ISSN 1726-9814

ИММУНОТЕРАПИЯ РАКА

Android

iOS

Т.17, №2, 2016

© В.М. Моисеенко, Н.М. Волков, 2016
УДК [616-006.6:615.37](091)
ББК 55.621.1-589

Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический), Санкт-Петербург

ИСТОРИЯ ИММУНОТЕРАПИИ РАКА

В.М. Моисеенко, Н.М. Волков

A HISTORY OF CANCER IMMUNOTHERAPY

В.М. Моисеенко
Доктор медицинских наук,
ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)».
197758, Россия, Санкт-Петербург,
пос. Песочный, Ленинградская ул., д. 68а, Лит. А

Н.М. Волков
Кандидат медицинских наук,
ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)».
197758, Россия, Санкт-Петербург,
пос. Песочный, Ленинградская ул., д. 68а, Лит. А

V.M. Moiseyenko
Doctor of Medicine,
Saint-Petersburg clinical scientific and practical center of specialized types of madical care (oncological).
68a, Lit. A, Leningradskaya street, vill. Pesochniy, St. Petersburg, 197758

N.M. Volkov
Candidate of Medicine,
Saint-Petersburg clinical scientific and practical center of specialized types of madical care (oncological).
68a, Lit. A, Leningradskaya street, vill. Pesochniy, St. Petersburg, 197758

В данной лекции освещены основные события в эволюции знаний о противоопухолевом иммунитете и иммунотерапии опухолей в исторической перспективе. Обозревается период истории от работ основоположника иммунотерапии злокачественных новообразований Вильяма Коли до настоящего времени. Рассмотрению подвергнуты основные вехи в разработке противоопухолевых вакцин, открытии и изучении цитокинов, адоптивной терапии, антител и ингибиторов иммунных контрольных точек.
Ключевые слова: *противоопухолвый иммунитет, иммунотерапия опухолей, история, вакцины, цитокины, антитела, ингибиторы иммунных контрольных точек.*

In this lecture the major steps in the development of the knowledge on anticancer immunity and cancer immunotherapy are reviewed. The timeline covers the period starting from pioneering work made by William Coley up to present moment. The development of vaccines, cytokine therapy, adoptive therapy, clinical applications of antibodies and immune check-point inhibitors for cancer therapy are discussed.
Keywords: *anticancer immunity, cancer immunotherapy, history, vaccines, cytokines, adoptive therapy, antibody, immune check-point inhibitor.*

«Иммунотерапия опухолей в своем развитии за половину столетия прошла путь от эмпирических до глубоко биологически и молекулярно обоснованных подходов».

За последние несколько лет наблюдается в некотором роде переворот в лекарственном лечении злокачественных новообразований. Помимо гормонотерапии, химиотерапии и таргетной терапии в лечении опухолей, очевидно, одна из ключевых ролей будет отведена иммунотерапии.

В 2013 году в итоговом номере журнала «Science» достижения в области иммунотерапии опухолей были названы прорывом года. Поводом для этого стали результаты длительного наблюдения больных меланомой после терапии ингибитором CTLA-4 ипилимумабом, результаты ранних фаз исследований ингибиторов PD-1/PD-L1 при меланоме, раке легкого и раке почки, а также работ по адоптивной иммунотерапии с применением аутологичных Т-лимфоцитов с химерным рецептором к CD19 (антигену В-клеток) при хроническом лимфолейкозе и остром лимфобластном лейкозе [1]. Эти успехи ознаменовали начало новой эпохи в противоопухолевой терапии после многих десятилетий научных изысканий в области иммунологии и иммунотерапии злокачественных новообразований, отчасти успешных, но в целом до настоящего времени не позволявших определить иммунотерапию как, по крайней мере, равнозначный другим лекарственным подходам вид лечения онкологических заболеваний.

Вероятно, иммунотерапия в своем развитии прошла самый длительный путь по сравнению с другими видами противоопухолевого лечения от момента зарождения до признания существенной клинической значимости.

История иммунотерапии опухолей началась с работ американского хирурга Вильяма Коли в конце XX века. В 1891 году, основываясь на описанных в литературе случаях регресса злокачественных опухолей на фоне острых инфекционных заболеваний, в первую очередь эризепелоида, он ввел возбудителя этой болезни, Erysipelotrix rhusiopathiae, нескольким пациентам с неоперабельными опухолями, что привело к уменьшению новообразований [2]. В продолжение своих исследований Вильям Коли использовал различные способы приготовления бактериальных культур и их продуктов и применил этот метод в лечении около тысячи больных. Причем, приблизительно в 10% случаев ученый наблюдал выраженный регресс опухолей, а иногда длительность этих регрессов (15–20 лет у 13 пациентов) позволяла думать об излечении больных [3]. Работы Коли подвергались активной критике с точки зрения методологии, многие считали его шарлатаном. После смерти исследователя, ввиду появления новых перспективных методов противоопухолевого лечения, лучевой терапии и химиотерапии, отсутствия на тот момент теоретического обоснования механизма действия «токсинов Коли», его метод был вытеснен из клинической практики. Тем не менее, Вильям Коли стал «отцом противоопухолевой иммунотерапии», а его идеи получили свое развитие в дальнейшем. Интересно, что даже в настоящее время существуют клиники, предлагающие лечение «токсином Коли» для больных злокачественными опухолями.

Практическое применение в онкологии нашли попытки применения другого микроорганизма – бациллы Кальметта-Геррена (BCG), разработанной в качестве вакцины против туберкулёза. BCG приготовлена из штамма ослабленной живой коровьей туберкулёзной палочки, которая практически утратила вирулентность для человека. Еще в 1929 г. R. Pearl по данным вскрытий отметил низкую частоту рака у пациентов, умерших от туберкулеза [4]. Позже было показано, что мыши, инфицированные BCG, резистентны к трансплантируемым опухолям [5], а в месте введения BCG у мышей подавляется рост опухоли [6]. Возможность достижения регресса меланомы при

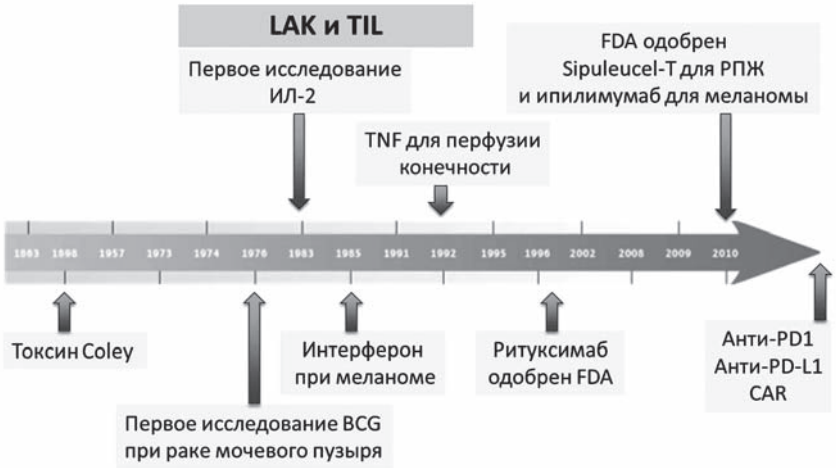


Рис. 1. Основные этапы изучения противоопухолевой иммунотерапии

внутриопухолевом введении BCG была показана и у людей [7]. Однако свое применение вакцина нашла при другой онкопатологии. В 1976 году Morales A.И и соавт. представили опыт внутрипузырного введения BCG при поверхностном раке мочевого пузыря [8]. В последующем в 1990 г. использование данной методики было одобрено FDA (Food and Drug Administration, США) и практикуется онкоурологами по сей день.

Механизмы биотерапии, основанной на введении инфекционных агентов и их продуктов до сих пор полностью не изучены, однако, показана роль воздействия микроорганизмов как на сами опухолевые клетки (цитолитический эффект, потенцирование презентации антигенов, выделения провоспалительных цитокинов), так и на клетки иммунной системы в микроокружении, конвертируя последнее из состояния иммуносупрессии в состояние активации [9].

В продолжение развития идеи на сегодняшний день изучается применение онколитических вирусов, которые при введении в опухолевый узел способны потенцировать регресс не только подвергнутого инъекции, но и остальных очагов опухоли [10]. Причем, этот эффект не зависит от непосредственной цитолитической активности вируса, что доказывает именно иммуномодулирующее действие инфекционного агента [11].

Применение инфекций в качестве иммунотерапии представляется все еще не исчерпавшей себя областью для изучения. Помимо терапии нерезектабельных опухолей, можно предположить значимость этого подхода как адъювантной терапии, чему существуют множество предпосылок в литературе. Так, например, J. Ruckdeschel и соавт. еще в 1972 году, проанализировав истории больных раком легкого, перенесших хирургическое лечение, обнаружили, что 5-летняя выживаемость пациентов, у которых послеоперационный период осложнился развитием эпиемы, оказалась более чем вдвое выше, чем у остальных (50% против 18%) [12].

После работ Вильяма Коли дальнейшее развитие иммунотерапии стало возможным с эволюцией представлений о физиологии иммунитета. Основы нашего современного понимания функционирования иммунной системы закладывались еще с начала XX столетия, когда нобелевский лауреат Пауль Эрлих постулировал, что иммунная система способна распознавать специфически различные субстраты в организме, более того, он же предположил и возможность влияния иммунной системы на опухолевый процесс, предполагая способность антител распознавать определенные мишени в опухоли. Помимо этого работы Эмиля фон Беринга, также нобелевского лауреата, разработавшего противодифтерийный антитоксин и вакцину, сформировали представления о сывороточном иммунитете и возможности воздействия на него [13].

В 1957 году Sir Macfarlane Burnet сформулировал теорию иммунного надзора, которая предполагала, что в связи с накоплением мутаций в соматических клетках, которое в конечном итоге может привести к развитию опухоли, должен существовать механизм распознавания и уничтожения этих мутировавших клеток. Причем по мнению автора теории именно иммунная система является основой этого механизма [14]. Однако из теории следует, что если иммунная система способна распознать и уничтожить опухоль прежде, чем ее можно клинически обнаружить существующими методами, то отсутствие иммунитета должно быть связано с повышением частоты развития опухолей. И, как это ни удивительно, первые эксперименты на «голых» бестимусных мышах, в организме которых не происходит формирование зрелых Т-лимфоцитов, показали отсутствие различий в частоте опухолей по сравнению с иммунокомпетентными животными [15]. Интерес к теории иммунного надзора тогда несколько ослаб. Однако, как выяснилось позже, отрицательный результат эксперимента был связан не с ложностью теории, а с неадекватностью выбранной модели: у бестимусных мышей большинство звеньев иммунной системы интактны [16]. В последующем в подтверждение теории M. Burnet высокая частота развития опухолей была показана в экспериментах у мышей, модифицированных путем удаления функционального гена рецептора интерферона и гена RAG2, ответственного за формирование антигенного рецептора лимфоцитов [17, 18].

До 60-х годов прошлого века подавляющее большинство исследований в иммунологии касались только гуморального иммунитета. Хотя еще 1942 году было показано, что реакции гиперчувствительности замедленного типа могут передаваться от одного лабораторного животного другому путем переноса клеток крови, что показало значимость клеточного звена иммунной системы [19]. Годом позже обнаружено, что животные, иммунизированные клетками опухоли, возникшей у инбредных сородичей, отторгают опухоль при повторном введении [20]. В 60-е годы множество работ подтвердили значимость клеточного звена иммунной системы как в отторжении трансплантата, так и в защите от перевиваемых опухолей у животных [21]. Однако до выявления в 1976 году интерлейкина-2, фактора роста Т-лимфоцитов, манипуляции с лимфоцитами в лаборатории были невозможны. С появлением рекомбинантного интерлейкина-2 в 80-е годы двадцатого века начались активные исследования клеточного иммунитета ex vivo [21].

С формированием представления о компонентах и функциях иммунной системы развивались и различные подходы к использованию ее ресурсов для терапии опухолей. Как методы активной иммунотерапии изучались вакцины, иммуноцитокины и, в последние 2 декады, ингибиторы иммунных контрольных точек, в качестве пассивной иммунотерапии – использование антител и эффекторных клеток иммунной системы (адоптивная терапия).

Вакцины

Итак, поскольку возможность воздействия иммунитета на опухоли была научно доказана, это закономерно повело за собой попытки активировать специфический иммунный ответ при помощи вакцин. В 70-е годы начались исследования вакцинации с использованием аутологичных или аллогенных опухолевых клеток и их лизатов, которые несут в себе весь набор потенциально иммуногенных «антигенов отторжения опухоли». После того как в 1991 году был выявлен первый ген, кодирующий опухоль-ассоциированный антиген, распознаваемый Т-лимфоцитами [22], в течение последующих десятилетий обнаружены и охарактеризованы сотни опухоль-ассоциированных антигенов и антигенных эпитопов [23], что привело к лавинообразному росту числа исследований вакцинотерапии опухолей. Для иммунизации использовались антигенные пептиды, рекомбинантные вирусы, несущие гены иммуногенных молекул, дендритные клетки, нагруженные антигенами и активированные ex vivo, белки теплового шока [24]. Однако, результаты активной иммунизации в целом оказались неудовлетворительными. Суммарная частота объективных ответов на фоне различных вариантов вакцинотерапии согласно данным анализа S. Rosenberg и соавторов от 2004 года составила всего 3,3% (Таб. 1).

Единственная на сегодняшний день вакцина, одобренная FDA, представляет собой аутологичные дендритные клетки, нагруженные простатической кислой фосфатазой (Sipuleucel-T). При резистентном к кастрации раке предстательной железы применение вакцины позволило увеличить общую выживаемость больных на 4 месяца, но объективных эффектов и преимущества во времени до прогрессирования при этом показано не было [25].

Эти данные, конечно же, не стали основанием для потери интереса к противоопухолевой вакцинотерапии, и в настоящее время продолжается поиск возможностей применения вакцин в комбинациях с другими иммунологическими и неиммунологическими методами.

Цитокины

Другое направление в иммунотерапии злокачественных новообразований основано на применении иммуноцитокинов, биологически активных белков, участвующих в регуляции иммунных реакций.

В 1957 г. A. Isaacs и J. Lindenmann описали феномен вирусной интерференции, определяемый белковым фактором, который они назвали интерфероном [26].

При дальнейшем изучении оказалось, что интерферон обладает очень широким спектром биологических свойств:

- антипролиферативный эффект;
- дифференцирующий эффект на опухолевые клетки;
- пролонгирование всех фаз клеточного цикла (в 2–3 раза);
- модуляция экспрессии онкогенов (c-myc, ras, c-fos);
- прямой цитотоксический эффект (?);
- усиление экспрессии молекул главного комплекса гистосовместимости;
- усиление экспрессии опухолеассоциированных антигенов;
- усиление экспрессии молекул межклеточной адгезии в опухоли;
- усиление цитотоксичности естественных киллеров и макрофагов;
- усиление антителозависимой цитотоксичности;
- ингибирование ангиогенеза в опухоли.

Таблица 1.

Обзор результатов клинических исследований вакцинотерапии у пациентов с диссеминированными опухолями (адаптировано из [24])

Основа вакцины	Число исследований	Число пациентов	Число объективных ответов	%
Пептиды	11	175	7	4.0
Pox-вирусы	7	200	0	0
Опухолевые клетки	5	142	6	4.2
Дндритные клетки	10	198	14	7.1
Белки теплового шока	2	44	2	4.5
Всего	**33**	**765**	**29**	**4.0**
В хирургическом подразделении национального противоракового института (США):				
Пептиды	15	366	9	2.9
Вирусы или ДНК	8	160	3	1.9
Дндритные клетки	2	15	2	13.3
Всего	25	541	14	2.6
Итого:	**58**	**1306**	**43**	**3.3**

В 60–70-е годы I. Gresser с коллегами показали противоопухолевую активность интерферона на моделях различных опухолей у мышей [27]. Однако, широкое изучение цитокина и его применение в клинике началось только в 80-е годы, когда был получен рекомбинантный белок и появилась возможность вырабатывать его в больших количествах. Интерферон проявлял активность в отношении широкого спектра злокачественных новообразований. Впервые интерферон-альфа был зарегистрирован FDA для адъювантного лечения меланомы IIB-III ст. в 1995 г. На сегодняшний день Препарат используется в лечении меланомы, рака почки, саркомы Капоши и нейроэндокринных опухолей.

В 1976 г. D. Morgan, F. Ruscetti и R. Gallo обнаружили феномен стимуляции роста Т-лимфоцитов под действием среды, полученной из клеточной культуры лимфоцитов, стимулированных фитогемагглютинином [28]. Как оказалось, этот эффект обусловлен наличием в среде белкового фактора, выделяемого лимфоцитами, позже получившего название интерлейкин-2.

Биологические эффекты интерлейкина-2, обусловливающие его противоопухолевую активность связаны с потенцированием цитолитической активности антиген-специфических цитотоксических Т-лимфоцитов и NK-клеток. После того, как был получен рекомбинантный интерлейкин-2, в 1985 году впервые показана возможность, воздействуя на иммунную систему при помощи этого цитокина, добиться регресса опухолей у человека [29]. Причем в дальнейшем при применении препарата объективные эффекты наблюдались у 17% (в т.ч. 7% полных регрессов) больных меланомой и у 20% (в т.ч. 7% полных регрессов) больных раком почки [30]. В 1992 году применение интерлейкина-2 в высоких дозах одобрено к применению при раке почки, а в 1998 году – при меланоме. И до сегодняшнего дня этот метод оставался одним из самых эффективных, т.к. у 5–10% больных полный регресс сохраняется в течение 20 лет наблюдения, что позволяет говорить о возможном излечении [31]. Однако широкое применение высоких доз интерлейкина-2 ограничивается выраженной токсичностью этого лечения.

Изучение противоопухолевого действия бактерий еще в 40–50 гг. показали, что бактериальный экстракт, вызывающий регресс опухолей, является липополисахаридом, компонентом стенки грамнегативных бактерий. В основе механизма регресса опухоли лежит геморрагический некроз. В 1970-е годы исследовательской группой L. Old было показано, что липополисахариды не прямо, а опосредованно вызывают регресс опухоли за счет индукции выделения некоего фактора макрофагами. Ученые в последующем выделили субстрат, ответственный за этот эффект, который назвали фактором некроза опухоли (ФНО) [32]. ФНО, как выяснилось позже – большая группа цитокинов, связанных с патогенезом ревматических и воспалительных заболеваний, участвующий в развитии септического шока и кахексии. Противоопухолевая активность ФНО изучалась достаточно широко. Однако выяснилось, что при системном применении рекомбинантный ФНО высокотоксичен. Значительный потенциал применения препарата на сегодняшний день связан с регионарной перфузией пораженных органов при меланоме или саркомах конечностей, опухолевом поражении печени. Оказалось, что при перфузии ФНО-α наиболее эффективен при больших опухолях с хорошо развитой сосудистой сетью, некроз наблюдается там, где происходит активный ангиогенез. Эффект ФНО, в первую очередь, связан с разрушением микрососудистой сети в опухоли. В тоже время сами опухолевые клетки резистентны к ФНО-α, поэтому препарат малоэффективен без комбинации с цитостатиками, зато обладает выраженным синергизмом с мелфаланом и доксорубицином за счет 4-6-кратного улучшения проникновения цитостатика в опухоль. При перфузиях конечностей при меланоме или саркомах ФНО в комбинации с мелфаланом полный регресс наблюдался в 75–90% случаев [33].

Антитела

Антитела являются основой гуморального иммунитета и исторически первым открытым наукой эффектором иммунной системы. Неоспоримым достижением, открывшим широкие возможности для применения антител в диагностических и терапевтических целях стало изобретение C. Milstein и G. Kohler гибридомной технологии. Ученые в 1975 году разработали метод, основанный на слиянии клеток миеломы с клоном В-лимфоцитов, который позволял получить клеточную культуру, секретирующую моноклональные антитела в больших количествах [34]. За это открытие в 1984 г. исследователи были удостоены нобелевской премии.

Идея использования антител в терапии опухолей в первую очередь основывалась на специфическом распознавании и угнетении активности мишени, например HER2/neu, EGFR, CD-20, то есть механизме, не связанном с активацией иммунной системы. Однако, как стало известно, на самом деле в реализации эффекта могут принимать участие и иммунные эффекторные механизмы, такие как активация системы комплимента и антитело-зависимая цитотоксичность, основанная на уничтожении мишени, «помеченной» антителами, клетками иммунной системы, обладающими рецепторами к Fc фрагменту антитела (натуральными киллерами, макрофагами) [35].

С 90-х годов прошлого столетия антитела прочно вошли в клиническую практику противоопухолевой терапии, став началом так называемой «таргетной» терапии. На сегодняшний день использование анти-

тел продолжает совершенствоваться, они используются не только как самостоятельные препараты, но и как вектор для специфической целенаправленной доставки токсических молекул или радионуклидов в опухоль.

Адоптивная иммунотерапия

С открытием значимости клеточного звена иммунной системы в отторжении опухолей и появлением рекомбинантного интерлейкина-2, что позволило культивировать лимфоциты in vitro, появился еще один способ противоопухолевой терапии – адоптивная терапия. Основоположником этого вида иммунотерапии стал S. Rosenberg. В 1980-е годы началось изучение так называемых лимфокин-активированных киллеров (LAK), мононуклеаров, выделенных из периферической крови пациентов, культивированных с интерлейкином-2. Большая часть полученных клеток являлась NK-клетками, не обладающими способностью к специфическому распознаванию антигенов. После введения LAK больным меланомой и раком почки вместе с высокими дозами интерлейкина-2 наблюдались объективные ответы (около 15%), однако, при дальнейших исследованиях оказалось, что достоверных различий по сравнению с монотерапией интерлейкином-2 метод не давал [36]. В последующем было показано, что существенно большей противоопухолевой активностью обладают антиген-специфичные Т-лимфоциты. При меланоме показана беспрецедентно высокая эффективность терапии инфильтрирующими опухоль Т-лимфоцитами. Иммунные клетки получали из ткани опухоли, культивировали ex vivo, отбирали Т-лимфоциты, непосредственно распознающие опухоль, и наращивали количество активированных эффекторных клеток. Перед введением полученных таким образом Т-лимфоцитов проводилось прекондиционирование – введение цитостатиков и облучение всего тела с целью подавления регуляторных Т-лимфоцитов и миелоидных клеток-супрессоров, что значительно увеличивало эффективность терапии. У больных меланомой применение этого метода позволило добиться объективных ответов у 49–72% пациентов [37]. Причем из 93 пациентов в трех исследованиях с различными режимами прекондиционирования у 20-ти (22%) наблюдался полный регресс опухоли, и у 19-ти из них эффект сохранялся на момент публикации более 3 лет.

На сегодняшний день с развитием технологий стала возможна модификация собственных лимфоцитов периферической крови пациентов с целью сообщения им определенной антигенной специфичности. Разработаны методы трансфекции Т-клеточного рецептора или химерных антигенных рецепторов (в зарубежной литературе – CAR, chimeric antigen receptor). Подробнее информация об этих технологиях представлена в одной из следующих лекций.

Ингибиторы иммунных контрольных точек (immune check-point inhibitors)

Новым, наиболее привлекательным с точки зрения возможностей широкого применения подходом в иммунотерапии опухолей стало воздействие на механизмы регуляции активности клеточного звена иммунитета. Активация эффекторных Т-лимфоцитов помимо взаимодействия Т-клеточного рецептора с антигенным эпитопом, связанным с главным комплексом гистосовместимости на поверхности дендритной клетки регулируется целым рядом сигналов, генерируемых за счет лиганд-рецепторных взаимодействий между клетками, кроме того, такие же сигналы участвуют и во взаимодействии Т-лимфоцитов с клетками-мишенями и регуляторными клетками [38]. Ключевым событием, давшим толчок к лавинообразному развитию исследований в области воздействия на эти механизмы, стало открытие J. Alisson в 1995г. активирующего влияния на развитие Т-клеточного ответа блокады рецептора CTLA-4 [39]. Это открытие изменило взгляд исследователей на иммунотерапию. Если ранее все изучавшиеся подходы предполагали попытки стимулировать иммунный ответ, то теперь стало ясно, что, возможно, более важным является удаление угнетающих факторов.

На сегодняшний день препараты, блокирующие CTLA-4 и PD-1 уже зарегистрированы за рубежом. Причем спектр их эффективности, оказался существенно шире, нежели считавшиеся ранее иммуногенными меланома и рак почки. Этому наиболее молодому и перспективному направлению иммунотерапии посвящена отдельная лекция.

Иммунотерапия опухолей в своем развитии за половину столетия прошла путь от эмпирических до глубоко биологически и молекулярно обоснованных подходов. Возможности этих методов еще далеко не полностью раскрыты. Исследования в области противоопухолевой иммунотерапии продолжаются, и число их неуклонно растет, продолжается поиск новых мишеней для лекарственного воздействия в системе регуляции иммунитета, рациональных комбинаций различных иммунотерапевтических методик и комбинаций с другими видами лечения.

Результаты исследований, наблюдения длящихся годами после окончания лечения полных регрессов, которых не позволяли добиться ни химиотерапия, ни таргетная терапия позволяют надеяться на потенциальное излечение в будущем многих пациентов при помощи иммунотерапии, поэтому на сегодняшний день после скепсиса, встретившего работы Вильяма Коли, этот вид лечения становится приоритетом в онкологической науке.

