety, feasibility, and immune activation. *Clin. Cancer Res.* 2008 Mar 1. 14(5). 1455-63. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-07-0371. PMID: 18316569. PMCID: PMC2879140.

31. Le D.T., Lutz E., Uram J.N., Sugar E.A., Onners B., Solt S., Zheng L., Diaz L.A. Jr., Donehower R.C., Jaffee E.M., Laheru D.A. Evaluation of ipilimumab in combination with allogeneic pancreatic tumor cells transfected with a GM-CSF gene in previously treated pancreatic cancer. *J. Immunother.* 2013 Sep. 36(7). 382-9. doi: 10.1097/CJI.0b013e31829f7a2. PMID: 23924790. PMCID: PMC3779664.

32. Lutz E., Yeo C.J., Lillemo K.D., Biedrzycki B., Kobrin B., Herman J., Sugar E., Piantadosi S., Cameron J.L., Solt S., Onners B., Tartakovsky I., Choi M., Sharma R., Illei P.B., Hruban R.H., Abrams R.A., Le D., Jaffee E., Laheru D. A lethally irradiated allogeneic granulocyte-macrophage colony stimulating factor-secreting tumor vaccine for pancreatic adenocarcinoma. A Phase II trial of safety, efficacy, and immune activation. *Ann. Surg.* 2011 Feb. 253(2). 328-35. doi: 10.1097/SLA.0b013e3181fd271c. PMID: 21217520. PMCID: PMC3085934.

33. Antonarakis E.S., Eisenberger M.A. Phase III trials with docetaxel-based combinations for metastatic castration-resistant prostate cancer: time to learn from past experiences. *J. Clin. Oncol.*

2013 May 10. 31(14). 1709-12. doi: 10.1200/JCO.2013.48.8825. Epub 2013 Apr 8. PMID: 23569320. PMCID: PMC4812821.

34. Faries M.B., Mozzillo N., Kashani-Sabet M., Thompson J.F., Kelley M.C., DeConti R.C., Lee J.E., Huth J.F., Wagner J., Dalglish A., Pertschuk D., Nardo C., Stern S., Elashoff R., Gammone G., Morton D.L. MMAIT-IV Clinical Trial Group. Long-Term Survival after Complete Surgical Resection and Adjuvant Immunotherapy for Distant Melanoma Metastases. *Ann. Surg. Oncol.* 2017 Dec. 24(13). 3991-4000. doi: 10.1245/s10434-017-6072-3. Epub 2017 Oct 10. PMID: 29019177.

35. Liubota R., Cheshuk V., Vereshchako R., Zotov O., Zai-chuk V., Anikusko N., Liubota I. The impact of locoregional treatment on survival of patients with primary metastatic breast cancer. *Exp. Oncol.* 2017 Mar. 39(1). 75-77. PMID: 28361859.

36. Amato R.J., Hawkins R.E., Kaufman H.L., Thompson J.A., Tomczak P., Szczylik C., McDonald M., Easty S., Shingler W.H., de Belin J., Goonewardena M., Naylor S., Harrop R. Vaccination of metastatic renal cancer patients with MVA-5T4: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study. *Clin. Cancer Res.* 2010 Nov 15. 16(22). 5539-47. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-10-2082. Epub 2010 Sep 29. PMID: 20881001.

Отримано/Received 09.07.2021

Рецензовано/Revised 20.07.2021

Прийнято до друку/Accepted 27.07.2021 ■

R.V. Liubota<sup>1</sup>, Zh.P. Yakovets<sup>1</sup>, R.I. Vereshchako<sup>1</sup>, M.F. Anikusko<sup>2</sup>, I.I. Liubota<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

<sup>2</sup>Kyiv City Clinical Cancer Center, Kyiv, Ukraine

### Clinical significance of anticancer vaccines (literature review)

**Abstract.** During the past few decades, the advances in cancer immunotherapy have revived interest in the potential use of vaccines for the malignant tumor treatment. Tumor-associated antigens, which are abnormally expressed by tumor cells, are of decisive importance in the development of anticancer vaccines. Through the stimulation of immunological memory, therapeutic anticancer vaccines can result in long-term remission or healing patients. Therapeutic anticancer

vaccines due to the potential safety, specificity and duration of effect can become an alternative to or increase the effectiveness of existing immunotherapies. This article presents data on the tumor antigen structure, characteristics of anticancer vaccines and the results of studies on the clinical efficacy of anticancer vaccines.

**Keywords:** anticancer vaccines; cancer immunotherapy; personalized therapy; tumor-associated antigens; review