Список литературы

1. *Couzin-Frankel J.* Breakthrough of the year 2013. Cancer immunotherapy // Science. 2013. Vol. 342, No. 6165. P. 1432–1433.
2. *Coley W.B.* II. Contribution to the Knowledge of Sarcoma // Ann Surg. 1891. Vol. 14, No. 3. P. 199–220.
3. *McCarthy E.F.* The toxins of William B. Coley and the treatment of bone and soft-tissue sarcomas // Iowa Orthop J. 2006. Vol. 26. P. 154–158.
4. *Pearl R.A.* Note on the Association of Diseases // Science. 1929. Vol. 70, No. 1808. P. 191–192.
5. *Old L.J., Clarke D.A., Benacerraf B.* Effect of Bacillus Calmette-Guerin infection on transplanted tumours in the mouse // Nature. 1959. Vol. 184(Suppl 5). P. 291–292.
6. *Zbar B., Bernstein I. D., Rapp H.J.* Suppression of tumor growth at the site of infection with living Bacillus Calmette-Guerin // J Natl Cancer Inst. 1971. Vol. 46, No. 4. P. 831–839.
7. *Morton D., Eilber F.R., Malmgren R.A., Wood W.C.* Immunological factors which influence response to immunotherapy in malignant melanoma // Surgery. 1970. Vol. 68, No. 1. P. 158–163; discussion P. 163–164.
8. *Morales A., Eidinger D., Bruce A.W.* Intracavitary Bacillus Calmette-Guerin in the treatment of superficial bladder tumors // J Urol. 1976. Vol. 116, No. 2. P. 180–183.
9. *Redelman-Sidi G., Glickman M.S., Bochner B.H.* The mechanism of action of BCG therapy for bladder cancer–a current perspective // Nat Rev Urol. 2014. Vol. 11, No. 3. P. 153–162.
10. *Kohlhapp F.J., Zloza A., Kaufman H.L.* Talimogene laherparepvec (T-VEC) as cancer immunotherapy // Drugs Today (Barc). 2015. Vol. 51, No. 9. P. 549–558.
11. *Zamarin D., Holmgaard R.B., Subudhi S.K., Park J.S., Mansour M., Palese P., Merghoub T., Wolchok J.D., Allison J.P.* Localized oncolytic virotherapy overcomes systemic tumor resistance to immune checkpoint blockade immunotherapy // Sci Transl Med. 2014. Vol. 6, No. 226. P. 226–232.
12. *Ruckdeschel J.C., Codish S.D., Stranahan A., McKneally M.F.* Postoperative empyema improves survival in lung cancer. Documentation and analysis of a natural experiment // N Engl J Med. 1972. Vol. 287, No. 20. P. 1013–1017.
13. *Raju T.N.* Emil Adolf von Behring and serum therapy for diphtheria // Acta Paediatr. 2006. Vol. 95, No. 3. P. 258–259.
14. *Burnet M.* Cancer; a biological approach. I. The processes of control // Br Med J. 1957. Vol. 1, No. 5022. P. 779–786.
15. *Stutman O.* Tumor development after 3-methylcholanthrene in immunologically deficient athymic-nude mice // Science. 1974. Vol. 183, No. 4124. P. 534–536.
16. *Hunig T.* T-cell function and specificity in athymic mice // Immunol Today. 1983. Vol. 4, No. 3. P. 84–87.
17. *Kaplan D.H., Shankaran V., Dighe A.S., Stockert E., Aguet M., Old L.J., Schreiber R.D.* Demonstration of an interferon gamma-dependent tumor surveillance system in immunocompetent mice // Proc Natl Acad Sci USA. 1998. Vol. 95, No. 13. P. 7556–7561.
18. *Shankaran V., Ikeda H., Bruce A.T., White J.M., Swanson P.E., Old L.J., Schreiber R.D.* IFNgamma and lymphocytes prevent primary tumour development and shape tumour immunogenicity // Nature. 2001. Vol. 410, No. 6832. P. 1107–1111.
19. *Landsteiner K.C.M.* Experiments on transfer of cutaneous sensitivity to simple compounds // Proc.Soc.Exp. Biol.Med. 1942. Vol. 49. P. 688–690.
20. *Gross L.* Intradermal immunization of C3H mice against a sarcoma that originated in an animal of the same line // Cancer Research. 1943. Vol. 3. P. 326–333.
21. *Rosenberg S.A.* Cell transfer immunotherapy for metastatic solid cancer. What clinicians need to know // Nat Rev Clin Oncol. 2011. Vol. 8, No. 10. P. 577–585.
22. *Van der Bruggen P., Traversari C., Chomez P., Lurquin C., De Plaen E., Van den Eynde B., Knuth A., Boon T.* A gene encoding an antigen recognized by cytolytic T lymphocytes on a human melanoma // Science. 1991. Vol. 254, No. 5038. P. 1643–1647.
23. *Coulie P.G., Van den Eynde B.J., van der Bruggen P., Boon T.* Tumour antigens recognized by T lymphocytes: at the core of cancer immunotherapy // Nat Rev Cancer. 2014. Vol. 14, No. 2. P. 135–146.
24. *Rosenberg S.A., Yang J.C., Restifo N.P.* Cancer immunotherapy: moving beyond current vaccines // Nat Med. 2004. Vol. 10, No. 9. P. 909–915.
25. *Kantoff P.W., Higano C.S., Shore N.D., Berger E.R., Small E.J., Penson D.F., Redfern C.H., Ferrari A.C., Dreicer R., Sims R.B., Xu Y., Frohlich M.W., Schellhammer P.F.* IMPACT Study Investigators. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer // N Engl J Med. 2010. Vol. 363, No. 5. P. 411–422.
26. *Isaacs A., Lindenmann J.* Virus interference. I. The interferon // Proc R Soc Lond B Biol Sci. 1957. Vol. 147, No. 927. P. 258–267.
27. *Gresser I.* The antitumor effects of interferon: a personal history // Biochimie. 2007. Vol. 89, No. 6–7. P. 723–728.
28. *Morgan D.A., Ruscetti F.W., Gallo R.* Selective in vitro growth of T lymphocytes from normal human bone marrows // Science. 1976. Vol. 193, No. 4257. P. 1007–1008.
29. *Rosenberg S.A., Lotze M.T., Muul L.M., Leitman S., Chang A.E., Ettinghausen S.E., Matory Y.L., Skibber J.M., Shiloni E., Vetto J.T. et al.* Observations on the systemic administration of autologous lymphokine-activated killer

cells and recombinant interleukin-2 to patients with metastatic cancer // N Engl J Med. 1985. Vol. 313, No. 23. P. 1485–1492.

30. *Rosenberg S.A., Yang J.C., Topalian S.L., Schwartzentruber D.J., Weber J.S., Parkinson D.R., Seipp C.A., Einhorn J.H., White D.E.* Treatment of 283 consecutive patients with metastatic melanoma or renal cell cancer using high-dose bolus interleukin 2 // JAMA. 1994. Vol. 271, No. 12. P. 907–913.

31. *Smith F.O., Downey S.G., Klapper J.A., Yang J.C., Sherry R.M., Royal R.E., Kammula U.S., Hughes M.S., Restifo N.P., Levy C.L., White D.E., Steinberg S.M., Rosenberg S.A.* Treatment of metastatic melanoma using interleukin-2 alone or in conjunction with vaccines // Clin Cancer Res. 2008. Vol. 14, No. 17. P. 5610–5618.

32. *Old L.J.* Tumor necrosis factor (TNF) // Science. 1985. Vol. 230, No. 4726. P. 630–632.

33. *Van Horssen R., Ten Hagen T.L., Eggermont A.M.* TNF-alpha in cancer treatment: molecular insights, antitumor effects, and clinical utility // Oncologist. 2006. Vol. 11, No. 4. P. 397–408.

34. *Galfre G., Milstein C.* Preparation of monoclonal antibodies: strategies and procedures // Methods Enzymol. 1981. Vol. 73, No. Pt B. P. 3–46.

35. *Gul N., van Egmond M.* Antibody-Dependent Phagocytosis of Tumor Cells by Macrophages: A Potent Effector Mechanism of Monoclonal Antibody Therapy of Cancer // Cancer Res. 2015. Vol. 75, No. 23. P. 5008–5013.

36. *Weber J.S.* At the bedside: adoptive cell therapy for melanoma-clinical development // J Leukoc Biol. 2014. Vol. 95, No. 6. P. 875–882.

37. *Rosenberg S.A., Yang J.C., Sherry R.M., Kammula U.S., Hughes M.S., Phan G.Q., Citrin D.E., Restifo N.P., Robbins P.F., Wunderlich J.R., Morton K.E., Laurencot C.M., Steinberg S.M., White D.E., Dudley M.E.* Durable complete responses in heavily pretreated patients with metastatic melanoma using T-cell transfer immunotherapy // Clin Cancer Res. 2011. Vol. 17, No. 13. P. 4550–4557.

38. *Melero I., Hervas-Stubbs S., Glennie M., Pardoll D.M., Chen L.* Immunostimulatory monoclonal antibodies for cancer therapy // Nat Rev Cancer. 2007. Vol. 7, No. 2. P. 95–106.

39. *Krummel M.F., Allison J.P.* CD28 and CTLA-4 have opposing effects on the response of T cells to stimulation // J Exp Med. 1995. Vol. 182, No. 2. P. 459–465.

References

1. *Couzin-Frankel J.* Breakthrough of the year 2013. Cancer immunotherapy // Science. 2013 Dec 20;342(6165):1432-3. doi: 10.1126/science.342.6165.1432. PMID: 24357284.

2. *Coley W.B.* II. Contribution to the Knowledge of Sarcoma // Ann Surg. 1891 Sep;14(3): 199-220. PMID: 17859590.

3. *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. PMID: 16789469.

4. *Pearl R.A.* Note on the Association of Diseases // Science. 1929; 70(1808):191-192. PMID: 17777405.

5. *Old L.J., Clarke D.A., Benacerraf B.* Effect of Bacillus Calmette-Guerin infection on transplanted tumours in the mouse // Nature. 1929 Aug 23;70(1808):191-2. PMID: 14428599.

6. *Zbar B., Bernstein I. D., Rapp H.J.* Suppression of tumor growth at the site of infection with living Bacillus Calmette-Guerin // J Natl Cancer Inst. 1971 Apr;46(4):831-9. PMID: 4324814.

7. *Morton D., Eilber F.R., Malmgren R.A., Wood W.C.* Immunological factors which influence response to immunotherapy in malignant melanoma // Surgery. 1970 Jul;68(1):158-63; discussion 163-4. PMID: 10483463.

8. *Morales A., Eidinger D., Bruce A.W.* Intracavitary Bacillus Calmette-Guerin in the treatment of superficial bladder tumors // J Urol. 1976 Aug;116(2):180-3. PMID: 820877.

9. *Redelman-Sidi G., Glickman M.S., Bochner B.H.* The mechanism of action of BCG therapy for bladder cancer–a current perspective // Nat Rev Urol. 2014 Mar;11(3):153-62. doi: 10.1038/nrurol.2014.15. Epub 2014 Feb 4. PMID: 24492433.

10. *Kohlhapp F.J., Zloza A., Kaufman H.L.* Talimogene laherparepvec (T-VEC) as cancer immunotherapy // Drugs Today (Barc). 2015 Sep;51(9):549-58. doi: 10.1358/dot.2015.51.9.2383044. PMID: 26488034.

11. *Zamarin D., Holmgaard R.B., Subudhi S.K., Park J.S., Mansour M., Palese P., Merghoub T., Wolchok J.D., Allison J.P.* Localized oncolytic virotherapy overcomes systemic tumor resistance to immune checkpoint blockade immunotherapy // Sci Transl Med. 2014 Mar 5;6(226):226ra32. doi: 10.1126/scitranslmed.3008095. PMID: 24598590.

12. *Ruckdeschel J.C., Codish S.D., Stranahan A., McKneally M.F.* Postoperative empyema improves survival in lung cancer. Documentation and analysis of a natural experiment // N Engl J Med. 1972 Nov 16;287(20):1013-7. PMID: 4650967.

13. *Raju T.N.* Emil Adolf von Behring and serum therapy for diphtheria // Acta Paediatr. 2006 Mar;95(3):258-9. PMID: 16497632.

14. *Burnet M.* Cancer; a biological approach. I. The processes of control // Br Med J. 1957 Apr 6;1(5022):779-86. PMID: 13404306.

15. *Stutman O.* Tumor development after 3-methylcholanthrene in immunologically deficient athymic-nude mice // Science. 1974 Feb 8;183(4124):534-6. PMID: 4588620.

16. *Hunig T.* T-cell function and specificity in athymic mice // Immunol Today. 1983 Mar;4(3):84-7. doi: 10.1016/0167-5699(83)90125-1. PMID: 25291286.

17. *Kaplan D.H., Shankaran V., Dighe A.S., Stockert E., Aguet M., Old L.J., Schreiber R.D.* Demonstration of an interferon gamma-dependent tumor surveillance system in immunocompetent mice // Proc Natl Acad Sci USA. 1998 Jun 23;95(13):7556-61. PMID: 9636188.

18. *Shankaran V., Ikeda H., Bruce A.T., White J.M., Swanson P.E., Old L.J., Schreiber R.D.* IFNgamma and lymphocytes prevent primary tumour development and shape tumour immunogenicity // Nature. 2001 Apr 26;410(6832): 1107-11. PMID: 11323675.

19. *Landsteiner K.C.M.* Experiments on transfer of cutaneous sensitivity to simple compounds // Proc.Soc.Exp. Biol.Med. 1942; 49: 688-90.

20. *Gross L.* Intradermal immunization of C3H mice against a sarcoma that originated in an animal of the same line // Cancer Research. 1943; 3: 326–333.

21. *Rosenberg S.A.* Cell transfer immunotherapy for metastatic solid cancer. What clinicians need to know // Nat Rev Clin Oncol. 2011 Aug 2;8(10):577-85. doi: 10.1038/nrclinonc.2011.116. PMID: 21808266.

22. *Van der Bruggen P., Traversari C., Chomez P., Lurquin C., De Plaen E., Van den Eynde B., Knuth A., Boon T.* A gene encoding an antigen recognized by cytolytic T lymphocytes on a human melanoma // Science. 1991; 254(5038): 1643-47.

23. *Coulie P.G., Van den Eynde B.J., van der Bruggen P., Boon T.* Tumour antigens recognized by T lymphocytes: at the core of cancer immunotherapy // Nat Rev Cancer. 2014 Feb;14(2):135-46. doi: 10.1038/nrc3670. PMID: 24457417.

24. *Rosenberg S.A., Yang J.C., Restifo N.P.* Cancer immunotherapy: moving beyond current vaccines // Nat Med. 2004 Sep;10(9):909-15. PMID: 15340416.

25. *Kantoff P.W., Higano C.S., Shore N.D., Berger E.R., Small E.J., Penson D.F., Redfern C.H., Ferrari A.C., Dreicer R., Sims R.B., Xu Y., Frohlich M.W., Schellhammer P.F.* IMPACT Study Investigators. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer // N Engl J Med. 2010; 363(5): 411-22.

26. *Isaacs A., Lindenmann* J. Virus interference. I. The interferon // Proc R Soc Lond B Biol Sci. 1957 Sep 12;147(927):258-67. PMID: 13465720.

27. *Gresser I.* The antitumor effects of interferon: a personal history // Biochimie. 2007 Jun-Jul;89(6-7):723-8. Epub 2007 Mar 15. PMID: 17451861.

28. *Morgan D.A., Ruscetti F.W., Gallo R.* Selective in vitro growth of T lymphocytes from normal human bone marrows // Science. 1976 Sep 10;193(4257):1007-8. PMID: 181845.

29. *Rosenberg S.A., Lotze M.T., Muul L.M., Leitman S., Chang A.E., Ettinghausen S.E., Matory Y.L., Skibber J.M., Shiloni E., Vetto J.T. et al.* Observations on the systemic administration of autologous lymphokine-activated killer cells and recombinant interleukin-2 to patients with metastatic cancer // N Engl J Med. 1985 Dec 5;313(23):1485-92. PMID: 3903508.

30. *Rosenberg S.A., Yang J.C., Topalian S.L., Schwartzentruber D.J., Weber J.S., Parkinson D.R., Seipp C.A., Einhorn J.H., White D.E.* Treatment of 283 consecutive patients with metastatic melanoma or renal cell cancer using high-dose bolus interleukin 2 // JAMA. 1994 Mar 23-30;271(12):907-13. PMID: 8120958.

31. *Smith F.O., Downey S.G., Klapper J.A., Yang J.C., Sherry R.M., Royal R.E., Kammula U.S., Hughes M.S., Restifo N.P., Levy C.L., White D.E., Steinberg S.M., Rosenberg S.A.* Treatment of metastatic melanoma using interleukin-2 alone or in conjunction with vaccines // Clin Cancer Res. 2008 Sep 1;14(17):5610-8. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-08-0116. PMID: 18765555.

32. *Old L.J.* Tumor necrosis factor (TNF) // Science. 1985 Nov 8;230(4726):630-2. PMID: 2413547.

33. *Van Horssen R., Ten Hagen T.L., Eggermont A.M.* TNF-alpha in cancer treatment: molecular insights, antitumor effects, and clinical utility // Oncologist. 2006 Apr;11(4):397-408. PMID: 16614236.

34. *Galfre G., Milstein C.* Preparation of monoclonal antibodies: strategies and procedures // Methods Enzymol. 1981;73(Pt B):3-46. PMID: 7300683.

35. *Gul N., van Egmond M.* Antibody-Dependent Phagocytosis of Tumor Cells by Macrophages: A Potent Effector Mechanism of Monoclonal Antibody Therapy of Cancer // Cancer Res. 2015 Dec 1;75(23):5008-13. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-15-1330. Epub 2015 Nov 16. PMID: 26573795.

36. *Weber J.S.* At the bedside: adoptive cell therapy for melanoma-clinical development // J Leukoc Biol. 2014 Jun;95(6):875-82. doi: 10.1189/jlb.0513293. Epub 2014 Apr 14. PMID: 24732024.

37. *Rosenberg S.A., Yang J.C., Sherry R.M., Kammula U.S., Hughes M.S., Phan G.Q., Citrin D.E., Restifo N.P., Robbins P.F., Wunderlich J.R., Morton K.E., Laurencot C.M., Steinberg S.M., White D.E., Dudley M.E.* Durable complete responses in heavily pretreated patients with metastatic melanoma using T-cell transfer immunotherapy // Clin Cancer Res. 2011 Jul 1;17(13):4550-7. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-11-0116. Epub 2011 Apr 15. PMID: 21498393.

38. *Melero I., Hervas-Stubbs S., Glennie M., Pardoll D.M., Chen L.* Immunostimulatory monoclonal antibodies for cancer therapy // Nat Rev Cancer. 2007 Feb;7(2):95-106. PMID: 17251916.

39. *Krummel M.F., Allison J.P.* CD28 and CTLA-4 have opposing effects on the response of T cells to stimulation // J Exp Med. 1995 Aug 1;182(2):459-65. PMID: 7543139.

© З.Г. Кадагидзе, А.И. Черткова, 2016
УДК 612.017.1+616-006.6
ББК 55.621.1

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения РФ, Москва

ИММУННАЯ СИСТЕМА И РАК

З.Г. Кадагидзе, А.И. Черткова

IMMUNITY AND CANCER

З.Г. Кадагидзе
Доктор медицинских наук, профессор,
ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ.
115478, Россия, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24.
Тел.: 8 (499) 324-94-74; 8903 149 29 74;
E-mail: kad-zaira@yandex.ru
SPIN-код 5799-8977

А.И. Черткова
Кандидат медицинских наук, лаборатория клинической иммунологии опухолей, ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ.
115478, Россия, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24
SPIN-код 6083-2870

Z.G. Kadagidze
Doctor of Medicine, Professor,
Laboratory of clinical tumor immunology,
Russian Cancer Research Center named after N.N. Blokhin.
115478, Russia, Moscow, Kashirskoe shosse, 24.
Tel.: 8 (499) 324-94-74; 8903 149 29 74;
E-mail: kad-zaira@yandex.ru

A.I. Chertkova
Candidate of Medicine,
Laboratory of clinical tumor immunology,
Russian Cancer Research Center named after N.N. Blokhin.
115478, Russia, Moscow, Kashirskoe shosse, 24

Взаимодействие иммунной системы со злокачественной опухолью представляет собой тонкий баланс между процессами иммунной активации и иммунной супрессии. Двойственный характер взаимодействия иммунной системы и опухоли в настоящее время рассматривается как динамический процесс иммунноредактирования. Важную роль в иммунном ответе на опухоль играют различные популяции клеток врожденного и адаптивного иммунитета: NK-, T-, NKT-клетки, макрофаги и дендритные клетки. Эти популяции являются гетерогенными и содержат в своем составе, как клетки с противоопухолевой активностью, так и регуляторные (супрессорные) клетки, способствующие опухолевой прогрессии. Обзор содержит краткую характеристику основных популяций иммунокомпетентных клеток, эффекторных и супрессорных, и их роль в противоопухолевом иммунном ответе.

Ключевые слова: *иммунноредактирование, Т-клетки-эффекторы, регуляторные Т-клетки, NK-клетки, NKT-клетки, макрофаги, миелоидные супрессорные клетки.*

Relationship between tumor and immune system is mediated by balance between immune activation and suppression. The dual character of interaction between immune system and tumors currently viewed as a dynamic process of cancer immunoediting.

A different population of cells of innate and adaptive immunity: NK-, T-, NKT-cells, macrophages and dendritic cells display a value for anti-tumor immune response. These are heterogenic populations of cells with immunosuppressive and anti-tumor activities. Herein, we characterize main population of immunocompetent cells, effectors and suppressors, as well as their role in the anti-tumor immune response.

Keywords: *cancer immunoediting, T-effectors, regulatory T cells, NK cells, NKT cells, macrophages, myeloid-derived suppressor cells.*

Введение

Иммунология опухолей является одной из наиболее бурно развивающейся в последние годы областью онкологии. В то же время она является и наиболее сложной, так как решает проблемы многофакторного взаимодействия между организмом и опухолью, в частности между опухолевыми клетками и элементами системы иммунитета. Ключевой проблемой онкоиммунологии, как и иммунологии в целом, является понимание того, как иммунная система отличает «свое» от «чужого», обеспечивая защиту организма от патогенных микроорганизмов и чужеродных агентов, и как эти механизмы реализуются при возникновении опухоли и в процессе ее дальнейшего роста. Многочисленные экспериментальные и клинические исследования утвердили концепцию иммунологического надзора за опухолевым ростом и ясно продемонстрировали, что иммунная система способна распознавать и разрушать клетки возникающих злокачественных опухолей [1]. Иммунная система при этом играет тройную роль. Во-первых, она может защищать хозяина от вирус-индуцированных опухолей, ограничивая или прекращая вирусную инфекцию. Во-вторых, своевременная элиминация патогенов и быстрое прекращение воспаления предупреждает образование воспалительного очага, благоприятного для развития опухоли. Наконец, иммунная система может идентифицировать и устранять опухолевые клетки, на основе распознавания опухолеспецифических антигенов на клетках конкретных тканей. Этот процесс идентификации трансформированных клеток и элиминации их прежде, чем сформируется опухоль, и называется иммунологическим надзором [1]. Роль иммунной системы в развитии злокачественных опухолей у человека подтверждается увеличением частоты их появления у больных первичными иммунодефицитами (ПИДЧ), а также у пациентов, подвергавшихся трансплантации различных органов и получавших иммунодепрессивную терапию, которая значительно ослабляет противоопухолевый иммунитет, что позволяет возникшим опухолевым клеткам пролиферировать [2, 3]. Engels и соавт. провели изучение клинических данных 175732 реципиентов, получивших в 1987–2008 годах пересадку различных органов (почек, печени, сердца и легких), и обнаружили у них значительное повышение риска развития 32 форм злокачественных новообразований. Так, риск развития рака печени был повышен более чем в 11 раз, саркомы Капоши более чем в 60 раз, рака почки более чем в 4 раза. Злокачественные опухоли остаются значимой причиной преждевременной смерти больных ПИДЧ [3]. В то же время, иммунная система может способствовать опухолевой прогрессии. Двойственный характер взаимодействия иммунной системы и опухоли в настоящее время рассматривается как динамический процесс иммунoредактирования, состоящий из трех фаз: элиминации, равновесия и ускользания. В период элиминации клетки врожденного и адаптивного иммунитета разрушают возникающие клетки опухоли задолго до клинического проявления болезни. В фазе равновесия некоторые опухолевые клетки не разрушаются, и этап элиминации может перейти в фазу равновесия, в период которой иммунологические механизмы сдерживают дальнейшее развитие опухоли. Если опухоль «ускользает» от иммунологического распознавания и разрушения, она прогрессирует из фазы равновесия в фазу «ускользания» и становится клинически очевидной. Опухоль, в свою очередь, обладает различными механизмами, способными разрушать иммунологическую защиту. Таким образом, взаимодействие иммунной системы со злокачественной опухолью представляет собой тонкий баланс между процессами иммунной активации и иммунной супрессии [4].

Антигены опухолевых клеток

Опухолевые клетки экспрессируют широкий спектр поверхностных антигенов, многие из которых являются мишенями клеток иммунной системы. В настоящее время их разделяют на три группы: опухолеспецифические (ОСА), опухолеассоциированные (ОАА) и онкофетальные антигены (ОФА) [5]. ОСА не экспрессируются на нормальных клетках и могут представлять собой или белки онкогенных вирусов, или белки, являющиеся результатом соматических мутаций, возникающих при появлении опухоли и в процессе ее роста. Некоторые из этих мутантных белков могут восприниматься иммунной системой, как чужеродные. Этот класс антигенов, скорее всего, менее чувствителен к механизмам иммунологической толерантности и может представлять удобную мишень для иммунологического контроля и иммунотерапии [5]. ОАА являются или дифференцировочными, или аберрантно экспрессированными нормальными белками, или белками, возникшими в результате посттрансляционной модификации. Так как ОАА

являются нормальными белками, их антигенность зависит или от аномальных уровней экспрессии, или от ситуаций, когда они могут обойти механизмы естественной иммунологической толерантности [5]. Третью категорию антигенов составляют ОФА, которые в норме экспрессируются в семенниках, яичниках плода и трофобластах. Нетипичная экспрессия этих антигенов на опухолевых клетках делает их привлекательной мишенью для иммунотерапии. Опухолевые антигены могут локализоваться на поверхности опухолевых клеток в комплексе с молекулами MHC I или II класса, и распознаваться спонтанно возникающими активированными $CD8^+$ и $CD4^+$ Т-клетками. Такие спонтанно возникшие активированные Т-клетки, а также антитела к опухолевым антигенам часто обнаруживаются у пациентов с различными вариантами злокачественных опухолей - при меланоме, раке толстой кишки, лейкозах, раке молочной железы и других нозологических формах рака [6, 7]. Хорошо известно, что ремиссия при некоторых злокачественных опухолях может продолжаться до 10, а в некоторых случаях и до 20 лет, и в удержании опухолевых клеток в «дремлющем» состоянии без клинического проявления болезни в течение многих лет значительную роль играет эндогенный иммунный ответ на антигены опухолевых клеток [8].

Клетки, участвующие в противоопухолевом иммунном ответе

Значительное число клинических исследований продемонстрировало достоверную зависимость между количеством определенных популяций иммунокомпетентных клеток в опухолевом микроокружении и периферической крови (ПК) и общей продолжительностью жизни и продолжительностью безрецидивного периода у пациентов со злокачественными новообразованиями [9]. Важную роль в противоопухолевом иммунном ответе играют различные популяции иммунных клеток врожденного и адаптивного иммунитета: NK-, T-, NKT-клетки, дендритные клетки (ДК) и макрофаги (Мф). Все эти популяции являются гетерогенными и содержат в своем составе, как клетки с противоопухолевой активностью, так и регуляторные клетки [10].

Для развития эффективного противоопухолевого иммунного ответа необходимо в первую очередь распознавание опухоли иммунной системой. Для этого требуется привлечение антигенпредставляющих (АПК) клеток в опухолевое микроокружение, распознавание ими опухолевых антигенов и миграция в дренирующие лимфоузлы, и активация антигенспецифических Т-клеток. Активированные Т-клетки должны затем мигрировать в опухолевый узел под действием соответствующих хемокинов. В настоящее время накапливаются данные, которые показывают, что локальная функция Т-клеток регулируется различными миелоидными субпопуляциями, среди которых различают четыре основных типа клеток: опухолеассоциированные макрофаги (ОАМ) 1 типа (М1Мф), ОАМ 2 типа (М2Мф), дендритные клетки (ДК) 1 типа (ДК1) и $CD103^+$ ДК 2 типа (ДК2). По данным различных авторов решающую роль в развитии эффективного противоопухолевого иммунного ответа играют $CD8\alpha^+CD103^+$ ДК2 [11].

Значительную роль в защите организма от чужеродных агентов и поддержании тканевого гомеостаза играют Мф. Костномозговые моноцитарные предшественники, проникая в соответствующие ткани, дифференцируются в зрелые Мф и поляризуются в подтипы с различным фенотипом в зависимости от особенностей микроокружения. Мф в настоящее время упрощенно разделяют на два основных типа: классически активированные М1Мф и альтернативно активированные протуморогенные, М2Мф. М1Мф продуцируют провоспалительные цитокины (IL-6, IL-12, IL-23 и TNF-α), а также способны представлять опухолевые антигены. Они определяются в опухолевом узле, как правило, на ранних стадиях развития опухоли и их основными функциями являются стимуляция воспаления, фагоцитоз и противоопухолевая активность [12].

Главными эффекторными лимфоцитами врожденного иммунитета являются NK-клетки. Они обеспечивают защиту от вирусных инфекций и некоторых других патогенов на ранних стадиях иммунного ответа и участвуют в контроле опухолевого роста и метастазирования. Инфильтрация опухоли этими лимфоцитами во многих случаях коррелирует с благоприятным прогнозом заболевания [13]. Предполагается также, что NK-клетки способны распознавать и уничтожать стволовые опухолевые клетки. Эффекторная функция NK-клеток связана, главным образом, с их цитолитической активностью, однако, благодаря секретируемым ими цитокинам и хемокинам, они могут также усиливать воспалительный процесс и регулировать последующий Т-клеточный ответ, влияя не только на его силу, но и на качество [13]. В исследованиях нашей лаборатории было продемонстрировано, что у пациенток с местно-распространенным раком молочной железы (РМЖ) процент $CD3^-D16^+CD56^+$ NK-клеток в периферической крови до лечения коррелировал с распространенностью процесса. Только у больных с I стадией он статистически значимо превышал контрольные значения (22,7±1,9 и 16,7±1,3, соответственно P=0,025), а при II и III стадиях не отличался от нормы [14].

Основными клеткам-эффекторами адаптивного противоопухолевого иммунитета являются цитотоксические $CD3^+CD8^+$ Т-клетки. Во многих клинических исследованиях инфильтрация опухоли $CD3^+$ и $CD8^+$ Т-лимфоцитами позитивно коррелировала с продолжительностью жизни пациентов [10]. При некоторых вариантах рака было обнаружено благоприятное

прогностическое значение и $CD4^+$ Т-хелперов [10]. Свидетельства о наличии у онкологических больных спонтанных, активированных в отношении опухолевых антигенов, $CD8^+$ Т-клеток, являются основанием для развития новых методов иммунотерапии опухолей, в частности таргетной терапии, направленной на блокаду контрольных точек иммунитета (immune checkpoint inhibition). Tumeh и соавт. представили доказательства того, что присутствие в опухоли $CD8^+$ Т-клеток у больных меланомой достоверно коррелирует с ответом на блокаду PD-1 [15].

В наших исследованиях мы обнаружили у пациенток с местно-распространенным трижды негативным РМЖ (ТН РМЖ) благоприятное прогностическое значение повышенного до лечения по сравнению с контролем количества $CD3^+$ и $CD3^+CD4^+$ Т- клеток периферической крови. У больных с повышенным количеством этих клеток отмечалось статистически значимое увеличение общей и безрецидивной выживаемости и выживаемости до прогрессирования по сравнению с больными, имевшими до лечения сниженный уровень этих клеток [16]. Мы обнаружили также благоприятное прогностическое значение цитотоксических $CD45^+CD8^+CD11b^+$ Т-лимфоцитов у больных генерализованной меланомой, получавших лечение дендритноклеточной вакциной. Увеличение процента этих лимфоцитов в ПК коррелировало с клиническим эффектом лечения.

Уникальной популяцией Т-лимфоцитов являются NKT-клетки. Благодаря своей способности быстро продуцировать достаточные количества различных цитокинов (Th1, Th2, Th3 и/или Th17), они обеспечивают связь между врожденным и адаптивным звеньями иммунитета. Помимо Т-клеточного рецептора NKT-клетки экспрессируют некоторые маркеры NK-клеток и Т-клеток памяти. NKT-клетки участвуют в регуляции иммунных реакций при самых различных заболеваниях: аутоиммунных, аллергических, инфекционных и при злокачественных новообразованиях [17]. NKT-клетки распознают, как ауто- так и чужеродные, липидные/гликолипидные антигены, представляемые неклассической MHC-I – подобной молекулой CD1d [18]. В настоящее время установлено существование двух основных типов NKT-клеток: инвариантные (экспрессируют инвариантную α цепь Т-клеточного рецептора Vα24) – NKT-клетки I типа (iNKT) и NKT-клетки, не экспрессирующие Vα24 – NKT клетки II типа [19]. NKT-клетки I типа в подавляющем большинстве случаев проявляют противоопухолевую активность, которая во многом зависит от их способности продуцировать IFNγ. При этом они, как правило, играют роль стимуляторов активности других клеток-эффекторов, таких как NK- и $CD8^+$ Т-лимфоциты, хотя могут оказывать и прямое цитотоксическое действие на опухолевые клетки [20]. IFNγ, продуцируемый iNKT- и NK-клетками, играет также важную роль в подавлении опухолевого ангиогенеза [21].

Несмотря на способность иммунной системы распознавать и разрушать опухолевые клетки, опухоль преодолевает защитные силы организма, растет и метастазирует. Это обусловлено существованием многочисленных негативных молекулярных и клеточных механизмов, которые препятствуют развитию эффективного противоопухолевого иммунного ответа и обеспечивают «ускользание» опухоли от иммунологического надзора. Teng и соавт. разделяют эти механизмы на три категории. (A) редукция иммунного распознавания и стимуляции иммунных клеток в результате снижения или потери экспрессии высоко иммуногенных антигенов, или нарушения механизмов представления антигенов, или отсутствия костимулирующих молекул [4]. (B) усиление активности механизмов резистентности к цитотоксическим эффекторам иммунитета (например, STAT3), или повышение экспрессии генов, ответственных за выживаемость клеток и генов факторов роста (например, *Bcl-2, Her2/neu*). (C) формирование иммуносупрессивного микроокружения опухоли в результате: (a) продукции цитокинов (например, VEGF, TGF-β) и метаболических факторов (например, аденозин, PGE2), (b) индукции/привлечения клеток-супрессоров (например, регуляторных Т-клеток и миелоидных супрессорных клеток, M2Мф), или (c) индукции адаптивной иммунной резистентности, путем взаимодействия соответствующих лигандов с ингибиторными рецепторами (например, CTLA-4, PD-1, Tim-3) клеток-эффекторов противоопухолевого иммунитета [4]. В последние два десятилетия, эти механизмы были объектом интенсивных исследований, направленных на разработку способов их преодоления или блокады.

Регуляторные клетки

К настоящему времени накоплен огромный материал, свидетельствующий о том, что в регуляции аутоиммунных процессов, а также иммунного ответа на аллотрансплантаты, аллергены, инфекционные агенты и опухолевые клетки существенную роль играют определенные субпопуляции регуляторных $CD4^+$-, $CD8^+$ Т-, а также NKT-клеток. Они используют разные механизмы регуляции и функционируют на разных стадиях иммунного ответа [22, 23]. В 1995 году Sakaguchi и соавт. идентифицировали популяцию $CD4^+$ Т-клеток, характеризующихся высокой постоянной экспрессией маркера CD25 (высоко-аффинного рецептора IL-2 – IL-2Rα) и защищающих экспериментальных животных от развития аутоиммунных заболеваний [24]. В дальнейшем было установлено, что важную роль в развитии и функционировании этих клеток играет транскрипционный фактор FOXP3 [25]. В настоящее время этот внутриклеточный маркер наряду с молекулой CD25 наиболее часто используется для определения популяции регуляторных $CD4^+$ Т-клеток

(Трег). Большинство FOXP3-экспрессирующих Трег генерируются в период развития Т-клеток в тимусе и являются стабильной популяцией, в то же время некоторые FOXP3$^+$ Т-клетки дифференцируются из наивных Т-клеток в периферических тканях, в частности, в опухолевом микроокружении [26, 27]. Регуляторные CD3$^+$CD25$^+$FOXP3$^+$ Т-клетки играют значительную роль в обеспечении иммунологической аутотолерантности и негативном контроле как патологических, так и физиологических иммунных реакций. Они могут подавлять пролиферативную и функциональную активность различных иммунокомпетентных клеток, включая CD4$^+$ и CD8$^+$ Т-клетки [28]. Для подавления функции Т-клеток-эффекторов регуляторные Т-клетки используют определенные механизмы, которые включают конкурентное связывание IL-2, CTLA-4-зависимый трогоцитоз CD80/86 на ДК, прямой цитолиз Т-эффекторов, продукцию ингибиторных цитокинов и малых молекул (IL-10, TGF-β и IL-35, аденозина) и некоторые другие [29]. При многих вариантах злокачественных опухолей повышение количества регуляторных CD4$^+$CD25$^+$FOXP3$^+$ Т-клеток в опухолевом узле и периферической крови коррелирует с прогрессированием заболевания. В случае ответа на противоопухолевую терапию количество этих клеток часто снижается до нормального уровня [30]. Однако в ряде исследований, например, при раке толстой кишки [31], сквамозоклеточной карциноме головы и шеи [32] и при некоторых других формах опухолей было обнаружено, что повышенное количество Трег в опухоли может являться благоприятным признаком и ассоциироваться с увеличением общей выживаемости и продолжительности безрецидивного периода [30]. По мнению ряда авторов, положительная роль Трег в этих случаях может быть связана с подавлением воспаления, которое при некоторых формах рака способствует прогрессированию заболевания. По-видимому, супрессорная функция Трег может регулироваться молекулярными и клеточными факторами микроокружения [27]. R.J. Deleeuw и соавт. провели анализ 58 исследований, включавших пациентов с 16 различными типами рака. Прогностическая значимость FOXP3$^+$ Т-клеток варьировала от неблагоприятной до незначимой и неблагоприятной. На основании проведенного анализа авторы делают вывод о том, что удаление FOXP3$^+$ Т-клеток в одних случаях может быть полезным (например, при раке печени), в то время как в других случаях не будет иметь эффекта, или будет вредоносным (например, при колоректальном раке) [30]. Таким образом, решение этой проблемы требует индивидуального подхода в каждой конкретной ситуации.

В наших исследованиях мы определяли связь между исходным количеством регуляторных CD4$^+$CD25$^+$FOXP3$^+$ Т-лимфоцитов и динамикой его изменений с результатами химиотерапии у пациенток с ТН РМЖ. Мы обнаружили, что количество этих клеток до лечения у больных в группе с высокой (3–4) степенью лечебного патоморфоза опухоли (ЛПО) было выше, чем у пациентов с низкой (1–2) степенью ЛПО. Химиотерапия привела к снижению количества этих клеток только у пациенток с высокой степенью ЛПО. Сходная динамика изменения количества Трег была обнаружена нами и при HER2$^+$ РМЖ. Количество этих клеток у пациенток с ЛПО 3–4 степени до лечения было выше в 3,26 раза, чем в группе с низкой степенью ЛПО. После соответствующего лечения (герцептин/лапатиниб+химиотерапия) количество Трег в группе с ЛПО 3–4 степени снижалось в 5 раз, а в группе с ЛПО 0–2 степени лишь в 2, 3 раза [33]. У больных ТН РМЖ двулетняя общая и безрецидивная выживаемость была выше в группе пациенток с повышенным по сравнению с контролем уровнем Трег до лечения, чем в группе больных с низкими значениями показателя: 100,0% по сравнению с 58,2% и 75,0%, соответственно. Таким образом, мы обнаружили, что у больных местнораспространенным ТН РМЖ повышенное до лечения количество Трег может являться положительным признаком. Можно предположить, что снижение количества этих клеток, главным образом, у эффективно леченых пациенток может быть связано как с влиянием химиотерапии на Трег, так и со значительным снижением опухолевой нагрузки [16]. Следует отметить, что прогностическое значение Трег при РМЖ в различных исследованиях варьировало, и было неблагоприятным, благоприятным или незначимым [30].

CD8$^+$ Т-лимфоциты являются основными клетками-эффекторами противоопухолевого иммунитета [34]. В то же время, описано несколько популяций регуляторных CD8$^+$ Т-клеток, способных подавлять пролиферативную и цитотоксическую активность Т-клеток-эффекторов. Впервые CD8$^+$ Т-супрессоры были описаны R.K.Gershon и K. Kondo [35]. В дальнейшем супрессорная активность CD8$^+$ Т-клеток была продемонстрирована при различных аутоиммунных заболеваниях экспериментальных животных и человека [36]. Описано несколько субпопуляций CD8$^+$ Трег. Они включают CD8$^+$CD28$^-$, CD8$^+$CD25$^+$, CD8$^+$CD122$^+$, CD8$^+$IL10$^+$ Т-клетки [36]. Однако в настоящее время не ясно, совпадают ли эти клетки друг с другом, или это разные популяции. Особый интерес представляют CD8$^+$ CD28$^-$ Т-клетки, не экспрессирующие основной костимуляторный рецептор CD28 [37], который необходим для полноценной активации наивных Т-лимфоцитов. В экспериментальных исследованиях Najafian и соавт. показали, что адоптивный перенос CD8$^+$CD28$^-$, но не CD8$^+$CD28$^+$ Т-клеток подавлял аутоиммунный процесс у CD8-дефицитных мышей [38]. CD8$^+$CD28$^-$, но не CD8$^+$CD28$^+$ Т-клетки подавляли продукцию IFN-γ (MOG)–специфическими CD4$^+$ Т-лимфоцитами [39]. CD8$^+$CD28$^-$ Т-клетки являются гетерогенной популяцией и включают в себя как клетки-супрессоры, так и клетки-эффекторы. Это под-

тверждается продукцией ими и супрессорных (IL-10, IL-4, TGF-β) и эффекторных (IFN-γ, TNF-α) цитокинов. [37]. Однако во многих экспериментальных и клинических исследованиях эта популяция характеризуется в основном как супрессорная [37, 40, 41, 42]. Filaci и соавт. исследовали опухолевые ткани, лимфоузлы и периферическую кровь 42 больных различными формами злокачественных опухолей (рак толстой кишки, желудка, легкого, поджелудочной железы, почки, яичников, щитовидной железы, молочной железы, простаты и другие). $CD8^+CD28^-$ Т-клетки были обнаружены во всех доступных образцах опухолевой ткани. Количество этих клеток было значительно выше, чем $CD8^+CD28^+$ лимфоцитов. Полученные из лимфоцитов, инфильтрирующих опухоль, $CD8^+CD28^-$, но не $CD8^+CD28^+$ Т-клетки проявляли IL-10-зависимое подавление пролиферативной и цитотоксической активности Т-клеток. $CD8^+CD28^-$ Т-клетки, полученные из метастатических, но не из интактных регионарных лимфоузлов, также обладали супрессорной активностью. Авторы показали также, что только у онкологических больных $CD8^+CD28^-$ Т-клетки ПК проявляли супрессорную активность, в отличие от $CD8^+CD28^-$ Т-клеток здоровых доноров, которые супрессорной активностью не обладали. Инкубация $CD8^+CD28^-$ Т-клеток здоровых доноров в присутствии супернатантов опухолевых клеток индуцировала генерацию $CD8^+CD28^-$ Т-клеток-супрессоров. Этот феномен четко зависел от секреции опухолевыми клетками цитокинов IL-10 или GM-CSF. В то же время, инкубация в тех же условиях $CD8^+CD28^+$ Т-клеток никогда не приводила к генерации супрессоров. Авторы обнаружили прямую зависимость между величиной супрессорной активности $CD8^+CD28^-$ Т-клеток и стадией заболевания и обратную – с продолжительностью жизни пациентов [37]. Присутствие и активность $CD8^+$ Т-супрессоров при злокачественных опухолях человека были продемонстрированы также и в исследованиях других авторов [40, 41, 42, 43]. Urbaniak-Kujda D. и соавт. [42] обнаружили повышение количества $CD8^+CD28^-$ Т-клеток в периферической крови больных с неходжкинской Т-клеточной лимфомой кожи по сравнению со здоровыми донорами. Отмечалась положительная корреляция между количеством этих клеток в периферической крови и опухолевых тканях со стадией заболевания и величиной кожного инфильтрата. Повышение количества $CD8^+CD28^-$Т-клеток и соотношения $CD28^-/CD28^+$ в составе $CD8^+$ Т-клеток по сравнению с контролем было продемонстрировано и у больных раком легкого [40, 44]. При различных патологических состояниях большое значение имеет также баланс между $CD8^+CD28^+$ и $CD8^+CD28^-$ Т-клетками [45, 46].

Проведенное в нашей лаборатории исследование показало, что повышение процента $CD8^+CD28$ Т-клеток ПК наблюдалось у 40% больных первично операбельным РМЖ. При этом у пациенток с I и II стадиями количество этих клеток в составе $CD8^+$ Т-лимфоцитов превышало контрольные значения, а у пациенток с III стадией не отличалось от нормы и до и после оперативного лечения. В наших исследованиях супрессорная активность этих клеток не определялась [14]. У больных местно-распространенным ТН РМЖ мы обнаружили различия в характере изменений количества $CD8^+CD28^-$ Т-лимфоцитов в ПК и величины соотношения $CD8^+CD28^+/CD8^+CD28^-$ в зависимости от клинического эффекта химиотерапии. В группе с высокой степенью ЛПО процент этих клеток после химиотерапии снижался, а величина соотношения $CD8^+CD28^+/CD8^+CD28^-$ повышалась по сравнению с исходным уровнем. В то же время в группе с ЛПО 0–2 степени количество этих клеток практически не изменялось, а величина соотношения снижалась из-за снижения количества $CD8^+CD28^+$ Т-лимфоцитов [16]. Полученные результаты свидетельствуют о связи изменений этих показателей с эффективностью проведенного лечения. Можно предположить, что снижение количества $CD8^+CD28^-$ Т-клеток и повышение величины соотношения $CD8^+CD28^+/CD8^+CD28^-$ является благоприятным признаком у больных местно-распространенным ТН РМЖ, получающих химиотерапию.

В настоящее время доказано, что NKT-клетки могут, не только стимулировать, но и подавлять противоопухолевый иммунный ответ [19]. Предполагается, что супрессорную активность проявляют, главным образом, NKT-клетки II типа [19]. В исследованиях нашей лаборатории мы обнаружили неблагоприятное прогностическое значение $CD3^+CD8^+CD16^+$ NKT-клеток у больных генерализованной меланомой, получавших лечение дендритноклеточной вакциной. Повышенное до лечения количество этих клеток коррелировало с отсутствием эффекта иммунотерапии. Процент $CD3^+CD8^+CD16^+$ NKT-клеток в ПК нарастал также в случае рецидива заболевания. В то же время, у больных первично операбельным РМЖ повышенное по сравнению с контролем количество $CD3^+CD16^+CD56^+$ отмечалось лишь у пациенток на ранних (I и II) стадиях заболевания, а у больных с III стадией было в пределах нормы. По-видимому, повышение количества NKT-клеток может быть как благоприятным, так и неблагоприятным признаком при разных нозологических вариантах рака и зависить от распространенности заболевания [14].

В последнее время значительное число исследований посвящено миелоидным супрессорным клеткам (МСК), которые вносят значительный вклад в «ускользание» опухоли от иммунологического надзора [47]. МСК являются гетерогенной популяцией незрелых миелоидных клеток, происходящих из костного мозга. Различные факторы, продуцируемые клетками злокачественной опухоли, останавливают созревание этих клеток в дендритные клетки, гранулоциты и макрофаги, облегчают их поступление

в опухоль и накопление в опухолевом микроокружении. В настоящее время не вполне ясно, как покоящиеся МСК трансформируются в агрессивные иммуносупрессивные клетки. Однако установлено, что при патологических состояниях повышается аккумуляция факторов роста (GM-CSF и VEGF), хемокинов (CXCL12 и CCL2) и цитокинов (TNF-α, IFN-γ, IL-1β, IL-6, и TGF-β), которые активизируют экспансию МСК в костном мозге и увеличение количества этих клеток на периферии в очаге воспаления, в том числе в опухоли [48]. МСК индуцируют состояние локальной и системной иммунной супрессии, которая характеризуется продукцией активных форм кислорода (ROS), оксида азота (NO), аргиназы-1 и цитокинов IL-1, IL-6, IL-10 и TNF-α [49]. Выделяют три основных типа МСК: промиелоцитарные, моноцитарные и гранулоцитарные. К сожалению, полного согласия в том, какие фенотипы МСК из 15 к настоящему времени оцененных в клинических исследованиях у онкологических больных, являются наиболее клинически значимы. Dias-Montero и соавт. выделяют три фенотипа МСК периферичесакой крови, которые достоверно коррелировали с клиническим эффектом: промиелоцитарные Lin-1$^{-/low}$HLA-DR^{-}CD33^{+}/CD11b^{+}, моноцитарные HLA-DR$^{-/low}$CD14^{+} и гранулоцитарные CD15^{+}/CD33^{+}/CD11b^{+} Lin$^{-/low}$ HLA-DR$^{-/low}$, CD14$^{-/low}$ [47]. Лишь небольшое число клинических исследований посвящено определению внутриопухолевых МСК [47]. Повышенные уровни циркулирующих МСК обнаруживаются практически при всех вариантах злокачественных опухолей. Во многих случаях они прямо коррелируют с клинической стадией рака, усилением метастазирования и прогнозом заболевания. В настоящее время накапливаются данные о том, что МСК могут являться важным прогностическим фактором при иммунотерапии и даже предиктивным маркером клинического ответа на системную химиотерапию при многих солидных опухолях [47]. В экспериментальных и клинических исследованиях разрабатываются различные подходы к воздействию на МСК. Они включают в себя блокаду продукции и поступления факторов, продуцируемых опухолью, в костный мозг, подавление генерации МСК из костномозговых предшественников, предупреждение трафика миелоидных клеток в периферические лимфоидные органы и в опухолевый узел, блокаду иммуносупрессивных свойств МСК, стимуляцию дифференцировки МСК в зрелые несупрессорные клетки [47].

Важнейшим компонентом опухолевого микроокружения являются опухолеассоциированные макрофаги. Более 80% иммуногистохимических исследований различных образцов опухолевых тканей человека показало, что повышенное количество ОАМ коррелирует с неблагоприятным прогнозом заболевания [50, 51]. В настоящее время общепринятым является мнение, что большинство ОАМ является М2Мф [52]. Инфильтрация опухоли моноцитами/макрофагами индуцируется различными хемокинами, включая (CCL)2, CCL5, CCL7, и (CX3CL)1, а также цитокинами, такими как M-CSF, GM-CSF и VEGF, продуцируемыми опухолевыми клетками. Наиболее важными молекулами, обеспечивающими опухолевую инфильтрацию Мф, являются CCL2 и M-CSF [51]. M-CSF играет и решающую роль в дифференцировке моноцитов в М2Мф [51]. М2Мф подавляют воспаление и проявляют протуморогенную активность [50, 52, 53]. Они участвуют в стимуляции опухолевого роста, ангиогенезе, метастазировании, в иммунной супрессии и развитии резистентности к химиопрепаратам, продуцируя ангиогенные (VEGF, IL-8, bFGR, IL-1β, PDGF-β), иммуносупрессивные (IL-10, TGF-β, PGE-2, IDO) и ростовые (PDGF, EGF, HGF, IL-6) факторы [52]. Для определения ОАМ используют или CD68 – маркер общий для М1 и М2Мф, или маркеры CD163 и CD204, которые во многих исследованиях рассматривают как маркеры М2Мф [51]. ОАМ являются новой привлекательной мишенью противоопухолевой терапии [50]. Основные направления анти-ОАМ терапии включают подавление привлечения Мф в опухоль, трансформирование М2Мф в М1Мф и подавление жизнеспособности М2Мф [12]. Введение анти-CSF1R антител (RG7155 – Emactuzumab) пациентам с диффузной формой гигантоклеточной опухоли приводило к значительному снижению количества CD68^{+}/CD163^{+} макрофагов и CSF-1R^{+} клеток в опухолевой ткани. При этом у 74% пациентов наблюдался объективный клинический ответ на терапию [54].

Результаты опубликованных к настоящему времени многочисленных клинических исследований, посвященных исследованию роли различных популяций иммунокомпетентных клеток в противоопухолевом иммунитете, указывают на то, что клеточный состав микроокружения опухоли характеризуется высокой гетерогенностью. Он может включать в себя почти все иммунные клетки, включая CD8^{+}, CD4^{+} Т-клетки, NK- и NKT-клетки, различные популяции регуляторных Т-клеток, В-клетки, ДК, Мф и другие клеточные популяции. В то же время, он, очевидно, различен при опухолях разного типа и даже у пациентов с одной и той же нозологической формой опухоли, и может во многих случаях коррелировать с прогнозом заболевания и результатами лечения, в то время как в других случаях не имеет прогностического значения. В настоящее время, изучению прогностической значимости лимфоцитов, инфильтрирующих опухоль, уделяется огромное внимание. Senovilla и соавт. в своем обзоре приводят результаты различных клинических исследований, оценивающих прогностическое и предиктивное значение некоторых субпопуляций иммунокомпетентных клеток, инфильтрирующих опухолевый узел [9]. Они установили, что повышенная инфильтрация опухоли цитотоксическими CD8^{+} Т-клетками, Th1 и Th17 Т-клетками, NK-и дендритными клетками и М1-макрофогами при некоторых вариантах рака является независимым благоприятным

прогностическим фактором. В то же время, высокие уровни $CD4^+CD25^+FOXP3^+$ регуляторных Т-клеток, Th2 $CD4^+$ Т-клеток, МСК и М2Мф, как правило, указывают на неблагоприятный прогноз заболевания [9].

Представленные данные указывают на необходимость определения иммунологических биомаркеров, коррелирующих с течением заболевания и клиническим эффектом терапии у каждого конкретного пациента, что поможет в разработке индивидуальных подходов к лечению онкологических больных и разработке новых более эффективных методов противоопухолевой терапии. Очевидно, наиболее оптимальным является сочетание способов, непосредственно воздействующих на эффекторное звено иммунитета (например, вакцинотерапия), с подавлением/блокадой супрессорного звена (например, воздействие на контрольные точки иммунитета), а также сочетание иммунотерапии и таргетной терапии с классическими методами лечения (химио-, радиотерапия и другие).

Список литературы

1. *Swann J.B., Smyth M.J.* Immune surveillance of tumors // J Clin Invest. – 2007. – Vol. 117, No. 5. – P. 1137–1146.
2. *Rezaei N., Hedayat M., Aghamohammadi A., Nichols K.E.* Primary immunodeficiency diseases associated with increased susceptibility to viral infections and malignancies // J Allergy Clin Immunol. – 2011. – Vol. 127, No. 6. – P. 1329–1341.
3. *Engels E.A., Pfeiffer R.M., Fraumeni J.F. Jr. et al.* Spectrum of cancer risk among US solid organ transplant recipients // JAMA. – 2011. – Vol. 306, No. 17. – P. 1891–1901.
4. *Teng M.W., Galon J., Fridman W.H., Smyth M.J.* From mice to humans: developments in cancer immunoediting // J Clin Invest. – 2015. – Vol. 125, No. 9. – P. 3338–3346.
5. *Gubin M.M., Artyomov M.N., Mardis E.R., Schreiber R.D.* Tumor neoantigens: building a framework for personalized cancer immunotherapy // J Clin Invest. – 2015. – Vol. 125, No. 9. – P. 3413–3421.
6. *Nagorsen D., Scheibenbogen C., Marincola F.M. et al.* Natural T cell immunity against cancer // Clin Cancer Res. – 2003. – Vol. 9, No. 12. – P. 4296–4303.
7. *Schwartz-Albiez R.* Naturally occurring antibodies directed against carbohydrate tumor antigens // Adv Exp Med Biol. – 2012. – Vol. 750. – P. 27–43.
8. *Baxevanis C.N., Perez S.A.* Cancer dormancy: a regulatory role for endogenous immunity in establishing and maintaining the tumor dormant state // Vaccines (Basel). – 2015. – Vol. 3, No. 3. – P. 597–619.
9. Senovilla L., Vacchelli E., Galon J. et al. Trial watch: Prognostic and predictive value of the immune infiltrate in cancer. Oncoimmunology. – 2012. – Vol. 1, No. 8. – P. 1323–1343.
10. *Gutkin D.W., Shurin M.R.* Clinical evaluation of systemic and local immune responses in cancer: time for integration // Cancer Immunol Immunother. – 2014. – Vol. 63, No. 1. – P. 45–57.
11. *Broz M.L., Binnewies M., Boldajipour B. et al.* Dissecting the tumor myeloid compartment reveals rare activating antigen-presenting cells critical for T cell immunity // Cancer Cell. – 2014. – Vol. 26, No. 5. – P. 638–652.
12. *Chanmee T., Ontong P., Konno K., Itano N.* Tumor-associated macrophages as major players in the tumor microenvironment // Cancers (Basel). – 2014. – Vol. 6, No. 3. – P. 1670–1690.
13. *Moretta L., Pietra G., Montaldo E. et al.* Human NK cells: from surface receptors to the therapy of leukemias and solid tumors // Front Immunol. – 2014. – Vol. 5. – P. 87.
14. *Кадагидзе З.Г., Черткова А.И., Заботина Т.Н. и соавт.* Основные субпопуляции регуляторных лимфоцитов у больных злокачественной меланомой и раком молочной железы // Иммунология. – 2014. – Т. 35, №. 2 – С. 64–67.
15. *Tumeh P.C., Harview C.L., Yearley J.H. et al.* PD-1 blockade induces responses by inhibiting adaptive immune resistance // Nature. – 2014. – Vol. 515, No. 7528. – P. 568–571.
16. *Черткова А.И., Славина Е.Г., Окружнова М.А. и соавт.* Эффекторные и регуляторные Т-лимфоциты периферической крови больных раком молочной железы с тройным негативным фенотипом: связь с клиническим эффектом химиотерапии // Российский биотерапевтический журнал. – 2016. – Т. 12, № 2. – С. 43–47.
17. *Taniguchi M., Harada M., Dashtsoodol N., Kojo S.* Discovery of NKT cells and development of NKT cell-targeted anti-tumor immunotherapy // Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci. – 2015. – Vol. 91, No. 7. – P. – 292–304.
18. *Birkholz A.M., Kronenberg M.* Antigen specificity of invariant natural killer T-cells // Biomed J. – 2015. – Vol. 38, No. 6. – P. 470–483.
19. *Terabe M., Berzofsky J.A.* The role of NKT cells in tumor immunity // Adv Cancer Res. – 2008. – Vol. 101. – P. 277–348.
20. *Altman J.B., Benavides A.D., Das R., Bassiri H.* Antitumor responses of invariant natural killer T cells // J Immunol Res. – 2015. – Vol. 2015: 652875.

21. *Hayakawa Y., Takeda K. Yagita H. et al.* IFN-γ–mediated inhibition of tumor angiogenesis by natural killer T-cell ligand, α-galactosylceramide // Blood. – 2002. – Vol. 100, No. 5. – P. 1728–1733.
22. *Jiang H., Chess L.* An integrated view of suppressor T cell subsets in immunoregulation // J. Clin. Invest. – 2004. – Vol.114. – P.1198–1208.
23. *Duhen T., Duhen R., Lanzavecchia A. et al.* Functionally distinct subsets of human FOXP3+ Treg cells that phenotypically mirror effector Th cells // Blood. – 2012. – Vol. 119 19. – P. 4430–4440.
24. *Sakaguchi S., Sakaguchi N., Asano M. et al.* Immunologic self-tolerance maintained by activated T cells expressing IL-2 receptor alpha-chains (CD25). Breakdown of a single mechanism of self-tolerance causes various autoimmune diseases // J Immunol. – 1995. – Vol. 155, No. 3. – P. 1151–1164.
25. *Fontenot J.D., Rudensky A.Y.* A well adapted regulatory contrivance: regulatory T cell development and the forkhead family transcription factor Foxp3 // Nat Immunol. – 2005. – Vol. 6, No. 4. – P. 331–337.
26. *Liu V.C., Wong L.Y., Jang T. et al.* Tumor evasion of the immune system by converting CD4+CD25- T cells into CD4+CD25+ T regulatory cells: role of tumor-derived TGF-beta // J Immunol. – 2007. – Vol.178, No. 5. – P. 2883–2892.
27. *Whiteside T.L.* Regulatory T cell subsets in human cancer: are they regulating for or against tumor progression? // Cancer Immunol Immunother. – 2014. – Vol. 63, No. 1. – P. 67–72.
28. *Shevach E.M.* Mechanisms of foxp3+ T regulatory cell-mediated suppression. Immunity. – 2009. – Vol. 30, No. 5. – P. 636–645.
29. *Roychoudhuri R., Eil R.L., Restifo N.P.* The interplay of effector and regulatory T cells in cancer // Curr Opin Immunol. – 2015. – Vol. 33. – P. 101–111.
30. *Deleeuw R.J., Kost S.E., Kakal J.A., Nelson B.H.* The prognostic value of FoxP3+ tumor-infiltrating lymphocytes in cancer: a critical review of the literature // Clin Cancer Res. – 2012. – Vol. 18, No. 11. – P. 3022–3029.
31. *Ladoire S., Martin F., Ghiringhelli F.* Prognostic role of FOXP3+ regulatory T cells infiltrating human carcinomas: the paradox of colorectal cancer // Cancer Immunol. Immunother. – 2011. – 60, No. 7. – P. 909–918.
32. *Badoual C., Hans S., Rodriguez J. et al.* Prognostic value of tumorinfiltrating CD4(+) T-cell subpopulations in head and neck cancers // Clin. Cancer Res. – 2006. – 12, No. 2. – P. 465–472.
33. *Черткова А.И., Славина Е.Г., Ганьшина И.П. и соавт.* Популяционный состав лимфоцитов периферической крови больных РМЖ с гиперэкспрессией HER-2 в процессе таргетной терапии трастузумабом и лапатинибом // Вестник Российского Онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина. – 2014. – Т. 25, № 3–4. – С.59–63.
34. *Apetoh L., Smyth M.J., Drake C.G. et al.* Consensus nomenclature for CD8+ T cell phenotypes in cancer // Oncoimmunology. – 2015. – Vol. 4, No. 4. – e998538.
35. *Gershon R.K., Kondo K.* Cell interactions in the induction of tolerance: the role of thymic lymphocytes // Immunology. – 1970. – Vol. 18, No. 5. – P. 723–737.
36. *Lu L., Cantor H.* Generation and regulation of CD8+ regulatory T cells // Cell Mol Immunol. – 2008. – Vol. 5, No. 6. – P. 401–406.
37. *Filaci G., Fenoglio D., Fravega M. et al.* CD8+ CD28- T regulatory lymphocytes inhibiting T cell proliferative and cytotoxic functions infiltrate human cancers // J Immunol. – 2007. – Vol. 179, No. 7. – P. 4323–4334.
38. *Najafian N., Chitnis T., Salama A.D. et al.* Regulatory functions of CD8+CD28- T cells in an autoimmune disease model // J Clin Invest. – 2003. – Vol. 112, No. 7. – P. 1037–1048.
39. *Xystrakis E., Dejean A.S., Bernard I. et al.* Identification of a novel natural regulatory CD8 T-cell subset and analysis of its mechanism of regulation // Blood. – 2004. – Vol. 104, No. 10. – P. 3294–3301.
40. *Karagöz B., Bilgi O. Gümüs M. et al.* CD8+CD28- cells and CD4+CD25+ regulatory T cells in the peripheral blood of advanced stage lung cancer patients // Med Oncol. – 2010. – Vol. 27, No. 1. – P. 29–33.
41. Meloni F., Morosini M., Solari N. et al. Foxp3 expressing CD4+CD25+ and CD8+CD28- T regulatory cells in the peripheral blood of patients with lung cancer and pleural mesothelioma // Hum Immunol. – 2006. – Vol. 67, No. 1–2. – P. 1–12.
42. *Urbaniak-Kujda D., Kapelko-Słowik K., Wołowiec D. et al.* Increased percentage of CD8+CD28- suppressor lymphocytes in peripheral blood and skin infiltrates correlates with advanced disease in patients with cutaneous T-cell lymphomas // Postepy Hig Med Dosw (Online). – 2009. – Vol. 63. – P. 355–359.
43. *Shen Y., Qu Q.X., Zhu Y.B., Zhang X.G.* Analysis of CD8+CD28- T-suppressor cells in gastric cancer patients // J Immunoassay Immunochem. – 2012. – Vol. 33, No. 2. – P. 149–155.
44. *Chen C., Chen D., Zhang Y. et al.* CD4+CD25+FOXP3+ and CD8+CD28- regulatory T cells in non-small cell lung cancer patients undergoing surgery // Int. Immunopharmacol. – 2014. – Vol. 18, No. 2. – P. 255–261.
45. *Dai S.X., Wu G., Zou Y. et al.* Balance of CD8+ CD28+ / CD8+ CD28- T lymphocytes is vital for patients with ulcerative colitis // Dig Dis Sci. – 2013. – Vol. 58, No. 1. – P. 88–96.
46. *Li X., Kong H., Tian L. et al.* Changes of costimulatory molecule CD28 on circulating CD8+ T cells correlate with disease pathogenesis of chronic hepatitis B // Biomed Res Int. – 2014. – Vol. 2014: Article ID 423181.
47. *Diaz-Montero C.M., Finke J., Montero A.J.* Myeloid-derived suppressor cells in cancer: therapeutic, predictive, and prognostic implications // Semin Oncol. – 2014. – Vol. 41, No. 2. – P. 174–184.
48. *Meirow Y., Kanterman J., Baniyash M.* Paving the road to tumor development and spreading: myeloid-derived suppressor cells are ruling the fate // Front Immunol. – 2015. – Vol. 6. – P. 523.
49. *Talmadge J.E., Gabrilovich D.I.* History of myeloid-derived suppressor cells // Nat Rev Cancer. – 2013. – Vol. 13, No. 10. – P. 739–752.

50. *Komohara Y., Fujiwara Y., Ohnishi K., Takeya M.* Tumor-associated macrophages: Potential therapeutic targets for anti-cancer therapy // Adv Drug Deliv Rev. – 2016. – Vol. 99, (Pt B). – P. 180–185.
51. *Komohara Y., Jinushi M., Takeya M.* Clinical significance of macrophage heterogeneity in human malignant tumors // Cancer Sci. – 2014. – Vol. 105, No. 1. – P. 1–8.
52. *Vinogradov S., Warren G., Wei X.* Macrophages associated with tumors as potential targets and therapeutic intermediates // Nanomedicine (Lond). – 2014. – Vol. 9, No. 5. – P. 695–707.
53. *Achyut B.R., Arbab A.S.* Myeloid cell signatures in tumor microenvironment predicts therapeutic response in cancer // Onco Targets Ther. – 2016. – Vol. 9. – P. 1047–1055.
54. *Ries C.H., Cannarile M.A., Hoves S. et al.* Targeting tumor-associated macrophages with anti-CSF-1R antibody reveals a strategy for cancer therapy // Cancer Cell. – 2014. – Vol. 25, No. 6. – P. 846–859.

References

1. *Swann J.B., Smyth M.J.* Immune surveillance of tumors. J Clin Invest. 2007 May;117(5):1137-46. PMID:17476343.
2. *Rezaei N., Hedayat M., Aghamohammadi A., Nichols K.E.* Primary immunodeficiency diseases associated with increased susceptibility to viral infections and malignancies. J Allergy Clin Immunol. 2011 Apr 22; 127(6):1329-41. doi: 10.1016/j.jaci.2011.02.047. PMID:21514636.
3. *Engels E.A., Pfeiffer R.M., Fraumeni J.F. et al.* Spectrum of cancer risk among US solid organ transplant recipients. JAMA. 2011 Nov 2;306(17):1891-1901. doi: 10.1001/jama.2011.1592. PMID:22045767.
4. *Teng M.W., Galon J., Fridman W.H., Smyth M.J.* From mice to humans: developments in cancer immunoediting. J Clin Invest. 2015 Sep;125(9):3338-46. doi: 10.1172/JCI80004. PMID:26241053.
5. *Gubin M.M., Artyomov M.N., Mardis E.R., Schreiber R.D.* Tumor neoantigens: building a framework for personalized cancer immunotherapy. J Clin Invest. 2015 Sep;125(9):3413-21. doi: 10.1172/JCI80008. PMID: 26258412.
6. *Nagorsen D., Scheibenbogen C., Marincola F.M. et al.* Natural T cell immunity against cancer. Clin Cancer Res. 2003 Oct 1;9(12):4296-303. PMID:14555498.
7. *Schwartz-Albiez R.* Naturally occurring antibodies directed against carbohydrate tumor antigens. Adv Exp Med Biol. 2012;750:27-43. doi: 10.1007/978-1-4614-3461-0_3. PMID:22903664.
8. *Baxevanis C.N., Perez S.A.* Cancer Dormancy: A Regulatory role for endogenous immunity in establishing and maintaining the tumor dormant state. Vaccines (Basel). 2015 Jul 30;3(3):597-619. doi: 10.3390/vaccines3030597. PMID:26350597.
9. *Senovilla L., Vacchelli E., Galon J. et al.* Trial watch: Prognostic and predictive value of the immune infiltrate in cancer. Oncoimmunology. 2012 Nov 1;1(8):1323-43.PMID: 23243596.
10. *Gutkin D.W., Shurin M.R.* Clinical evaluation of systemic and local immune responses in cancer: time for integration. Cancer Immunol Immunother. 2014 Jan; 63(1):45-57. doi: 10.1007/s00262-013-1480-0. PMID: 24100804.
11. *Broz M.L., Binnewies M., Boldajipour B. et al.* Dissecting the tumor myeloid compartment reveals rare activating antigen-presenting cells critical for T-cell immunity Cancer Cell. 2014 Nov 10;26(5):638-652. doi: 10.1016/j.ccell.2014.09.007.
12. *Chanmee T., Ontong P., Konno K., Itano N.* Tumor-associated macrophages as major players in the tumor microenvironment. Cancers (Basel). 2014 Aug 13;6(3):1670-90. doi: 10.3390/cancers6031670. PMID:25125485.
13. *Moretta L., Pietra G., Montaldo E. et al.* Human NK cells: from surface receptors to the therapy of leukemias and solid tumors Front Immunol. 2014 Mar 7;5:87. doi: 10.3389/fimmu.2014.00087 PMID:24639677.
14. *Kadagidze Z.G., Chertkova A.I., Zabotina T.N. et al.* The main subpopulation regulatory lymphocytes in patients with malignant melanoma and breast cancer. Immunology. 2014;35(2):64-67 (In Russ).
15. *Tumeh P.C., Harview C.L., Yearley J.H. et al.* PD-1 blockade induces responses by inhibiting adaptive immune resistance. Nature. 2014 Nov 27;515(7528):568-571. doi: 10.1038/nature13954. PMID:25428505.
16. *Chertkova A.I., Slavina E.G., Okruzhnova M.A. et al.* Peripheral blood effector and regulatory T-lymphocytes of breast cancer patients with triple-negative phenotype: relation to the clinical effect of chemotherapy. Rossiysky Bioterapevtichesky Zhurnal. 2016;12(2):43-47.
17. *Taniguchi M., Harada M., Dashtsoodol N., Kojo S.* Discovery of NKT cells and development of NKT cell-targeted anti-tumor immunotherapy. Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci. 2015;91(7):292-304. doi: 10.2183/pjab.91.292. PMID:26194854.
18. *Birkholz A.M., Kronenberg M.* Antigen specificity of invariant natural killer T-cells. Biomed J. 2015 Dec;38(6):470-83. doi: 10.1016/j.bj.2016.01.003. PMID:27013447.
19. *Terabe M., Berzofsky J.A.* The role of NKT cells in tumor immunity. Adv Cancer Res. 2008;101:277-348. doi: 10.1016/S0065-230X(08)00408-9. PMID:19055947.
20. *Altman J.B., Benavides A.D., Das R., Bassiri H.* Antitumor responses of invariant natural killer T cells. J Immunol Res. 2015;2015:652875. doi: 10.1155/2015/652875. PMID:26543874.
21. *Hayakawa Y., Takeda K., Yagita H. et al.* IFN-gamma-mediated inhibition of tumor angiogenesis by natural killer T-cell ligand, alpha-galactosylceramide. Blood. 2002 Sep 1;100(5):1728-33. PMID:12176894.

22. *Jiang H., Chess L.* An integrated view of suppressor T cell subsets in immunoregulation. J Clin Invest. 2004 Nov;114(9):1198-208. PMID:15520848.

23. *Duhen T., Duhen R., Lanzavecchia A. et al.* Functionally distinct subsets of human FOXP3+ Treg cells that phenotypically mirror effector Th cells. Blood. 2012 May 10;119(19):4430-40. doi: 10.1182/blood-2011-11-392324. PMID:22438251.

24. *Sakaguchi S., Sakaguchi N., Asano M. et al.* Immunologic self-tolerance maintained by activated T cells expressing IL-2 receptor alpha-chains (CD25). Breakdown of a single mechanism of self-tolerance causes various autoimmune diseases. J Immunol. 1995 Aug 1;155(3):1151-64. PMID:7636184.

25. *Fontenot J.D., Rudensky A.Y.* A well adapted regulatory contrivance: regulatory T cell development and the forkhead family transcription factor Foxp3. Nat Immunol. 2005 Apr; 6(4):331-7. PMID:15785758.

26. *Liu V.C., Wong L.Y., Jang T. et al.* Tumor evasion of the immune system by converting CD4+CD25- T cells into CD4+CD25+ T regulatory cells: role of tumor-derived TGF-beta. J Immunol. 2007 Mar 1;178(5):2883-92 PMID:17312132

27. *Whiteside T.L.* Regulatory T cell subsets in human cancer: are they regulating for or against tumor progression? Cancer Immunol Immunother. 2014 Jan;63(1):67-72. doi: 10.1007/s00262-013-1490-y. PMID:24213679.

28. *Shevach E.M.* Mechanisms of foxp3+ T regulatory cell-mediated suppression. Immunity. 2009 May;30(5):636-45. doi: 10.1016/j.immuni.2009.04.010. PMID:19464986.

29. *Roychoudhuri R., Eil R.L., Restifo N.P.* The interplay of effector and regulatory T cells in cancer. Curr Opin Immunol. 2015 Apr;33:101-11. doi: 10.1016/j.coi.2015.02.003. PMID: 25728990.

30. *Deleeuw R.J., Kost S.E., Kakal J.A., Nelson B.H.* The prognostic value of FoxP3+ tumor-infiltrating lymphocytes in cancer: a critical review of the literature. Clin Cancer Res. 2012 Jun 1;18(11):3022-9. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-11-3216. PMID:22510350.

31. *Ladoire S., Martin F., Ghiringhelli F.* Prognostic role of FOXP3+ regulatory T cells infiltrating human carcinomas: the paradox of colorectal cancer. Cancer Immunol Immunother. 2011 Jul;60(7):909-18. doi: 10.1007/s00262-011-1046-y. PMID:21644034.

32. *Badoual C., Hans S., Rodriguez J. et al.* Prognostic value of tumor-infiltrating CD4+ T-cell subpopulations in head and neck cancers. Clin Cancer Res. 2006 Jan 15;12(2):465-72. PMID:16428488.

33. *Chertkova A.I., Slavina E.G., Gan'shina I.P. et al.* The population of peripheral blood lymphocytes of patients with breast cancer with overexpression of HER-2 in the targeted therapy trastuzumab and lapatinib. Journal of N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center. 2014;25(3-4):59-63. (In Russ).

34. *Apetoh L., Smyth M.J., Drake C.G. et al.* Consensus nomenclature for CD8+ T cell phenotypes in cancer. Oncoimmunology. 2015 Feb 25;4(4):e998538. eCollection 2015 PMID:26137416.

35. *Gershon R.K., Kondo K.* Cell interactions in the induction of tolerance: the role of thymic lymphocytes. Immunology. 1970 May;18(5):723-37. PMID:4911896.

36. *Lu L., Cantor H.* Generation and regulation of CD8+ regulatory T cells // Cell Mol Immunol. 2008 Dec;5(6):401-6. doi: 10.1038/cmi.2008.50. PMID:19118505.

37. *Filaci G., Fenoglio D., Fravega M. et al.* CD8+ CD28-T regulatory lymphocytes inhibiting T cell proliferative and cytotoxic functions infiltrate human cancers J Immunol. 2007 Oct 1;179(7):4323-34. PMID:17878327.

38. *Najafian N., Chitnis T., Salama A.D. et al.* Regulatory functions of CD8+CD28-T cells in an autoimmune disease model. J Clin Invest. 2003 Oct;112(7):1037-48. PMID:14523041.

39. *Xystrakis E., Dejean A.S., Bernard I. et al.* Identification of a novel natural regulatory CD8 T-cell subset and analysis of its mechanism of regulation. Blood. 2004 Nov 15;104(10):3294-301. PMID:15271801.

40. *Karagöz B., Bilgi O., Gümüs M. et al.* CD8+CD28- cells and CD4+CD25+ regulatory T-cells in the peripheral blood of advanced stage lung cancer patients. Med Oncol. 2010 Mar;27(1):29-33. doi: 10.1007/s12032-008-9165-9. PMID:19148592.

41. *Meloni F., Morosini M., Solari N. et al.* Foxp3 expressing CD4+ CD25+ and CD8+CD28- T regulatory cells in the peripheral blood of patients with lung cancer and pleural mesothelioma. Hum Immunol. 2006 Jan-Feb;67(1-2):1-12. PMID:16698419.

42. *Urbaniak-Kujda D., Kapelko-Słowik K., Wołowiec D. et al.* Increased percentage of CD8+CD28- suppressor lymphocytes in peripheral blood and skin infiltrates correlates with advanced disease in patients with cutaneous T-cell lymphomas. Postepy Hig Med Dosw (Online). 2009 Jul 21;63:355-9. PMID:19644152.

43. *Shen Y., Qu Q.X., Zhu Y.B. et al.* Analysis of CD8+CD28- T-suppressor cells in gastric cancer patients. J Immunoassay Immunochem. 2012;33(2):149-55. doi: 10.1080/15321819.2011.609575. PMID:22471605.

44. *Chen C., Chen D., Zhang Y. et al.* Changes of CD4+CD25+FOXP3+ and CD8+CD28- regulatory T cells in non-small cell lung cancer patients undergoing surgery. Int.Immunopharmacol. 2014 Feb;18(2):255-61. doi: 10.1016/j.intimp.2013.12.004 PMID:24345703.

45. *Dai S.X., Wu G., Zou Y. et al.* Balance of CD8+ CD28+ / CD8+ CD28- T lymphocytes is vital for patients with ulcerative colitis. Dig Dis Sci. 2013 Jan;58(1):88-96. doi: 10.1007/s10620-012-2327-9. PMID:22851040.

46. *Li X., Kong H., Tian L., Zhu Q. et al.* Changes of costimulatory molecule CD28 on circulating CD8+ T cells correlate with disease pathogenesis of chronic hepatitis B. Biomed Res Int. 2014;2014:423181. doi: 10.1155/2014/423181. PMID:25013781.

47. *Diaz-Montero C.M., Finke J., Montero A.J.* Myeloid-derived suppressor cells in cancer: therapeutic, predictive, and prognostic implications. Semin Oncol. 2014 Apr;41(2):174-84. doi: 10.1053/j.seminoncol.2014.02.003. PMID: 24787291.

48. *Meirow Y., Kanterman J., Baniyash M.* Paving the road to tumor development and spreading: myeloid-derived suppressor cells are ruling the fate. Front Immunol. 2015 Oct 12;6:523. doi: 10.3389/fimmu.2015.00523. PMID:26528286.

49. *Talmadge J.E., Gabrilovich D.* History of myeloid-derived suppressor cells. Nat Rev Cancer. 2013 Oct;13(10):739-52. doi: 10.1038/nrc3581. PMID:24060865.

50. *Komohara Y., Fujiwara Y., Ohnishi K., Takeya M.* Tumor-associated macrophages: Potential therapeutic targets for anti-cancer therapy. Adv Drug Deliv Rev. 2016 Apr 1;99 (Pt B):180-185. doi: 10.1016/j.addr.2015.11.009. PMID:26621196.

51. *Komohara Y., Jinushi M., Takeya M.* Clinical significance of macrophage heterogeneity in human malignant tumors Cancer Sci. 2014 Jan;105(1):1-8. doi: 10.1111/cas.12314. PMID:24168081.

52. *Vinogradov S., Warren G., Wei X.* Macrophages associated with tumors as potential targets and therapeutic intermediates. Nanomedicine (Lond). 2014 Apr;9(5):695-707. doi: 10.2217/nnm.14.13 PMID:24827844.

53. *Achyut B.R., Arbab A.S.* Myeloid cell signatures in tumor microenvironment predicts therapeutic response in cancer. Onco Targets Ther. 2016 Mar 1;9:1047-55. doi: 10.2147/OTT.S102907. eCollection 2016. PMID:27042097.

54. *Ries C.H., Cannarile M.A., Hoves S. et al.* Targeting tumor-associated macrophages with anti-CSF-1R antibody reveals a strategy for cancer therapy. Cancer Cell. 2014 Jun 16;25(6):846-59. doi: 10.1016/j.ccr.2014.05.016. PMID:24898549.

© А.А. Румянцев, С.А. Тюляндин, 2016
УДК 616-006-08
ББК 55.621.1-589

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения РФ, Москва

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИНГИБИТОРОВ КОНТРОЛЬНЫХ ТОЧЕК ИММУННОГО ОТВЕТА В ЛЕЧЕНИИ СОЛИДНЫХ ОПУХОЛЕЙ

А.А. Румянцев, С.А. Тюляндин

EFFICACY OF IMMUNE CHECKPOINTS INHIBITORS IN THE TREATMENT OF SOLID TUMORS

А.А. Румянцев
Ординатор отделения клинической фармакологии и химиотерапии
ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ.
115478, Россия, г. Москва, Каширское шоссе, д. 23.
Тел.: 8 (910) 002-22-55,
E-mail: alexeymma@gmail.com

С.А. Тюляндин
Доктор медицинских наук, профессор,
заведующий отделением клинической фармакологии и химиотерапии
ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ.
115478, Россия, г. Москва, Каширское шоссе, д. 23.

A.A. Rumyantsev
Clinical Resident of Department of Clinical Pharmacology and Chemotherapy,
Russian Cancer Research Center named after N.N. Blokhin.
115478, Russia, Moscow, Kashirskoe shosse, 23.
Tel.: 8 (910) 002-22-55,
E-mail: alexeymma@gmail.com

S.A. Tjulandin
Doctor of Medicine, Professor,
Head of Department of Clinical Pharmacology and Chemotherapy,
Russian Cancer Research Center named after N.N. Blokhin.
115478, Russia, Moscow, Kashirskoe shosse, 23.

В статье кратко описан механизм действия иммунотерапевтических препаратов, подавляющих активность «чек-поинтов» иммунного ответа CTLA-4 и PD-1. Приведены современные данные о клинической эффективности и преимуществах применения ипилимумаба, ниволумаба, пембролизумаба и атезолизумаба при таких злокачественных новообразованиях, как метастатическая меланома, немелкоклеточный рак легкого, почечно-клеточный рак, рак головы и шеи и других опухолях. Кратко описаны особенности профиля безопасности указанных препаратов. Обобщена существующая доказательная база о потенциальной предиктивной и прогностической роли известных биомаркеров эффективности применения иммунотерапевтических препаратов. Представлена информация об актуальном регистрационном статусе препаратов этого класса и перспективах дальнейшего развития данного метода лекарственного лечения злокачественных опухолей.

Ключевые слова: *лекарственная терапия, иммунотерапия, CTLA-4, PD-1, PD-L1, чек-поинты, белок программируемой клеточной гибели, ниволумаб, пембролизумаб, ипилимумаб, атезолизумаб, биомаркеры, эффективность.*

In this article we described briefly the mechanism of action of modern immunotherapeutic drugs which act as inhibitors of CTLA-4 and PD-1 immune checkpoints. The most recent clinical data about efficacy of ipilimumab, nivolumab, pembrolizumab and atezolizumab in the treatment of advanced melanoma, non-small cell lung cancer, renal cell carcinoma as well as head and neck cancer were outlined. We summarized briefly the main advantages and safety profile of listed immunotherapeutics. We also discussed the contemporary evidence about potential prognostic and predictive role of known biomarkers which may help to select patients for this kind of treatment. Current regulatory status of immunotherapeutic agents and future directions of development for these drugs were also highlighted.

Keywords: *drug therapy, immunotherapy, CTLA-4, PD-1, PD-L1, check-points, programmed cell death protein, nivolumab, pembrolizumab, ipilimumab, atezolizumab, biomarkers, efficacy.*

Введение

Внедрение в клиническую практику современных иммунотерапевтических препаратов позволило изменить прогноз для многих больных различными злокачественными новообразованиями. Американское Общество Клинической Онкологии (American Society of Clinical Oncology, ASCO) признало иммунотерапию главным достижением в области онкологии в 2015 году [1].

Основой для разработки препаратов данной группы послужило понимание того, что опухолевые клетки для ухода от надзора иммунной системы способны использовать механизмы, которые в норме служат с целью контроля выраженности и длительности иммунного ответа. Это необходимо для предотвращения развития аутоиммунной агрессии и повреждения собственных тканей. В том числе, это реализуется благодаря существованию различных молекул-«контрольных точек» или «чек поинтов» (от англ. «check point») иммунного ответа, способных останавливать развитие иммунной реакции.

К наиболее изученным из подобных контрольных точек регуляции иммунного ответа относятся белок CTLA-4 (от англ. «cytotoxic T-lymphocyte associated protein 4» – белок 4 цитотоксических Т-лимфоцитов) и сигнальный путь программируемой клеточный гибели PD-1 (от англ. «Programmed cell Death pathway»).

CTLA-4 (также известен как CD152) – мембранный рецептор, который экспрессируется на поверхности Т-лимфоцитов. Активация CTLA-4 приводит к подавлению активности клеток, на поверхности которых он расположен. Точный механизм его подавляющего воздействия на развитие иммунного ответа неизвестен [2].

Физиологическая роль сигнального пути PD-1 заключается в предотвращении развития чрезмерно сильного иммунного ответа. При активации рецептора PD-1 его специфическими лигандами (PD-L1, PD-L2) запускаются процессы апоптоза цитотоксических лимфоцитов. Показано, что гиперэкспрессия PD-L1 в опухоли является одним из ключевых механизмов «ухода» злокачественных клеток от надзора иммунной системы [3].

Эффективность применения иммунотерапевтических препаратов

Меланома: ипилимумаб

Первый современный иммунотерапевтический препарат ипилимумаб, который является моноклональным антителом, способным связывать и подавлять активность белка CTLA-4, позволил значительно улучшить результаты лечения больных метастатической меланомой. Первоначально данный препарат продемонстрировал свою эффективность в лечении метастатической меланомы у пациентов с прогрессированием заболевания после проведения стандартной химиотерапии I линии. Было проведено исследование III фазы, в рамках которого включенные больные (n=676) рандомизировались в соотношении 3:1:1 в группу ипилимумаба в сочетании с противоопухолевой вакциной gp100, группу монотерапии ипилимумабом или монотерапии gp100 [4].

По результатам исследования медиана общей выживаемости (ОВ) пациентов составила 10,0 мес. в группе комбинированного лечения, 10,1 мес. в группе ипилимумаба, 6,4 мес. в группе вакцины gp100 (отношение рисков [ОР] 0,66; p=0,003).

В другом исследовании III фазы приняло участие 502 пациента, рандомизированных в соотношении 1:1 в группу ипилимумаба в сочетании с дакарбазином или в группу плацебо в сочетании с дакарбазином. По результатам исследования медиана ОВ составила 11,2 и 9,1 мес. соответственно (ОР 0,72; p<0,001). Что еще более примечательно, у части пациентов был отмечен стойкий клинический эффект: показатель ОВ в течение 3 лет составил 21,3% в группе ипилимумаба по сравнению с 12,1% в контрольной группе, показатель ОВ в течение 5 лет – 18,2% и 8,8% (p=0,002). Таким образом, примерно через 3 года с момента начала лечения было достигнуто плато выживаемости пациентов [5].

Кроме того, было показано, что проведение адъювантной терапии ипилимумабом у пациентов с III стадии меланомы после радикального удаления опухолевой массы приводит к выраженному улучшению безрецидивной выживаемости больных. В исследовании III фазы, включившем 951 пациента,

показатель медианы времени до развития рецидива составил 26,1 мес. в группе ипилимумаба, 17,1 мес. – в группе плацебо (ОР 0,75; p=0,0013) [6].

Меланома: ниволумаб и пембролизумаб

Применение препаратов, подавляющих активность сигнального пути PD-1, позволило добиться еще более впечатляющих результатов в лечении метастатической меланомы. В исследовании III фазы было проведено прямое сравнение эффективности применения ниволумаба и дакарбазина у пациентов с метастатической меланомой без мутации BRAF. В данное исследование было включено 418 пациентов. Показатель ОВ в течение 1 года составил 72,9% в группе ниволумаба по сравнению с 42,1% в группе дакарбазина (ОР 0,42; p<0,001), медиана ВБП составила 5,1 и 2,2 мес., соответственно (ОР 0,43; p<0,001) [7].

В дальнейшем было продемонстрировано преимущество применения анти-PD-1 препаратов, ниволумаба и пембролизумаба над ипилимумабом при применении в первой линии терапии метастатической меланомы. В исследовании III фазы, в которое было включено 495 пациентов, показатель ОВ в течение 1 года составил 68,4% в группе пембролизумаба по сравнению с 26,5% в группе ипилимумаба (ОР 0,69; p=0,0036), медиана ВБП составила 4,1 и 2,8 мес. соответственно (ОР 0,58; p<0,001) [8].

В другом исследовании, посвященном сравнению эффективности применения ниволумаба и ипилимумаба, медиана ВБП составила 6,9 мес. в группе ниволумаба, 2,9 мес. – в группе ипилимумаба (ОР 0,57; p<0,001) [9]. Было также показано, что эффективность применения анти-PD-1 препаратов не зависит от наличия или отсутствия в опухоли мутации BRAF. Данные клинических исследований об эффективности ниволумаба и пембролизумаба в лечении метастатической меланомы суммированы в Таблице 1.

Как видно из Таблицы 1, ниволумаб и пембролизумаб показали значительное улучшение ОВ и ВБП пациентов по сравнению с препаратами, применявшимися в контрольных группах.

Кроме того, имеются данные, что так же, как и ипилимумаб, ниволумаб позволяет достичь «плато» выживаемости больных. Вследствие того, что препараты, воздействующие на сигнальный путь PD-1, стали изучаться относительно недавно, на сегодняшний день результаты долгосрочного наблюдения доступны только для пациентов, получавших терапию ниволумабом по поводу метастатической меланомы в рамках исследования I фазы. Лечение препаратом проводилось в различных режимах дозирования (0,1–10 мг/кг), у 62% пациентов ранее было проведено ≥2 линий системной терапии. Всего в данном исследовании приняло участие 107 пациентов. Показатель ОВ в течение 3 лет составил 42,1%, показатель ОВ в течение 5 лет – 33,6%, «плато» выживаемости было достигнуто приблизительно через 48 мес. от начала лечения. При этом среди 17 пациентов, которые получали препарат в дозовом режиме, одобренным для клинического применения (3 мг/кг), показатель ОВ в течение 3 лет составил 41,2%, в течение 5 лет – 35,3% [10].

Таким образом, пембролизумаб и ниволумаб продемонстрировали большую клиническую эффективность, чем ипилимумаб в лечении метастатической меланомы. Стоит также отметить, что в исследовании III фазы, в которое было включено 945 пациентов, было показано, что ниволумаб и ипилимумаб обладают синергетической противоопухолевой активностью, а применение их комбинации повышает эффективность лечения. В рамках данного исследования больные рандомизировались в соотношении 1:1:1 в группу терапии ипилимумабом, ниволумабом или комбинацией этих препаратов. Медиана ВБП составила 2,9 мес. в группе ипилимумаба по сравнению с 11,5 мес. в группе комбинированной иммунотерапии (ОР 0,42; p<0,001) и 6,9 мес. в группе ниволумаба (ОР 0,74) [9].

Примечательно, что при проведении подгруппового анализа зависимости результатов лечения от

Таблица 1.

Эффективность применения анти-PD-1 препаратов в лечении метастатической меланомы

Исследование	Препараты	ОВ в течение 1 года	Медиана ВБП
Robert et al, 2014 (n=418) [7]	Ниволумаб	72,9%*	5,1 мес.*
	Дакарбазин	42,1%	2,2 мес.
Robert et al, 2015 (n=834) [8]	Пембролизумаб	68.4%1*	4,1 мес.
	Ипилимумаб	26,5%	2,8 мес.
Larkin et al, 2015 (n=630) [9]	Ниволумаб	(нет данных)	6,9 мес.*
	Ипилимумаб	(нет данных)	2,9 мес.

ОВ – общая выживаемость, ВБП – выживаемость без прогрессирования, n – количество пациентов.

[1] в группе применения препарата в дозе 10 мг/кг каждые 3 недели.

* различия статистически значимы.

наличия экспрессии PD-L1 в опухоли, у больных с PD-L1+ опухолями медиана ВБП была одинаковой в группах комбинированной иммунотерапии и монотерапии ниволумабом и составила 14,0 мес. в обеих группах. При этом у больных, в чьих опухолях не было обнаружено экспрессии данного биомаркера, медиана ВБП составила 5,3 мес. в группе ниволумаба по сравнению с 11,2 мес. в группе ниволумаба в сочетании с ипилимумабом и 2,8 мес. в группе монотерапии ипилимумабом. Подробно роль экспрессии PD-L1 обсуждена ниже.

Немелкоклеточный рак легкого

Препараты, подавляющие активность пути PD-1 продемонстрировали выраженную эффективность в лечении различных гистологических подтипов немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ). Эффективность применения пембролизумаба в лечении НМРЛ была продемонстрирована в крупном исследовании I фазы. Всего в него было включено 495 пациентов, в том числе 85 (17,2%) с плоскоклеточным НМРЛ (ПНМРЛ), 401 (81,0%) – с неплоскоклеточным НМРЛ (ННМРЛ). Дизайн исследования не предусматривал наличия группы сравнения. Эффективность применения пембролизумаба изучалась в различных линиях терапии, в том числе, у пациентов, ранее не получавших специфического лечения (n=94) [11, 12].

Включенные пациенты получали терапию пембролизумабом в дозе 2 мг/кг каждые 3 недели или 10 мг/кг каждые 2 или 3 недели. Различий в эффективности или безопасности проводимого лечения в зависимости от дозы выявлено не было, в связи с чем результаты лечения при дальнейшем анализе были объединены. Медиана ОВ в общей популяции исследования составила 12,0 мес., медиана ВБП – 3,7 мес.

В исследовании III фазы было проведено сравнение эффективности применения пембролизумаба и доцетаксела во второй линии терапии НМРЛ. Включались пациенты с наличием экспрессии PD-L1 в опухоли ≥1%, всего было включено 1034 пациента, больные рандомизировались в соотношении 1:1:1 в группу терапии пембролизумабом в дозе 2 мг/кг или 10 мг/кг каждые 3 недели или в группу лечения доцетакселом. По результатам исследования медиана ОВ составила 8,5 мес. в группе доцетаксела по сравнению с 10,4 мес. в группе терапии пембролизумабом в дозе 2 мг/кг (ОР 0,71; p<0,0001) и 12,7 мес. в группе терапии пембролизумабом 10 мг/кг (ОР 0,61; p<0,0001). Статистически значимых различий в эффективности терапии между двумя подгруппами пембролизумаба выявлено не было [13]. Подробные данные по эффективности применения пембролизумаба в различных линиях терапии НМРЛ представлены в Таблице 2.

Эффективность применения ниволумаба во второй линии терапии НМРЛ была изучена у пациентов с прогрессированием заболевания после проведения платино-содержащей химиотерапии в двух исследованиях III фазы. Раздельно включались пациенты с ПНМРЛ (n=272) и ННМРЛ (n=582). В рамках обоих

Таблица 2.

Эффективность применения анти-PD-1 препаратов в лечении НМРЛ

Исследование	Препараты	Медиана ОВ	Медиана ВБП
Garon et al, 2015[1] (n=401) [11]	Пембролизумаб	9,3 мес.	3,0 мес.
Garon et al, 2015[2] (n=94) [12]	Пембролизумаб	16,2 мес.	6,0 мес.
Herbst et al, 2015 (n=1034) [13]	Пембролизумаб	10,4 мес.*	3,9 мес.
	Доцетаксел	8,5 мес.	4,0 мес.
Brahmer et al, 2015[4] (n=272) [14]	Ниволумаб	9,2 мес.*	3,5 мес.
	Доцетаксел	6,0 мес.	2,8 мес.
Borghaei et al, 2015[5] (n=582) [15]	Ниволумаб	12,2 мес.*	2,3 мес.
	Доцетаксел	9,4 мес.	4,2 мес.
Fehrenbacher et al, 2016 (n=287) [16]	Атезолизумаб	12,6 мес.*	2,7 мес.
	Доцетаксел	9,7 мес.	3,0 мес.

ОВ – общая выживаемость, ВБП – выживаемость без прогрессирования, НМРЛ – немелкоклеточный рак легкого.
[1] результаты применения препарата во второй и последующих линиях терапии.
[2] результаты применения препарата в первой линии терапии.
[3] в группе пациентов, получавших пембролизумаб в дозе 2 мг/кг.
[4] плоскоклеточный НМРЛ.
[5] неплоскоклеточный НМРЛ.
* результаты статистически значимы.

исследований в качестве препарата сравнения был выбран доцетаксел [14, 15].

Среди пациентов с ПНМРЛ медиана ОВ составила 9,2 мес. в группе ниволумаба по сравнению с 6,0 мес. в группе доцетаксела, что соответствует снижению риска смерти на 41% (ОР 0,59; p<0,001). Показатель ОВ в течение 1 года составил 42% и 24% соответственно. Медиана ВБП составила 3,5 мес. и 2,8 мес. соответственно (ОР 0,62; p<0,001), показатель ВБП в течение 1 года – 21% и 6% соответственно [14].

Среди пациентов с ННМРЛ медиана ОВ составила 12,2 мес. в группе терапии ниволумабом по сравнению с 9,4 мес. в группе доцетаксела (ОР 0,73; p=0,002). Показатель ОВ в течение 1 года составил 51% и 39% соответственно. Примечательно, что среди пациентов получавших ниволумаб медиана ВБП составила 2,3 мес. по сравнению с 4,2 мес. в группе доцетаксела, однако показатель ВБП в течение 1 года был выше в группе ниволумаба и составил 19% и по сравнению с 8% в группе доцетаксела [15].

Другой перспективный иммунотерапевтический препарат атезолизумаб (MPDL3280A), который представляет собой моноклональное антитело к PD-L1, в рандомизированном исследовании II фазы, включившем 287 пациентов, продемонстрировал высокую эффективность в лечении НМРЛ. Медиана ОВ составила 12,6 мес. в группе атезолизумаба по сравнению с 9,7 мес. в группе доцетаксела (ОР 0,73; p=0,04), медиана ВБП составила 2,7 мес. и 3,0 мес. [16]. Данные по эффективности применения различных иммунотерапевтических препаратов при НМРЛ суммированы в Таблице 2.

Почечно-клеточный рак

Как и меланома, почечно-клеточный рак (ПКР) является одной из наиболее иммуночувствительных опухолей, о чем свидетельствует опыт применения неспецифических иммуномодуляторов, например препаратов интерлейкина-2 или интерферона-α. Было проведено исследование III фазы, в которое был включен 821 пациент с ПКР с прогрессированием заболевания после антиангиогенной терапии. Эффективность применения ниволумаба сравнивалась со стандартом второй линии терапии метастатического ПКР – ингибитором mTOR эверолимусом [17].

По результатам исследования медиана ОВ составила 25,0 мес. в группе ниволумаба по сравнению с 19.6 мес. в группе эверолимуса (ОР 0,73; p=0,002). Медиана ВБП составила 4,6 и 4,4 мес. соответственно. У 25% пациентов в группе ниволумаба по сравнению с 5% в группе эверолимуса был отмечен объективный ответ на проводимое лечение (p<0,001), в том числе полный ответ – у 4 (1%) и у 2 (<1%) пациентов.

Атезолизумаб также продемонстрировал противоопухолевую активность в лечении метастатического ПКР. В исследовании I фазы, включившем 70 пациентов, медиана ОВ пациентов на фоне терапии препаратом составила 28,9 мес., медиана ВБП – 5,6 мес. [18].

Плоскоклеточный рак головы и шеи

В исследовании III фазы, включившем 360 пациентов, была изучена эффективность применения ниволумаба в лечении метастатического плоскоклеточного рака головы и шеи (РГШ) у пациентов с прогрессированием заболевания в течение 6 месяцев после завершения платино-содержащей химиотерапии. Больные рандомизировались в соотношении 2:1 в группу ниволумаба или стандартной терапии, допускалось применение цетуксимаба, метотрексата или доцетаксела. На момент проведения промежуточного анализа медиана ОВ составила 7,5 мес. в группе ниволумаба по сравнению с 5,1 мес. в группе стандартной терапии, что соответствует 30% снижению риска смерти (ОР 0,70, p=0,01) [19].

Рак мочевого пузыря

Пациенты с метастатическим раком мочевого пузыря (РМП) и прогрессированием заболевания после проведения стандартной платино-содержащей химиотерапии характеризуются крайне неблагоприятным прогнозом. Было проведено крупное двухкогортное исследование II фазы, в одной из когорт которого изучалась эффективность атезолизумаба в лечении РМП. Всего в данную когорту было включено 310 пациентов, всем больным проводилась терапия исследуемым препаратов в дозе 1200 мг каждые 3 недели. Частота объективного ответа (ЧОО) составила 15%, в том числе у 5% больных была отмечена полная регрессия опухоли. Медиана ОВ составила 7,9 мес., показатель ОВ в течение 12 мес. – 36%. У 84% пациентов с достигнутым на фоне применения атезолизумаба объективным эффектом (n=38/45) эффект сохранялся на момент сбора данных [20].

Прочие злокачественные новообразования

Новые иммунотерапевтические препараты также продемонстрировали свою эффективность в лечении ряда других солидных опухолей, включая опухоли желудочно-кишечного тракта, печени, рак яичников и карциному Меркеля. При этих заболеваниях еще не было проведено крупных исследований, однако имеющиеся данные свидетельствуют о перспективности изучения иммунотерапии.

В исследовании I фазы ниволумаб продемонстрировал выраженную противоопухолевую активность в лечении метастатического гепатоцеллюлярного рака. Всего в данное исследование был включен 41 пациент, 77% ранее получали терапию сорафенибом. Показа-

тель ЧОО составил 20%, в том числе у 5% пациентов была отмечена полная регрессия опухоли, показатель ОВ в течение 6 мес. составил 72% [21].

Применение ниволумаба при метастатическом раке желудка изучалось в исследовании I фазы, в которое было включено 59 пациентов, 83% из которых ранее получили ≥2 линий системной терапии. Медиана ОВ на фоне терапии исследуемым препаратом составила 6,8 мес., показатель ОВ в течение 12 мес. – 38%, у 12% был отмечен объективный эффект проводимого лечения [22].

Пембролизумаб также показал высокую эффективность в лечении карциномы Меркеля – редкой злокачественной опухоли кожи, которая характеризуется крайне агрессивным клиническим течением, при применении традиционной цитотоксической химиотерапии показатель ВБП составляет около 3 месяцев. В исследовании II фазы, в которое было включено 26 пациентов у 14 пациентов был отмечен объективный эффект терапии, в т. ч. 4 полных ответа. Показатель ВБП в течение 6 мес. составил 67% [23].

Кроме того, было проведено исследование, в котором изучалась эффективность применения ниволумаба при платино-резистентном раке яичников. Медиана ОВ у пациенток с диагнозом рака яичников составила 20,0 мес. Показатель ЧОО составил 20,0%, в том числе было отмечено 2 полных ответа [24].

Безопасность применения иммунотерапевтических препаратов

При впечатляющей противоопухолевой активности современных иммунотерапевтических препаратов во всех проведенных исследованиях была отмечена хорошая переносимость лечения, их более благоприятный профиль безопасности по сравнению с химиотерапией или таргетными препаратами, которые применялись в контрольных группах. Это обусловлено отсутствием прямого повреждающего действия на клетки. Тем не менее, на фоне проведения иммунотерапии возможно развитие ряда побочных эффектов, в том числе – серьезных, жизнеугрожающих нежелательных явлений, которые являются следствием развития аутоиммунных реакций. Как было отмечено выше, механизм действия иммунотерапевтических препаратов заключается в подавлении тех механизмов, которые в норме отвечают за предотвращение агрессии иммунной системы в отношении собственных тканей.

В проведенных клинических исследованиях ипилимумаба частота развития тяжелых (3 и 4 степени) побочных эффектов, связанных с проводимым лечением, составила 22–24%, в исследованиях ниволумаба и пембролизумаба – 5–10%, в исследованиях комбинации ниволумаба и ипилимумаба – 54–55% [25].

Наибольший интерес с точки зрения практической значимости представляют аутоиммунные реакции. При их развитии возможно поражение любых органов и систем, включая развитие пульмонита, гепатита, панкреатита, колита, тиреоидита, гипофизита, поражением кожи, мышц и т.д., с развитием соответствующих клинических проявлений. Тем не менее, их развитие отмечается достаточно редко, при применении анти-PD-1 препаратов необходимость в прекращении терапии по причине развития токсичности возникает менее чем у 5% больных.

Предиктивная и прогностическая роль различных биомаркеров

Применение современных иммунотерапевтических препаратов позволяет добиться стойкого клинического ответа у части пациентов с различными злокачественными новообразованиями. Несмотря на впечатляющие результаты, у большинства пациентов отмечается нечувствительность опухолей к препаратам этого класса и дальнейшее прогрессирование опухолевого процесса на фоне проводимого лечения. В связи с этим принципиально важным направлением развития этого направления лекарственной терапии является поиск прогностических и предиктивных маркеров эффективности иммунотерапии, которые смогут позволить выделить подгруппу больных с иммуночувствительными опухолями.

Лиганды сигнального пути PD–1: экспрессия PD–L1 и PL–L2

Механизм действия препаратов, воздействующих на сигнальный путь PD-1, связан с блокированием взаимодействия его рецепторов и их специфических лигандов, PD-L1 и PD-L2. Можно предположить, что необходимым условием для реализации действия препаратов данной группы является использование злокачественными клетками этого сигнального пути для ухода от надзора иммунной системы. В этом случае наличие экспрессии лигандов PD-1 в опухоли могло бы позволить выделить пациентов, которые получат преимущество от применения препаратов, подавляющих активность этого сигнального пути.

Экспрессия PD-L2 обнаруживается при некоторых солидных опухолях, однако, на сегодняшний день роль экспрессии PD-L2 в опухолях на эффективность применения иммунотерапевтических препаратов не изучена. Имеющиеся данные показывают, что наличие экспрессии PD-L2 коррелирует с экспрессией PD-L1 и редко встречается изолированно [26].

Влияние экспрессии PD-L1 на эффективность применения анти-PD-1 препаратов, была оценена в ряде крупных рандомизированных исследований. Во всех исследованиях использовались иммуногистохимические методы (ИГХ) определения экспрессии PD-L1. Полученные результаты оказались

противоречивы. В исследовании III фазы, в рамках которого сравнивалась эффективность применения пембролизумаба и ипилимумаба в первой линии терапии метастатической меланомы, было выявлено, что среди пациентов с экспрессией PD-L1 в опухоли ≥1% на фоне применения пембролизумаба отмечается значимое улучшение ОВ пациентов – снижение риска смерти составило 42% (ОР 0,58). В то же время, среди пациентов, в чьих опухолях не обнаруживалось экспрессии PD-L1, не было выявлено преимущества применения пембролизумаба (ОР 1,02) [7].

В исследовании, посвященном изучению эффективности применения пембролизумаба при НМРЛ, было выявлено значимое повышение показателя ЧОО на терапию при повышении экспрессии PD-L1 в опухоли. Показатель ЧОО среди пациентов с экспрессией PD-L1<1% составила 10,7%, среди пациентов с экспрессией PD-L1 1–49% – 16,5% по сравнению с 45,2% на фоне экспрессии PD-L1≥50% [12]. Тем не менее, в других исследованиях не было выявлено влияния повышения уровня экспрессии PD-L1 на клиническую эффективность применения анти-PD-1 препаратов.

Данные по клиническому значению экспрессии PD-L1 и его влиянию на общую выживаемость пациентов при применении иммунотерапевтических препаратов суммированы в Таблице 3.

Как видно из Таблицы 3, влияние экспрессии PD-L1 на эффективность применения препаратов, воздействующих на PD-1/PD-L1, различается в зависимости от конкретного препарата и заболевания. Например, при применении ниволумаба у пациентов с ПКР не было выявлено какого-либо значимого влияния экспрессии PD-L1 на показатель общей выживаемости больных. При НМРЛ была выявлена прогностическая значимость наличия экспрессии этого биомаркера, но только при неплоскоклеточных гистологических подтипах опухоли.

Несмотря на то, что у части пациентов с экспрессией PD-L1 в опухоли отмечается большая эффективность иммунотерапевтических препаратов, она не позволяет предсказать наличие или отсутствие клинического ответа на лечение. Это может быть связано с рядом факторов.

Было показано, что экспрессия PD-L1 подвержена динамическим изменениям в процессе естественного течения опухолевого процесса, отражающим взаимодействие опухоли и иммунной системы, также она может изменяться под действием противоопухолевой терапии, например, изменения экспрессии PD-L1 может происходить на фоне применения тирозинкиназных ингибиторов, подавляющих активность EGFR или ALK [27]. Схожим образом экспрессия PD-L1 может меняться при проведении лучевой терапии или химиотерапии – гибель злокачественных клеток приводит к массивному высвобождению антигенов, которые могут быть распознаны иммунной системой организма, с последующим развитием в опухоли воспалительных процессов и её инфильтрации лимфоцитами [28].

Экспрессировать PD-L1 способны не только клетки самой опухоли, но и инфильтрирующие опухоль клетки иммунной системы и, на данный момент, неизвестно, какой характер экспрессии обладает наибольшей клинической значимостью и должен учитываться при определении PD-L1 статуса опухоли. Помимо мембранной экспрессии PD-L1 описана цитоплазматическая экспрессия этого лиганда в опухолевых клетках, которая не обладает клинической значимостью, так как в этом случае PD-L1 не способен связаться со своими рецепторами на поверхности иммунных клеток. Различия в технике обработки образцов патологами и интерпретации ими результатов могут вносить дополнительные искажения [29].

Свой вклад вносит и феномен опухолевой гетерогенности – например, при метастатической меланоме, было показано, что экспрессия PD-L1 в первичной опухоли и в метастазах может различаться. Более того, возможны различия в экспрессии данного биомаркера в пределах одного очага и результаты исследования образца опухолевой ткани, полученного при биопсии, особенно, если они были взяты за месяцы или годы до начала лечения иммунотерапевтическими препаратами, могут не точно отражать экспрессию PD-L1 в опухоли и приводить к ложноотрицательным результатам [30].

Кроме того, разные компании-производители препаратов используют различные диагностические тесты-компаньоны для оценки экспрессии PD-L1 в опухолевой ткани. В 2015 году регулятор фармацевтического рынка США, Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration, FDA), одобрило применение двух диагностических тестов для оценки экспрессии PD-L1 в опухолевой ткани: PDL1 IHC 22C3 pharmDx для определения показаний к назначению пембролизумаба, а также 28-8 pharmDx в качестве компаньонов к ниволумабу. В данных тестах используются разные антитела, которые отличаются по своей аффинности и специфичности и могут связываться с разными эпитопами PD-L1. Более того, при использовании теста 22C3 положительным результатом считается выявление экспрессии PD-L1≥50% окрашенных клеток, при использовании 28-8 – ≥1% [29].

Это делает невозможным прямое сравнение результатов тестирования, полученных при помощи разных тестов, что дополнительно затрудняет изучение роли экспрессии данного биомаркера. Таким образом, становится очевидным следующий факт: несмотря на то, что экспрессия PD-L1 в опухоли в некоторых случаях обладает прогностической ролью в отношении эффективности применения антител к PD-1/PD-L1, у многих пациентов отмечается выраженный клинический ответ на применения данных препаратов в

Таблица 3.

Эффективность применения препаратов, воздействующих на сигнальный путь PD-1, в зависимости от экспрессии PD-L1

Исследование	PD-L1	Препараты	Медиана ОВ
Почечно-клеточный рак			
Motzer et al, 2015 (n=821) [17]	≥1%	Ниволумаб	21,8 мес.
		Эверолимус	18,8 мес.
	<1%	Ниволумаб	27,4 мес.
		Эверолимус	21,2 мес.
McDermott et al, 2015 (n=63) [18]	≥1 балла	Атезолизумаб	не достигнута
	0 баллов		28,8 мес.
Меланома			
Robert et al, 2014 (n=418) [7]	≥5%	Ниволумаб	не достигнута
		Дакарбазин	12,4 мес.
	<5%	Ниволумаб	не достигнута
		Дакарбазин	10,2 мес.
Немелкоклеточный рак легкого			
Borghaei et al, 2015 (n=582)1 [15]	≥1%	Ниволумаб	17,7 мес
		Доцетаксел	9,0 мес.
	<1%	Ниволумаб	10,5 мес.
		Доцетаксел	10,1 мес.
Brahmer et al, 2015 (n=272)2 [14]	≥1%	Ниволумаб	9,3 мес.
		Доцетаксел	7,2 мес.
	<1%	Ниволумаб	8,7 мес.
		Доцетаксел	5,9 мес.
Garon et al, 2015 (n=495) [12]	<1%	Пембролизумаб	10,4 мес.
	1–49%	Пембролизумаб	10,6 мес.
	≥50%	Пембролизумаб	10,4 мес.
Herbst et al, 2015 (n=1034) [13]	≥1%	Пембролизумаб	10,4 мес.
		Доцетаксел	8,5 мес.
	≥50%	Пембролизумаб	14,9 мес.
		Доцетаксел	8,2 мес.
Fehrenbacher et al, 2016 (n=287) [16]	≥1 балла	Атезолизумаб	15,5 мес.
		Доцетаксел	9,2 мес.
	0 баллов	Атезолизумаб	9,7 мес.
		Доцетаксел	9,7 мес.
Рак мочевого пузыря			
Hoffman-Censits et al, 2016 (n=310) [20]	≥1 балла	Атезолизумаб	8,8 мес.
	2–3 балла	Атезолизумаб	11,4 мес.
	0–3 балла3	Атезолизумаб	7,9 мес.
Плоскоклеточный рак головы и шеи			
Gillison et al, 2016 (n=361) [19]	≥1%	Ниволумаб	8,6 мес.
		Выбор врача5	4,6 мес.
	<1%	Ниволумаб	5,7 мес.
		Выбор врача5	5,8 мес.

[1] у пациентов с неплоскоклеточным немелкоклеточным раком легкого.
[2] у пациентов с плоскоклеточным немелкоклеточным раком легкого.
[3] данные по эффективности терапии у пациентов без экспрессии PD-L1 не приводятся.
[4] в исследование не включались пациенты без экспрессии PD-L1, данные по результатам лечения в других подгруппах не представлены.
[5] допускалось применения цетуксимаба, доцетаксела или метотрексата.
ОВ – общая выживаемость.

отсутствие определяемого уровня экспрессии PD-L1, справедливо и обратное.

Вероятной причиной этого являются ложноположительные и ложноотрицательные результаты определения экспрессии данного биомаркера, полученные при помощи ИГХ. В этом контексте целесообразным может оказаться определение наличия экспрессии лигандов PD-1 при помощи флюоресцентной гибридизации *in situ* (FISH). Например, при лимфоме Ходжкина была показана корреляция между наличи-

ем генетических изменений в генах *PD-L1* и *PD-L2*, определенных при помощи FISH (амплификация, полисомия или приобретение копии 9p24.1) и экспрессией PD-L1 и PD-L2, определяемой при помощи ИГХ. В связи с отсутствием предиктивного значения экспрессии PD-L1 проводится поиск дополнительных биомаркеров эффективности применения иммунотерапевтических препаратов [31].

Специфические геномные нарушения

В основе парадигмы таргетной терапии лежит знание специфических геномных нарушений, мутаций, которые способствуют выживанию и размножению злокачественных клеток. Обнаружение аналогичных мутаций, определяющих чувствительность опухоли к иммунотерапии, могло бы помочь выделить пациентов, которым показано её проведение. Например, показано, что в некоторых случаях такие мутации оказывают влияние на иммунную систему. У пациентов с меланомой на фоне наличия мутации BRAF V600E отмечается секреция ряда факторов, подавляющих процессы активации иммунных клеток, при подавлении сигнального пути BRAF отмечается снижение секреции этих факторов. Тем не менее, в проведенных клинических исследованиях анти-PD1 препаратов не было выявлено различий в их эффективности в зависимости от наличия мутаций BRAF.

Также известно, что мутации в генах *PTEN*, *ALK*, *LKB1* могут приводить к повышению секреции PD-L1 опухолевыми клетками, что делает перспективным их изучение в качестве биомаркеров эффективности иммунотерапии, однако, на данный момент не выявлено каких-либо специфических мутаций, ассоциированных с эффективностью иммунотерапии [29].

Мутационная нагрузка

Помимо непосредственного влияния на клиническое течение заболевания, мутации, возникающие и накапливающиеся в процессе канцерогенеза, приводят к образованию белков, которые являются потенциальными антигенами. Эти антигены могут быть распознаны иммунной системой организма и играть роль своеобразной противоопухолевой «вакцины». При этом «пассажирские» мутации, которые в большом количестве обнаруживаются в опухолях и не обладают каким-либо клиническим значением, могут также нести антигенную нагрузку. Это дает основания предполагать, что эффективность иммунотерапевтических препаратов может не быть связана с отдельными мутациями, а возрастать по мере увеличения их числа в опухолевых клетках (мутационная нагрузка опухоли) [29].

Подтверждением этого служит тот факт, что наибольшая эффективность применения препаратов этого класса была отмечена при опухолях с большим количеством соматических мутаций (меланома, НМРЛ, рак мочевого пузыря), в отличие от рака поджелудочной железы и рака предстательной железы, при которых обнаруживается относительно небольшое количество мутаций. Также это подтверждает большая эффективность применения анти-PD-1 препаратов у пациентов-курильщиков с НМРЛ по сравнению с никогда не курившими пациентами – опухоли, возникающие на фоне курения, характеризуются большим количеством генетических нарушений. Таким образом, количество мутаций в опухоли само по себе может выступать в роли биомаркера, предсказывающего эффективность иммунотерапии.

Тем не менее, проведенные исследования показали, что в действительности мутационная нагрузка не всегда коррелирует с эффективностью иммунотерапии. Вероятной причиной этого является большой разброс в антигенности возникающих мутаций и возникновения эпитопов, которые могли бы быть распознаны иммунной системой, по данным проведенных исследований, такие эпитопы образуются примерно при каждой 1–3 мутации из 30–50 возникающих мутаций. По этой причине использование мутационной нагрузки в качестве биомаркера, на данный момент, невозможно.

Микросателлитная нестабильность

В опухолях с нарушениями работы ферментов системы репарации может развиваться микросателлитная нестабильность (МСН), характеризующаяся накоплением большого количества соматических мутаций в опухоли, которые потенциально могут быть распознаны иммунной системой. Это предположение подтверждается наличием в опухолях с МСН выраженной лимфоцитарной инфильтрации. Для проверки данной гипотезы было проведено исследование II фазы, в которое было включено 11 пациентов с МСН+ колоректальным раком (КРР), 21 пациент с МСН-КРР и 9 пациентов с различными МСН+ опухолями, включая холангиокарциному (n=4), рак эндометрия (n=2), тонкой кишки (n=1) и желудка (n=1). Всем включенным больным проводилась терапия пембролизумабом в дозе 10 мг/кг каждые 2 недели [32].

При проведении геномного секвенирования было выявлено, что в опухолях с МСН в среднем содержится 1782 соматических мутации по сравнению с 73 мутациями в опухолях с нормальным функционированием системы репарации. Данные по эффективности терапии в данном исследовании представлены в Таблице 4.

Как видно из Таблицы 4, у пациентов с наличием МСН в опухоли была отмечена выраженная эффективность применения пембролизумаба. Среди больных с КРР, у 40% был отмечен объективный эффект на терапию, в то время как у пациентов без наличия дефектов

Таблица 4.

Эффективность терапии пембролизумабом в зависимости от наличия дефектов системы репарации

Ответ на лечение	МСН+КРР	МСН+КРР	Другие МСН+опухоли
Кол-во пациентов	10	18	7
ЧОО	4 (40%)	0	5 (71%)
Контроль заболевания	9 (90%)	2 (11%)	5 (71%)
Медиана ОВ	не достигнута	7,6 мес.	не достигнута
Медиана ВБП	5,4 мес.	2,3 мес.	не достигнута

МСН – микросателлитная нестабильность, КРР – колоректальный рак, ЧОО – частота объективного ответа, ДО – длительность ответа, ОВ – общая выживаемость, ВБП – выживаемость без прогрессирования.

репарации не было отмечено ни одного клинического ответа. Эти данные особенно впечатляющие в контексте того факта, что у всех больных, принимавших участие в исследовании было проведено ≥2 линий системной терапии.

Тумор-инфильтрирующие лимфоциты (ТИЛ)

Так как механизм действия иммунотерапевтических препаратов связан с восстановлением реактивности иммунной системы и преодолением иммунологической толерантности, выдвигаются предположения, что эффективность их применения может быть связана с наличием в опухолевой ткани Т-лимфоцитов. Эта гипотеза была проверена в исследовании, в рамках которого у 46 пациентов с метастатической меланомой была взята биопсия опухоли до начала лечения пембролизумабом и в процессе лечения. Было показано, что у пациентов с метастатической меланомой наличие или появление в крае опухоли или в её центральной части CD8+ ТИЛ коррелирует с клиническим ответом на терапию (коэффициент корреляции Спирмена r =0,71, p<0,001), а увеличение количества этих клеток в опухоли – с радиографическими признаками регрессии опухоли (r =-75, p=0,0002) [33]. Кроме того, была выявлена корреляция между близостью взаиморасположения PD1 и PD-L1 и эффективностью терапии (p=0,05).

Авторы исследования делают вывод, что наличие инфильтрации опухоли CD8+ТИЛ может являться одним из необходимых условий для реализации клинического эффекта иммунотерапевтических препаратов.

Вирусные инфекции

В исследовании III фазы, в рамках которого изучалась эффективность применения ниволумаба в лечении метастатического плоскоклеточного РГШ дополнительно, была изучена роль наличия вируса папилломы человека (HPV) в опухоли. Среди больных с HPV+опухолями на фоне проведения иммунотерапии медиана ОВ составила 9,1 мес. по сравнению с 4,4 мес. в контрольной группе, у пациентов с HPV-опухолями – 7,5 мес. и 5,8 мес. соответственно. В контексте этих данных представляется крайне перспективным продолжение изучения ниволумаба в лечении HPV+ злокачественных новообразований, например, при метастатическом раке шейки матки, который часто ассоциирован с этой инфекцией [19].

Оценка эффективности иммунотерапии

Для оценки непосредственной эффективности проводимого лечения в клинической практике используются критерии объективного ответа RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors – критерии оценки ответа при солидных опухолях). При применении традиционных противоопухолевых препаратов они позволяют объективно выявить прогрессирование опухолевого процесса. В многочисленных исследованиях было показано, что достижение объективного ответа, как правило, коррелирует с улучшением выживаемости пациентов. В соответствии с критериями RECIST 1.1 появление в процессе лечения новых измеряемых или неизмеряемых очагов или увеличение существовавших на ≥20% однозначно трактуется как прогрессирование заболевания и требует смены либо прекращения терапии [34].

Внедрение в клиническую практику иммунотерапевтических препаратов, которые не обладают прямым противоопухолевым действием, но восстанавливают реактивность собственной иммунной системы организма, показало, что применение стандартных критериев RECIST для оценки их эффективности обладает рядом недостатков. Иммунный ответ организма характеризуется инфильтрацией опухоли лимфоцитами и развитием в ней воспалительных изменений, на фоне которых возможно увеличение размеров первичной опухоли и выявленных метастатических очагов, а также появление невизуализировавшихся ранее метастазов. В проведенных исследованиях было показано, что на фоне проведения иммунотерапии такие изменения не всегда означают прогрессирование заболевания – во многих случаях они являются

предвестниками объективного ответа, для реализации которого требуется большее количество времени.

Возможность подобного роста создает дополнительные трудности при лечении пациентов, так как его сложно отличить от истинного прогрессирования заболевания вследствие неэффективности терапии при использовании традиционных критериев оценки ответа. Выделено 4 основных разновидности ответа на иммунотерапию:

- уменьшение размеров существующих очагов без возникновения новых;
- длительная стабилизация размеров опухоли с последующим уменьшением её в размерах (в некоторых случаях);
- уменьшение в размерах опухоли после первоначального их увеличения;
- уменьшение в размерах некоторых очагов при появлении новых.

Все вышеперечисленные варианты являются разновидностями ответа на иммунотерапию, которые не означают прогрессирования заболевания. Эти особенности данного класса препаратов были учтены при разработке специальных критериев ответа irRC (immune related Response Criteria – иммуноопосредованные критерии ответа) [35].

Заключение

Большинство классических цитостатиков и таргетных препаратов, применяемых в настоящее время, характеризуются узким спектром противоопухолевого действия и быстрым развитием резистентности. В отличие от них современные иммунотерапевтические препараты позволяют добиться клинического ответа при широком спектре злокачественных опухолей. Первоначально эффективность их применения была показана у больных метастатической меланомой и НМРЛ, в дальнейшем к этому списку добавился рак почки, плоскоклеточный рак головы и шеи, рак мочевого пузыря, и, по всей видимости, скоро в него войдут другие злокачественные опухоли. Опыт применения «чек-поинт»-ингибиторов демонстрирует их универсальность и способность вызывать клинический эффект при многих формах злокачественных новообразований.

Опухолевые клетки характеризуются нестабильностью генома и высокой скоростью образования мутаций. Под действием цитостатических или таргетных препаратов зачастую происходит селекция клонов, резистентных к проводимой терапии. Важным преимуществом иммунотерапии является то, что препараты этого класса не оказывают прямого воздействия на опухолевые клетки, но восстанавливают реактивность собственной иммунной системы организма. Отсутствие непосредственного влияния на опухолевые клетки должно снижать риск развития резистентности.

Что наиболее значимо, применение иммунотерапевтических препаратов позволяет добиться длительной и стойкой ремиссии у части пациентов. Клинический ответ может длиться в течение многих лет, чего, как правило, не удается добиться при помощи традиционных противоопухолевых препаратов. Опыт применения современных иммунотерапевтических препаратов показывает, что достигнутый ответ может сохраняться в течение длительного времени после завершения курса лечения. У пациентов с отсутствием прогрессирования болезни в течение 3–4 лет после проведенного лечения практически не отмечается случаев прогрессирования заболевания.

Описанные преимущества стали основанием для регистрации иммунотерапевтических препаратов во многих странах, включая США. Ипилимумаб одобрен FDA для применения в первой линии терапии меланомы, а также для адъювантной терапии у пациентов с III стадией этого заболевания после радикального удаления опухоли и вовлеченных лимфатических узлов. Ниволумаб получил одобрение регулятора для применения в первой и последующих линиях терапии метастатической меланомы, в том числе – в комбинации с ипилимумабом, вне зависимости от наличия мутации BRAF в опухоли. Ниволумаб также разрешен для применения во второй линии терапии ПКР, у пациентов с прогрессированием заболевания после терапии антиангиогенными препаратами, а также для лечения плоскоклеточного и неплосклеточного гистологических подтипов НМРЛ.

Как и ниволумаб, пембролизумаб одобрен для применения в первой линии терапии метастатической меланомы вне зависимости от мутационного статуса BRAF. Также препарат одобрен для лечения пациентов с НМРЛ, но, в отличие от ниволумаба, только для тех пациентов, в чьих опухолях определяется экспрессия PD-L1 (уровень экспрессии ≥50%). На момент написания статьи в Российской Федерации не зарегистрировано ни одного из вышеуказанных иммунотерапевтических препаратов и они не доступны для пациентов вне рамок клинических исследований или программ расширенного доступа.

Несмотря на перечисленные преимущества иммунотерапии, механизмы, через которые реализуется эффект иммунотерапевтических препаратов, во многом остаются неизвестными. Препараты, блокирующие сигнальный путь PD-1, часто оказываются эффективными среди больных, у которых не выявляется признаков его активации, и неэффективными у больных с высокой экспрессией лигандов PD-1 в опухоли. С учетом высокой стоимости иммунотерапевтических препаратов и того, что у большинства пациентов отмечается прогрессирование опухоли на фоне проведения лечения, остается острая необходимость в поиске новых биомаркеров их эффективности, которые бы обладали предиктивной, а не прогностической значимостью.

В настоящее время в клинических исследованиях изучаются различные комбинации иммунотерапевтических препаратов и других методов лечения, включая химиотерапию, таргетную и лучевую терапию. Предполагается, что путем сочетанного воздействия на опухоль и иммунную систему можно добиться наилучших результатов лечения. Помимо этого, на этапе доклинических и клинических испытаний находятся препараты, направленные на восстановление активности различных звеньев иммунной системы. Дальнейшие исследования должны уточнить роль иммунотерапии в лечении злокачественных новообразований.

Список литературы

1. *Dizon D.S., Krilov L., Cohen E., Gangadhar T., Ganz P.A., Hensing T.A., Hunger S., Krishnamurthi S.S., Lassman A.B., Markham M.J., Mayer E., Neuss M., Pal S.K., Richardson L.C., Schilsky R., Schwartz G.K., Spriggs D.R., Villalona-Calero M.A., Villani G., Masters G. et al.* Clinical Cancer Advances 2016: Annual Report on Progress Against Cancer From the American Society of Clinical Oncology // J Clin Oncol. – 2016 – Vol. 34, No.9. – P. 987–1011.

2. *Pardoll D.M.* The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy // Nat Rev Cancer. – 2012 – Vol. 12 No.4. – P. 252–264.

3. *Patel S.P., Kurzrock R.* PD-L1 expression as a predictive biomarker in cancer immunotherapy // Mol Cancer Ther. – 2015 Vol. 14, No.4. – P. 847–856.

4. *Maio M., Grob J.J., Aamdal S., Bondarenko I., Robert C., Thomas L., Garbe C., Chiarion-Sileni V., Testori A., Chen T., Tschaika M., Wolchok J.D.* Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma // N Engl J Med. – 2010 Vol. 363, No.8. – P. 711–723.

5. *Maio M., Grob J., Aamdal S., Bondarenko I., Robert C., Thomas L., Garbe C., Chiarion-Sileni V., Testori A., Chen T., Tschaika M., Wolchok J.D.* Five-year survival rates for treatment-naive patients with advanced melanoma who received ipilimumab plus dacarbazine in a phase III trial // J Clin Oncol. – 2015 – Vol. 33, No.10. – P. 1191–1196.

6. *Eggermont A.M., Chiarion-Sileni V., Grob J.J., Dummer R., Wolchok J.D., Schmidt H., Hamid O., Robert C., Ascierto P.A., Richards J.M., Lebbé C., Ferraresi V., Smylie M., Weber J.S., Maio M., Konto C., Hoos A., de Pril V., Gurunath R.K., de Schaetzen G., Suciu S., Testori A.* Adjuvant ipilimumab versus placebo after complete resection of high-risk stage III melanoma (EORTC 18071): a randomised, double-blind, phase 3trial // Lancet Oncol. – 2015 – Vol. 16, No.5. – P. 522–530.

7. *Robert C., Long G.V., Brady B., Dutriaux C., Maio M., Mortier L., Hassel J.C., Rutkowski P., McNeil C., Kalinka-Warzocha E., Savage K.J., Hernberg M.M., Lebbé C., Charles J., Mihalcioiu C., Chiarion-Sileni V., Mauch C., Cognetti F., Arance A., Schmidt H., Schadendorf D., Gogas H., Lundgren-Eriksson L., Horak C., Sharkey B., Waxman I.M., Atkinson V., Ascierto P.A.* Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation // N Engl J Med. – 2015 – Vol. 372, No.4. – P. 320–330.

8. *Robert C., Schachter J., Long G.V., Arance A., Grob J.J., Mortier L., Daud A., Carlino M.S., McNeil C., Lotem M., Larkin J., Lorigan P., Neyns B., Blank C.U., Hamid O., Mateus C., Shapira-Frommer R., Kosh M., Zhou H., Ibrahim N., Ebbinghaus S., Ribas A.* KEYNOTE-006 investigators. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma // N Engl J Med. – 2015 – Vol. 372 No.26 – P. 2521–2532.

9. *Larkin J., Chiarion-Sileni V., Gonzalez R., Grob J.J., Cowey C.L., Lao C.D., Schadendorf D., Dummer R., Smylie M., Rutkowski P., Ferrucci P.F., Hill A., Wagstaff J., Carlino M.S., Haanen J.B., Maio M., Marquez-Rodas I., McArthur G.A., Ascierto P.A., Long G.V., Callahan M.K., Postow M.A., Grossmann K., Sznol M., Dreno B., Bastholt L., Yang A., Rollin L.M., Horak C., Hodi F.S., Wolchok J.D.* Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma // N Engl J Med – 2015 – Vol. 373, No. 1 – P. 23–34.

10. *Hodi F.S., Kluger H., Sznol M., Carvajal R., Lawrence D., Atkins M., Powderly J., Sharfman W., Puzanov I., Smith D., Leming P., Lipson E., TaubeJ., Anders R., Horak C., Jiang J., McDermott D., Sosman J., Brahmer J., Pardoll D., Topalian S.* Durable, long term survival in previously treated patients with advanced melanoma (MEL) who received nivolumab (NIVO) monotherapy in a phase I trial. AACR Annual Meeting, Abstract CT001.

11. *Garon E.B., Rizvi N.A., Hui R., Leighl N., Balmanoukian A.S., Eder J.P., Patnaik A., Aggarwal C., Gubens M., Horn L., Carcereny E., Ahn M.J., Felip E., Lee J.S., Hellmann M.D., Hamid O., Goldman J.W., Soria J.C., Dolled-Filhart M., Rutledge R.Z., Zhang J., Lunceford J.K., Rangwala R., Lubiniecki G.M., Roach C., Emancipator K., Gandhi L.* KEYNOTE-001 Investigators. Pembrolizumab for the Treatment of Non–Small-Cell Lung Cancer // N Engl J Med – 2015 – Vol. 372, No. 21. – P. 2018–2028.

12. *Garon E.B., Rizvi N.A., Hui R., Leighl N., Balmanoukian A.S., Eder J.P., Patnaik A., Aggarwal C., Gubens M., Horn L., Carcereny E., Ahn M.J., Felip E., Lee J.S., Hellmann M.D., Hamid O., Goldman J.W., Soria J.C., Dolled-Filhart M., Rutledge R.Z., Zhang J., Lunceford J.K., Rangwala R., Lubiniecki G.M., Roach C., Emancipator K., Gandhi L.* KEYNOTE-001 Investigators. Pembrolizumab for the Treatment of Non–Small-Cell Lung Cancer. // N Engl J Med – 2015 – Vol. 372, No.21. – P. 2018–2028 (supplementary appendix).

13. *Herbst R.S., Baas P., Kim D.W., Felip E., Pérez-Gracia J.L., Han J.Y., Molina J., Kim J.H., Arvis C.D., Ahn M.J., Majem M., Fidler M.J., de Castro G. Jr., Garrido M., Lubiniecki GM., Shentu Y., Im E., Dolled-Filhart M., Garon E.B.* Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial // Lancet. – 2016 – Vol. 387, No. 10027. – P. 1540–1550.

14. *Brahmer J., Reckamp K.L., Baas P., Crinò L., Eberhardt W.E., Poddubskaya E., Antonia S., Pluzanski A., Vokes E.E., Holgado E., Waterhouse D., Ready N., Gainor J., Arén Frontera O., Havel L., Steins M., Garassino M.C., Aerts J.G., Domine M., Paz-Ares L., Reck M., Baudelet C., Harbison C.T., Lestini B., Spigel D.R.* Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer // N Engl J Med – 2015 – Vol. 373, No. 2. – P. 123–135.

15. *Borghaei H., Paz-Ares L., Horn L., Spigel D.R., Steins M., Ready N.E., Chow L.Q., Vokes E.E., Felip E., Holgado E., Barlesi F., Kohlhäufl M., Arrieta O., Burgio M.A., Fayette J., Lena H., Poddubskaya E., Gerber D.E., Gettinger S.N., Rudin C.M., Rizvi N., Crinò L., Blumenschein G.R. Jr., Antonia S.J., Dorange C., Harbison C.T., Graf Finckenstein F., Brahmer J.R.* Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer // N Engl J Med – 2015 – Vol. 373, No. 17. – P. 1627–1639.

16. *Fehrenbacher L., Spira A., Ballinger M., Kowanetz M., Vansteenkiste J., Mazieres J., Park K., Smith D., Artal-Cortes A., Lewanski C., Braiteh F., Waterkamp D., He P., Zou W., Chen D.S., Yi J., Sandler A., Rittmeyer A.* POPLAR Study Group. Atezolizumab versus docetaxel for patients with previously treated non-small-cell lung cancer (POPLAR): a multicentre, open-label, phase 2 randomised controlled trial // Lancet – 2016 – Mar 9 [Epub ahead of print].

17. *Motzer R.J., Escudier B., McDermott D.F., George S., Hammers H.J., Srinivas S., Tykodi S.S., Sosman J.A., Procopio G., Plimack E.R., Castellano D., Choueiri T.K., Gurney H., Donskov F., Bono P., Wagstaff J., Gauler T.C., Ueda T., Tomita Y., Schutz F.A., Kollmannsberger C., Larkin J., Ravaud A., Simon J.S., Xu L.A., Waxman I.M., Sharma P.* CheckMate 025 Investigators. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma // N Engl J Med. – 2015 – Vol. 373, No. 19. – P. 1803–1813.

18. *McDermott D.F., Sosman J.A., Sznol M., Massard C., Gordon M.S., Hamid O., Powderly J.D., Infante J.R., Fassò M., Wang Y.V., Zou W., Hegde P.S., Fine G.D., Powles T.* Atezolizumab, an Anti-Programmed Death-Ligand 1 Antibody, in Metastatic Renal Cell Carcinoma: Long-Term Safety, Clinical Activity, and Immune Correlates From a Phase Ia Study. J Clin Oncol. – 2016 – Vol. 34, No.8. – P. 833–842.

19. *Gillison M.L., Blumenschein G Jr., Fayett J., Guigay J., Colevas A.D., Licitra L., Harrington K., Kasper S., Vokes E.E., Even C., Worden F., Saba N.F., Docampo L.C.I., Haddad R., Rordorf T., Kiyota N., Tahara M., Monga M., Lynch M., Geese W.J., Schactman M., Kopit J., Shaw J.W., Ferris R.L.* Nivolumab (nivo) vs investigator's choice (IC) for recurrent or metastatic (R/M) head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC): CheckMate141. In: Proceedings of the 107th Annual Meeting of the American Association for Cancer Research; 2016 Apr 1620; New Orleans, LA. Philadelphia (PA): AACR; 2016. Abstract No. CT099.

20. Пресс-релиз компании Roche. [Электронный ресурс] – URL: http://www.roche.com/media/store/releases/med-cor-2016-01-08.htm (дата обращения 20.04.2016).

21. *El-Khoueiry A.B., Melero I., Crocenzi T.S., Welling T.H., Yau T.C., Yeo W., Chopra A., Grosso J., Lang L., Anderson J., Dela Cruz C.M., Sangro B.* Phase I/II safety and antitumor activity of nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma (HCC): CA209-040 // J Clin Oncol. – 2015 – Vol. 33 (suppl.; abstr. LBA101).

22. *Le D.T., Bendell J.C., Calvo E., Kim J.W., Ascierto P.A., Sharma P., Ott P.A., Bono P., Jaeger D., Jeffry Evans T.R., De Braud F.G., Chau I., Christensen O., Harbison C., Lin C.S., Janjigian Y.Y.* Safety and activity of nivolumab monotherapy in advanced and metastatic (A/M) gastric or gastroesophageal junction cancer (GC/GEC): Results from the CheckMate-032 study // J Clin Oncol – 2016 – Vol. 34 (suppl. 4S; abstr. 6).

23. *Nghiem P.T., Bhatia S., Lipson E.J., Kudchadkar R.R., Miller N.J., Annamalai L., Berry S., Chartash E.K., Daud A., Fling S.P., Friedlander P.A., Kluger H.M., Kohrt H.E., Lundgren L., Margolin K., Mitchell A., Olencki T., Pardoll D.M., Reddy S.A., Shantha E.M., Sharfman W.H., Sharon E., Shemanski L.R., Shinohara M.M., Sunshine J.C., Taube J.M., Thompson J.A., Townson S.M., Yearley J.H., Topalian S.L., Cheever M.* PD-1 Blockade with Pembrolizumab in Advanced Merkel-Cell Carcinoma // N Engl J Med. – 2016 – Apr 19. [Epub ahead of print].

24. *Hamanishi J., Mandai M., Ikeda T., Minami M., Kawaguchi A., Murayama T., Kanai M., Mori Y., Matsumoto S., Chikuma S., Matsumura N., Abiko K., Baba T., Yamaguchi K., Ueda A., Hosoe Y., Morita S., Yokode M., Shimizu A., Honjo T., Konishi I.* Safety and Antitumor Activity of Anti-PD-1 Antibody, Nivolumab, in Patients With Platinum-Resistant Ovarian Cancer // J Clin Oncol. – 2015 – Vol. 33, No. 34. – P. 4015–4022.

25. *Hofmann L., Forschner A., Loquai C., Goldinger S.M., Zimmer L., Ugurel S., Schmidgen M.I., Gutzmer R., Utikal J.S., Göppner D., Hassel J.C., Meier F., Tietze J.K., Thomas I., Weishaupt C., Leverkus M., Wahl R., Dietrich U., Garbe C., Kirchberger M.C., Eigentler T., Berking C., Gesierich A., Krackhardt A.M., Schadendorf D., Schuler G., Dummer R., Heinzerling L.M.* Cutaneous, gastrointestinal, hepatic, endocrine, and renal side-effects of anti-PD-1 therapy // Eur J Cancer. – 2016 – Apr 13. [Epub ahead of print].

26. *Taube J.M., Klein A., Brahmer J.R., Xu H., Pan X., Kim J.H., Chen L., Pardoll D.M., Topalian S.L., Anders R.A.* Association of PD-1, PD-1 ligands, and other features of the tumor immune microenvironment with response to anti-PD-1 therapy // Clin Cancer Res. – 2014 – Vol. 20, No. 19. – P. 5064–5074.

27. *Gainor J.F., Sequist L.V., Shaw A.T., Azzoli C.G., Piotrowska Z., Huynh T., Fulton L., Schultz K., Hata A.N., Engelman J.A., Mino-Kenudson M.* Clinical correlation and frequency of programmed death ligand-1 (PD-L1) expression in EGFR-mutant and ALK-rearranged non-small cell lung cancer (NSCLC) // J Clin Oncol. – 2015 – Vol. 33 [suppl.; abstr. 8012].

28. *Bhattacharyya T., Purushothaman K., Puthiyottil S.S., Bhattacharjee A., Muttah G.* Immunological interactions in radiotherapy—opening a new window of opportunity // Ann Transl Med – 2016 – Vol. 4, No.3. – P. 51.

29. *Topalian S.L., Taube J.M., Anders R.A., Pardol D.M.* Mechanism-driven biomarkers to guide immune checkpoint blockade in cancer therapy // Nat Rev Cancer – 2016 – Vol. 16, No. 5. – P. 275–287.

30. *Madore J., Vilain R.E., Menzies A.M., Kakavand H., Wilmott J.S., Hyman J., Yearley J.H., Kefford R.F., Thompson J.F., Long G.V., Hersey P., Scolyer R.A.* PD-L1 expression in melanoma shows marked heterogeneity within and between patients: implications for anti-PD-1/PD-L1 clinical trials // Pigment Cell Melanoma Res. – 2015 – Vol. 28, No. 3. – P. 245–253.

31. *Ansell S.M., Lesokhin A.M., Borrello I., Halwani A., Scott E.C., Gutierrez M., Schuster S.J., Millenson M.M., Cattry D., Freeman G.J., Rodig S.J., Chapuy B., Ligon A.H., Zhu L., Grosso J.F., Kim S.Y., Timmerman J.M., Shipp M.A., Armand P.* PD-1 blockade with nivolumab in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma // N Engl J Med. – 2015 – Vol. 372, No.4. – P. 311–319.

32. *Le D.T., Uram J.N., Wang H., Bartlett B.R., Kemberling H., Eyring A.D., Skora A.D., Luber B.S., Azad N.S., Laheru D., Biedrzycki B., Donehower R.C., Zaheer A., Fisher G.A., Crocenzi T.S., Lee J.J., Duffy S.M., Goldberg R.M., de la Chapelle A., Koshiji M., Bhaijee F., Huebner T., Hruban R.H., Wood L.D., Cuka N., Pardoll D.M., Papadopoulos N., Kinzler K.W., Zhou S., Cornish T.C., Taube J.M., Anders R.A., Eshleman J.R., Vogelstein B., Diaz L.A. Jr.* PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency // N Engl J Med. – 2015 – Vol. No. 372, No. 26. – P. 2509–2520.

33. *Tumeh P.C., Harview C.L., Yearley J.H., Shintaku I.P., Taylor E.J., Robert L., Chmielowski B., Spasic M., Henry G., Ciobanu V., West A.N., Carmona M., Kivork C., Seja E., Cherry G., Gutierrez A.J., Grogan T.R., Mateus C., Tomasic G., Glaspy J.A., Emerson R.O., Robins H., Pierce R.H., Elashoff D.A., Robert C., Ribas A.* PD-1 blockade induces responses by inhibiting adaptive immune resistance // Nature. – 2014 – Vol. 515, No. 7528. – P. 568–571.

34. *Eisenhauer E.A., Therasse P., Bogaerts J., Schwartz L.H., Sargent D., Ford R., Dancey J., Arbuck S., Gwyther S., Mooney M., Rubinstein L., Shankar L., Dodd L., Kaplan R., Lacombe D., Verweij J.* New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1) // Eur J Cancer. – 2009 – Vol. 45, No. 2. – P. 228–247.

35. *Nishino M., Giobbie-Hurder A., Gargano M., Suda M., Ramaiya N.H., Hodi F.S.* Developing a common language for tumor response to immunotherapy: immune-related response criteria using unidimensional measurements // Clin Cancer Res. – 2013 – Vol. 19, No. 14. – P. 3936–3943.

References

1. *Dizon D.S., Krilov L., Cohen E., Gangadhar T., Ganz P.A., Hensing T.A., Hunger S., Krishnamurthi S.S., Lassman A.B., Markham M.J., Mayer E., Neuss M., Pal S.K., Richardson L.C., Schilsky R., Schwartz G.K., Spriggs D.R., Villalona-Calero M.A., Villani G., Masters G. et. al.* Clinical Cancer Advances 2016: Annual Report on Progress Against Cancer From the American Society of Clinical Oncology. J ClinOncol. 2016 Mar 20;34(9):987-1011.

2. *Pardoll D.M.* The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. Nat Rev Cancer. 2012 Mar 22;12(4):252-64.

3. *Patel S.P., Kurzrock R.* PD-L1 expression as a predictive biomarker in cancer immunotherapy. Mol Cancer Ther. 2015 Apr;14(4):847-56.

4. *Maio M., Grob J., Aamdal S., Bondarenko I., Robert C., Thomas L., Garbe C., Chiarion-Sileni V., Testori A., Chen T., Tschaika M.,Wolchok J.D.* Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. N Engl J Med. 2010 Aug 19;363(8):711-23.

5. *Maio M., Grob J., Aamdal S., Bondarenko I., Robert C., Thomas L., Garbe C., Chiarion-Sileni V., Testori A., Chen T., Tschaika M.,Wolchok J.D.* Five-year survival rates for treatment-naive patients with advanced melanoma who received ipilimumab plus dacarbazine in a phase III trial. J ClinOncol. 2015 Apr 1;33(10):1191-6.

6. *Eggermont A.M., Chiarion-Sileni V., Grob J.J., Dummer R., Wolchok J.D., Schmidt H., Hamid O., Robert C., Ascierto P.A., Richards J.M., Lebbé C., Ferraresi V., Smylie M., Weber J.S., Maio M., Konto C., Hoos A., de Pril V., Gurunath R.K., de Schaetzen G., Suciu S., Testori A.* Adjuvant ipilimumab versus placebo after complete resection of high-risk stage III melanoma (EORTC 18071): a randomised, double-blind, phase 3trial. Lancet Oncol. 2015 May;16(5):522-30.

7. *Robert C., Long G.V., Brady B., Dutriaux C., Maio M., Mortier L., Hassel J.C., Rutkowski P., McNeil C., Kalinka-Warzocha E., Savage K.J., Hernberg M.M., Lebbé C., Charles J., Mihalcioiu C., Chiarion-Sileni V., Mauch C., Cognetti F., Arance A., Schmidt H., Schadendorf D., Gogas H., Lundgren-Eriksson L., Horak C., Sharkey B., Waxman I.M., Atkinson V., Ascierto P.A.* Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. N Engl J Med. 2015 Jan 22;372(4):320-30.

8. *Robert C., Schachter J., Long G.V., Arance A., Grob J.J., Mortier L., Daud A., Carlino M.S., McNeil C., Lotem M., Larkin J., Lorigan P., Neyns B., Blank C.U., Hamid O., Mateus C., Shapira-Frommer R., Kosh M., Zhou H., Ibrahim N., Ebbinghaus S., Ribas A.* KEYNOTE-006 investigators.Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. N Engl J Med. 2015 Jun 25;372(26):2521-32.

9. *Larkin J., Chiarion-Sileni V., Gonzalez R., Grob J.J., Cowey C.L., Lao C.D., Schadendorf D., Dummer R., Smylie M., Rutkowski P., Ferrucci P.F., Hill A., Wagstaff J., Carlino M.S., Haanen J.B., Maio M., Marquez-Rodas I., McArthur G.A., Ascierto P.A., Long G.V., Callahan M.K., Postow M.A., Grossmann K., Sznol M., Dreno B., Bastholt L., Yang A., Rollin L.M., Horak C., Hodi F.S., Wolchok J.D.* Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. N Engl J Med 2015;373(1):23-34.

10. *Hodi F.S., Kluger H., Sznol M., Carvajal R., Lawrence D., Atkins M., Powderly J., Sharfman W., Puzanov I., Smith D., Leming P., Lipson E., TaubeJ., Anders R., Horak C., Jiang J., McDermott D.,Sosman J., Brahmer J., Pardoll D., Topalian S.* Durable, longtermsurvival in previously treated patients with advanced melanoma (MEL) who received nivolumab

(NIVO) monotherapy in a phase I trial. In: Proceedings of the 107th Annual Meeting of the American Association for Cancer Research; 2016 Apr 1620; New Orleans, LA. Philadelphia (PA): AACR; 2016. Abstract № CT001.

11.*Garon E.B., Rizvi N.A., Hui R., Leighl N., Balmanoukian A.S., Eder J.P., Patnaik A., Aggarwal C., Gubens M., Horn L., Carcereny E., Ahn M.J., Felip E., Lee J.S., Hellmann M.D., Hamid O., Goldman J.W., Soria J.C., Dolled-Filhart M., Rutledge R.Z., Zhang J., Lunceford J.K., Rangwala R., Lubiniecki G.M., Roach C., Emancipator K., Gandhi L.* KEYNOTE-001 Investigators. Pembrolizumab for the Treatment of Non–Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2015 May 21;372(21):2018-28.

12. *Garon E.B., Rizvi N.A., Hui R., Leighl N., Balmanoukian A.S., Eder J.P., Patnaik A., Aggarwal C., Gubens M., Horn L., Carcereny E., Ahn M.J., Felip E., Lee J.S., Hellmann M.D., Hamid O., Goldman J.W., Soria J.C., Dolled-Filhart M., Rutledge R.Z., Zhang J., Lunceford J.K., Rangwala R., Lubiniecki G.M., Roach C., Emancipator K., Gandhi L.* KEYNOTE-001 Investigators. Pembrolizumab for the Treatment of Non–Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2015 May 21;372(21):2018-28 (supplementary appendix).

13. *Herbst R.S., Baas P., Kim D.W., Felip E., Pérez-Gracia J.L., Han J.Y., Molina J., Kim J.H., Arvis C.D., Ahn M.J., Majem M., Fidler M.J., de Castro G. Jr., Garrido M., Lubiniecki GM., Shentu Y., Im E., Dolled-Filhart M., Garon E.B.* Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial.Lancet. 2016 Apr 9;387(10027):1540-50.

14. *Brahmer J., Reckamp K.L., Baas P., Crinò L., Eberhardt W.E., Poddubskaya E., Antonia S., Pluzanski A., Vokes E.E., Holgado E., Waterhouse D., Ready N., Gainor J., ArénFrontera O., Havel L., Steins M., Garassino M.C., Aerts J.G., Domine M., Paz-Ares L., Reck M., Baudelet C., Harbison C.T., Lestini B., Spigel D.R.* Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2015 Jul 9;373(2):123-35.

15. *Borghaei H., Paz-Ares L., Horn L., Spigel D.R., Steins M., Ready N.E., Chow L.Q., Vokes E.E., Felip E., Holgado E., Barlesi F., Kohlhäufl M., Arrieta O., Burgio M.A., Fayette J., Lena H., Poddubskaya E., Gerber D.E., Gettinger S.N., Rudin C.M., Rizvi N., Crinò L., Blumenschein G.R. Jr., Antonia S.J., Dorange C., Harbison C.T., Graf Finckenstein F., Brahmer J.R.* Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer.N Engl J Med. 2015 Oct 22;373(17):1627-39.

16. *Fehrenbacher L.,Spira A., Ballinger M., Kowanetz M., Vansteenkiste J., Mazieres J., Park K., Smith D., Artal-Cortes A., Lewanski C., Braiteh F., Waterkamp D., He P., Zou W., Chen D.S., Yi J., Sandler A., Rittmeyer A.* POPLAR Study Group. Atezolizumab versus docetaxel for patients with previously treated non-small-cell lung cancer (POPLAR): a multicentre, open-label, phase 2 randomised controlled trial. Lancet. 2016 Mar 9 [Epub ahead of print].

17. *Motzer R.J., Escudier B., McDermott D.F., George S., Hammers H.J., Srinivas S., Tykodi S.S., Sosman J.A., Procopio G., Plimack E.R., Castellano D., Choueiri T.K., Gurney H., Donskov F., Bono P., Wagstaff J., Gauler T.C., Ueda T., Tomita Y., Schutz F.A., Kollmannsberger C., Larkin J., Ravaud A., Simon J.S., Xu L.A., Waxman I.M., Sharma P.* CheckMate 025 Investigators. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med. 2015 Nov 5;373(19):1803-13.

18. *McDermott D.F., Sosman J.A., Sznol M., Massard C., Gordon M.S., Hamid O., Powderly J.D., Infante J.R., Fassò M., Wang Y.V., Zou W., Hegde P.S., Fine G.D., Powles T.* Atezolizumab, an Anti-Programmed Death-Ligand 1 Antibody, in Metastatic Renal Cell Carcinoma: Long-Term Safety, Clinical Activity, and Immune Correlates From a Phase Ia Study. J ClinOncol. 2016 Mar 10;34(8):833-42.

19. *Gillison M.L., Blumenschein G Jr., Fayett J.,Guigay J.,Colevas A.D., Licitra L., Harrington K., Kasper S., Vokes E.E., Even C., Worden F., Saba N.F., Docampo L.C.I., Haddad R., Rordorf T., Kiyota N., Tahara M., Monga M., Lynch M., Geese W.J., Schactman M., Kopit J., Shaw J.W., Ferris R.L.* Nivolumab (nivo) vs investigator's choice (IC) for recurrent or metastatic (R/M) head and necksquamous cell carcinoma (HNSCC): CheckMate141. In: Proceedings of the 107th Annual Meeting of the American Association for Cancer Research; 2016 Apr 1620; New Orleans, LA. Philadelphia (PA): AACR; 2016. Abstract № CT099.

20. Press release of the company Roche. [Electronic resource] – URL: http://www.roche.com/media/store/releases/med-cor-2016-01-08.htm (reference date 20/04/2016).

21. *El-Khoueiry A.B., Melero I., Crocenzi T.S., Welling T.H., Yau T.C., Yeo W., Chopra A., Grosso J., Lang L., Anderson J., Dela Cruz C.M., Sangro B.* Phase I/II safety and antitumor activity of nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma (HCC): CA209-040. J ClinOncol 33, 2015 (suppl; abstr LBA101).

22. *Le D.T., Bendell J.C., Calvo E., Kim J.W., Ascierto P.A., Sharma P., Ott P.A., Bono P., Jaeger D., Jeffry Evans T.R., De Braud F.G., Chau I., Christensen O., Harbison C., Lin C.S., Janjigian Y.Y.* Safety and activity of nivolumab monotherapy in advanced and metastatic (A/M) gastric or gastroesophageal junction cancer (GC/GEC): Results from the CheckMate-032 study. J ClinOncol 34, 2016 (suppl 4S; abstr 6).

23. *Nghiem P.T., Bhatia S., Lipson E.J., Kudchadkar R.R., Miller N.J., Annamalai L., Berry S., Chartash E.K., Daud A., Fling S.P., Friedlander P.A., Kluger H.M., Kohrt H.E., Lundgren L., Margolin K., Mitchell A., Olencki T., Pardoll D.M., Reddy S.A., Shantha E.M., Sharfman W.H., Sharon E., Shemanski L.R., Shinohara M.M., Sunshine J.C., Taube J.M., Thompson J.A., Townson S.M., Yearley J.H., TopalianS.L., Cheever M.* PD-1 Blockade with Pembrolizumab in Advanced Merkel-Cell Carcinoma.N Engl J Med. 2016 Apr 19 [Epub ahead of print].

24. *Hamanishi J., Mandai M., Ikeda T., Minami M., Kawaguchi A., Murayama T., Kanai M., Mori Y., Matsumoto S., Chikuma S., Matsumura N., Abiko K., Baba T., Yamaguchi K., Ueda A., Hosoe Y., Morita S., Yokode M., Shimizu A., Honjo T., Konishi I.* Safety and Antitumor Activity of Anti-PD-1 Antibody, Nivolumab, in Patients With Platinum-Resistant Ovarian Cancer.J ClinOncol. 2015 Dec 1;33(34):4015-22.

25. *Hofmann L., Forschner A., Loquai C., Goldinger S.M., Zimmer L., Ugurel S., Schmidgen M.I., Gutzmer R., Utikal J.S., Göppner D., Hassel J.C., Meier F., Tietze J.K., Thomas I., Weishaupt C., Leverkus M., Wahl R., Dietrich U., Garbe C.,*

Kirchberger M.C., Eigentler T., Berking C., Gesierich A., Krackhardt A.M., Schadendorf D., Schuler G., Dummer R., Heinzerling L.M. Cutaneous, gastrointestinal, hepatic, endocrine, and renal side-effects of anti-PD-1 therapy. Eur J Cancer. 2016 Apr 13 [Epub ahead of print].

26. *Taube J.M., Klein A., Brahmer J.R., Xu H., Pan X., Kim J.H., Chen L., Pardoll D.M., Topalian S.L., Anders R.A.* Association of PD-1, PD-1 ligands, and other features of the tumor immune microenvironment with response to anti-PD-1 therapy. Clin Cancer Res. 2014 Oct 1; 20(19): 5064–5074.

27. *Gainor J.F., Sequist L.V., Shaw A.T., Azzoli C.G., Piotrowska Z., Huynh T., Fulton L., Schultz K., Hata A.N., Engelman J.A., Mino-Kenudson M.* Clinical correlation and frequency of programmed death ligand-1 (PD-L1) expression in EGFR-mutant and ALK-rearranged non-small cell lung cancer (NSCLC). J ClinOncol 2015;33 [suppl; abstr 8012].

28. *Bhattacharyya T.,PurushothamanK., PuthiyottilS.S..Bhattacharjee A., Muttah G.* Immunological interactions in radiotherapy—opening a new window of opportunity. Ann Transl Med. 2016 Feb;4(3):51.

29. *Topalian S.L., Taube J.M., Anders R.A., Pardol D.M.* Mechanism-driven biomarkers to guide immune checkpoint blockade in cancer therapy. Nat Rev Cancer. 2016 May;16(5):275-87.

30. *Madore J., Vilain R.E., Menzies A.M., Kakavand H., Wilmott J.S., Hyman J., Yearley J.H., Kefford R.F., Thompson J.F., Long G.V., Hersey P., Scolyer R.A.* PD-L1 expression in melanoma shows marked heterogeneity within and between patients: implications for anti-PD-1/PD-L1 clinical trials. Pigment Cell Melanoma Res 2015 May;28(3):245-53.

31. *Ansell S.M., Lesokhin A.M., Borrello I., Halwani A., Scott E.C., Gutierrez M., Schuster S.J., Millenson M.M., Cattry D., Freeman G.J., Rodig S.J., Chapuy B., Ligon A.H., Zhu L., Grosso J.F., Kim S.Y., Timmerman J.M., Shipp M.A., Armand P.* PD-1 blockade with nivolumab in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma.N Engl J Med. 2015 Jan 22;372(4):311-9.

32. *Le D.T., Uram J.N., Wang H., Bartlett B.R., Kemberling H., Eyring A.D., Skora A.D., Luber B.S., Azad N.S., Laheru D., Biedrzycki B., Donehower R.C., Zaheer A., Fisher G.A., Crocenzi T.S., Lee J.J., Duffy S.M., Goldberg R.M., de la Chapelle A., Koshiji M., Bhaijee F., Huebner T., Hruban R.H., Wood L.D., Cuka N., Pardoll D.M., Papadopoulos N., Kinzler K.W., Zhou S., Cornish T.C., Taube J.M., Anders R.A., Eshleman J.R., Vogelstein B., Diaz L.A. Jr.* PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency. N Engl J Med. 2015 Jun 25;372(26):2509-20.

33. *Tumeh P.C., Harview C.L.,Yearley J.H., Shintaku I.P., Taylor E.J., Robert L., Chmielowski B., Spasic M., Henry G., Ciobanu V., West A.N., Carmona M., Kivork C., Seja E., Cherry G., Gutierrez A.J., Grogan T.R., Mateus C., Tomasic G., Glaspy J.A., Emerson R.O., Robins H., Pierce R.H., Elashoff D.A., Robert C., Ribas A.* PD-1 blockade induces responses by inhibiting adaptive immune resistance. Nature. 2014 Nov 27;515(7528):568-71.

34. *Eisenhauer E.A., Therasse P., Bogaerts J., Schwartz L.H., Sargent D., Ford R., Dancey J., Arbuck S., Gwyther S., Mooney M., Rubinstein L., Shankar L., Dodd L., Kaplan R., Lacombe D., Verweij J.* New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1).Eur J Cancer. 2009 Jan;45(2):228-47.

35. *Nishino M., Giobbie-Hurder A., Gargano M., Suda M., Ramaiya N.H., Hodi F.S.* Developing a common language for tumor response to immunotherapy: immune-related response criteria using unidimensional measurements. Clin Cancer Res. 2013 Jul 15;19(14):3936-43.

© Н.М. Волков, 2016
УДК 615.37
ББК 55.621.1-589

Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический), Санкт-Петербург

КЛЕТОЧНЫЕ МЕТОДЫ ИММУНОТЕРАПИИ

Н.М. Волков

CELL-BASED ANTICANCER IMMUNOTHERAPY METHODS

Н.М. Волков
Кандидат медицинских наук,
ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)».
197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, Ленинградская ул., 68а, Лит. А

N.M. Volkov
Candidate of Medicine,
Saint-Petersburg clinical scientific and practical center of specialized types of madical care (oncological).
68a, Lit. A, Leningradskaya street, vill. Pesochniy, St. Petersburg, 197758

Принимая во внимание ведущую роль клеточного звена иммунитета в отторжении опухолей, весьма логична идея использования культивированных ex vivo клеток иммунной системы для иммунотерапии опухолей. Адоптивная терапия основывается на использовании нескольких типов иммунных клеток: дендритных клеток, натуральных киллеров, Т-лимфоцитов. Также в настоящее время изучаются инновационные методики модификации Т-лимфоцитов путем трансфекции Т-клеточных рецепторов и химерных антигенных рецепторов. В данной лекции приводится обзор современных представлений о принципах адоптивной клеточной терапии опухолей и ключевых данных клинических испытаний этих методик.

Ключевые слова: *клеточная иммунотерапия, адоптивная терапия, дендритные клетки, вакцины, Т-лимфоциты, натуральные киллеры, рак, злокачественные опухоли.*

Taking into consideration the major role of cellular immunity in tumor rejection mechanisms it is very logical to use ex vivo expanded immune cells for anti-cancer therapy. Adoptive immunotherapy employs several types of cells: dendritic cells, natural killers, LAK, T-lymphocytes. Also novel genetically engineered T-cell approaches using T-cell receptor and chimeric antigen receptor transfection are studied. This paper reviews current knowledge on the principles of adoptive cellular immunotherapy for cancer and the most notable clinical trials results.

Keywords: *cell-based immunotherapy, adoptive therapy, dendritic cell, vaccine, T-lymphocyte, natural killer, cancer.*

«Применение клеточных методов иммунотерапии опухолей уже показало весьма высокую потенциальную эффективность. Однако, эти технологии требуют значительных материальных и интеллектуальных ресурсов и в настоящее время реализуемы только в крупных научных центрах».

С развитием представлений о механизмах противоопухолевого иммунитета, развитием биотехнологий наблюдается и расширение возможностей терапевтического влияния на иммунную систему с целью достижения контроля над злокачественным процессом. Тогда как более ста лет назад история иммунотерапии опухолей начиналась с неспецифической вакцинации, использования инфекционных агентов с целью активации иммунного ответа, в настоящее время в нашем арсенале появилось множество инструментов использования собственных защитных механизмов организма для борьбы со злокачественными новообразованиями, основанных на глубоком понимании физиологии иммунной системы. На сегодняшний день ответственным за противоопухолевый иммунитет считается в первую очередь клеточное звено иммунной системы [1], из чего логически вытекает идея использования собственно самих клеток этой системы с лечебной целью. Клеточные методы иммунотерапии также называют в литературе «адоптивной» терапией (от английского слова adopt – усыновлять, принимать, усваивать, заимствовать). Подразумевается, что организм пациента принимает или заимствует какой-либо компонент клеточного звена иммунной системы извне. Для клеточной иммунотерапии используются культивированные ex vivo дендритные клетки, натуральные киллеры (как частный случай – лимфокин-активированные киллеры (ЛАК)), Т-лимфоциты.

Дендритные клетки

Дендритные клетки – профессиональные антиген-презентирующие клетки, происходящие из моноцитарного ростка кроветворения. Их основная функция заключается в поглощении патологических субстратов, их переваривании и представлении антигенных пептидов из этих субстратов на поверхности в комплексе с молекулами главного комплекса гистосовместимости I и II класса (main histocompatibility complex, MHC-I и MHC-II). В таком виде антигены распознаются Т-лимфоцитами при помощи Т-клеточного рецептора и при содействии дополнительных активирующих факторов происходит активация Т-лимфоцитов. Причем, для активации самой дендритной клетки помимо поглощенного субстрата необходимы дополнительные стимулы – интерферон, агонисты так называемых паттерн-распознающих рецепторов (таких как семейство TLR), которые способны распознавать ряд универсальных молекул, свойственных различным патогенным микроорганизмам (использование «адъювантов» при вакцинотерапии имеет своей целью именно реализацию этой дополнительной стимуляции) (Рис.1).

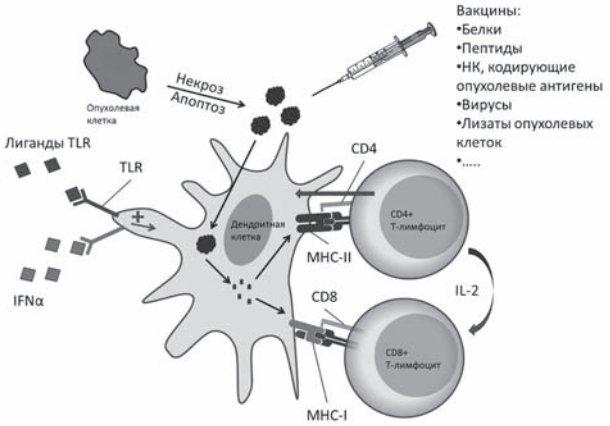


Рис. 1. *Схематическое представление активации клеточного иммунитета при опухолях и при противоопухолевой вакцинации*

Идея вакцинотерапии опухолей основывается именно на этом механизме индукции иммунного ответа. При вакцинотерапии антигены в виде белков, пептидов, ДНК-векторов для экспрессии в организме, лизатов опухолевых клеток и т.д. поставляются в организм пациента, где подвергаются переработке антиген-презентирующими дендритными клетками и запускается каскад иммунной реакции.

Собственно, терапия дендритными клетками классифицируется как частный случай вакцинотерапии, т.к. отличие от последней заключается лишь в том, что дендритные клетки, выращенные в культуре из мононуклеаров периферической крови пациента, нагружаются антигенами не в организме, а вне его, стимулируется их созревание, после чего полученный клеточный продукт вводится обратно пациенту. Метод позволяет активировать дендритные клетки вне влияния иммуносупрессивных факторов микроокружения, нарастить большее число клеток, нежели это возможно in vivo.

Хотя в целом результаты исследований противоопухолевой вакцинотерапии оказались не впечатляющими, терапия дендритно-клеточными вакцинами на общем фоне является наиболее эффективной. По данным совокупного анализа множества исследований, проведенного S. Rosenberg и соавторами, частота объективных ответов на фоне различных вариантов вакцинотерапии составила всего 3,3%, при этом основной вклад в эту эффективность внесли именно исследования с дендритно-клеточными вакцинами, в которых этот показатель достигал 7,1% [2].

На сегодняшний день единственной противораковой вакциной, одобренной к клиническому

применению в США, является Sipuleucel-T. Вакцина представляет собой аутологичные дендритные клетки, нагруженные в качестве антигена простатической кислой фосфатазой. При малосимптомном резистентном к кастрации раке предстательной железы применение вакцины в исследовании III фазы позволило увеличить общую выживаемость больных на 4 месяца [3].

Интересен новый подход к вакцинотерапии in vivo с использованием онколитических вирусов. Вакцина T-VEC представляет собой генетически измененный вирус простого герпеса, способный к экспрессии гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (ГМ-КСФ) и преимущественной репликации в опухолевых клетках. После введения в опухолевый очаг вирус разрушает опухолевые клетки и создает высокую концентрацию ГМ-КСФ, который в свою очередь привлекает и активирует антигенпрезентирующие клетки. Последние перерабатывают продукты распада злокачественных клеток и представляют их Т-лимфоцитам. В исследовании III фазы в сравнении с подкожным введением ГМ-КСФ при нерезектабельной или метастатической меланоме кожи показано преимущество вакцины в частоте длительных (≥6 мес.) эффектов (16% против 2%, p<0,0001) и частоте объективных ответов 26% (11% полных регрессов) против 6% (1% полных регрессов). Отмечено преимущество вакцины в медиане общей выживаемости на 4,4 месяца (23,3 против 18,9 мес.), не достигшее, однако, статистической достоверности (p=0,051) [4].

Пока что вакцинотерапия, как самостоятельный метод, не показала обнадеживающих результатов, что может быть связано с наличием в микроокружении опухоли множества иммуносупрессивных факторов и, как следствие, недостаточной индукцией эффекторных клеток, способных распознать и уничтожить опухоль [5]. Однако представляется перспективным изучение комбинаций вакцинотерапии с другими методами, в том числе использованием ингибиторов иммунных контрольных точек.

Одним из путей преодоления препятствий для реализации иммунного ответа является применение лечения непосредственно эффекторными клетками иммунной системы. Исследования этого направления клеточной терапии начались еще в 80-е годы прошлого века, когда был получен рекомбинантный интерлейкин-2, что позволило культивировать лимфоциты *in vitro*.

Натуральные киллеры, ЛАК

Натуральные киллеры (НК)– клетки лимфоидного ростка кроветворения, обладающие фенотипом CD56+CD3-. В отличие от Т-лимфоцитов, эти клетки не обладают рецепторами, распознающими антигены в комплексе с МНС. Основными регулирующими эффекторные функции НК рецепторами считают так называемые иммуноглобулино-подобные рецепторы клеток киллеров (killer cell immunoglobulin-like receptors (KIRs). Эти рецепторы способны распознавать молекулы МНС-I на поверхности клеток-мишеней и генерируют угнетающий сигнал для цитолитической активности НК. То есть, НК уничтожают клетки, утратившие экспрессию МНС-I, т.е. патологически измененные, в т.ч. некоторые опухолевые, клетки [6].

Исследования ЛАК начались в 80-е годы. ЛАК получали путем кратковременной (обычно в течение 3 суток) активации мононуклеарных клеток периферической крови пациентов с интерлейкином-2. Собственно, считается, что основным компонентом полученного клеточного продукта являлись натуральные киллеры, способные к антиген-независимому уничтожению клеток опухоли. Далее ЛАК вводились больным внутривенно вместе с высокими дозами интерлейкина-2. Первые исследования при меланоме показали частоту объективных ответов после такого лечения более 20%. Тем не менее, при проведении рандомизированного исследования, в которое включались больные меланомой и раком почки, оказалось, что общая выживаемость не отличалась достоверно между группами, получавшими ЛАК+ИЛ-2 и только ИЛ-2, хотя наблюдалась тенденция к увеличению выживаемости у пациентов с меланомой и в группе ЛАК были 5 пациентов, проживших более 5 лет, тогда как в группе контроля до этого срока не дожил ни один пациент [7]. В связи с отсутствием достоверного преимущества, ИЛ-2 остался стандартом лечения, а интерес к ЛАК у исследователей пропал.

На сегодняшний день изучается также применение, в первую очередь, при лейкозах, аллогенных НК. Донорские НК более активны, чем аутологичные, в отношении опухолевых клеток реципиента в связи с наличием несовместимости между KIRs с МНС-I реципиента и, соответственно, отсутствием ингибирующего сигнала. Впервые противоопухолевая активность чужеродных НК была обнаружена при проведении аллогенной трансплантации стволовых гемопоэтических клеток [8]. Причем больший противоопухолевый эффект наблюдался при несовместимости между KIRs с МНС-I в условиях гаплоидентичной трансплантации [9]. Причем, немаловажно, что в отличие от донорских Т-лимфоцитов, оказалось, что аллогенные НК не вызывают реакции трансплантат против хозяина. Все это объясняет привлекательность применения аллогенных НК в качестве клеточной терапии опухолей. Исследования метода при солидных опухолях на сегодняшний день находятся на ранних фазах [10, 11].

Т-лимфоциты

Т-лимфоциты – клетки обладающие способностью при помощи Т-клеточного рецептора специфически распознавать антигены, презентируемые на поверхности клеток в комплексе с молекулами МНС. Причем,

если не углубляться в подробности, Т-лимфоциты подразделяются на CD8+ эффекторные (Т-лимфоциты киллеры), рецепторы которых обладают сродством к антигенам, представленным с МНС-I на клетках-мишенях, и CD4+ Т-лимфоциты хэлперы (помощники), распознающие антигены, представленные с МНС-II на поверхности антиген-презентирующих клеток. Функционально, как следует из названий, первые ответственны за уничтожение патологических клеток, и выполняют эту задачу, секретируя перфорины и гранзимы, нарушающие мембранный аппарат клетки и внутриклеточные структуры. Вторые осуществляют регуляторную функцию, причем, в зависимости от подтипа (Th1, Th2, Treg), могут как активировать либо клеточный, либо гуморальный иммунный ответ, так и выполнять супрессорную функцию.

Еще в 80-е годы показано, что в опухолях присутствуют Т-лимфоциты, способные распознавать злокачественные клетки. На мышиных моделях показана противоопухолевая эффективность культивированных in vitro Т-лимфоцитов, специфически распознающих опухоль, выделенных как из периферической крови мышей, так и из ткани перевиваемых опухолей [12]. Причем, оказалось, что применение Т-лимфоцитов с ИЛ-2 позволяло добиться регресса микрометастазов, но было бессильно в борьбе с макрометастазами. Модификация методики с введением цитостатиков перед инфузией клеток с целью лимфодеплеции сделала возможным уничтожение и макрометастазов. Лимфодеплеция позволяет подавить частично иммуносупрессивные факторы в микроокружении опухоли (например, Treg клетки), освободить физическое пространство для введенных Т-лимфоцитов и потенцирует секрецию ИЛ-7 и ИЛ-15 в строме, что способствует длительному персистированию эффекторных Т-лимфоцитов.

Первое применение инфильтрирующих опухоль Т-лимфоцитов (ИОЛ) при меланоме, как и большая часть последующих исследований в области Т-клеточной терапии осуществлено в хирургическом подразделении Национального противоракового института США группой ученых под руководством S. Rosenberg в 1988 году [13]. Иммунные клетки получали путем ферментативной диссоциации фрагментов опухоли, культивировали ex vivo в среде с высокой концентрацией интерлейкина-2, отбирали Т-лимфоциты, непосредственно специфически распознающие опухоль, и наращивали количество активированных эффекторных клеток (Рис.2). Весь процесс приготовления ИОЛ на сегодняшний день по сообщениям ведущих исследовательских центров занимает около 6-ти недель.

Первые работы были проведены без применения лимфодеплеции цитостатиками и, хотя частота объективных ответов составила 55%, длительность этих ответов была небольшой. Уже 2000-е годы исследователи стали применять прекондиционирование циклофосфамидом и флюдарабином +/- облучение всего тела, что значительно увеличивает эффективность терапии [14].

Адоптивная терапия ИОЛ у больных меланомой позволила достичь объективных ответов у 49–72% пациентов [15]. Согласно сообщению исследователей среди 93 пациентов, пролеченных ими, у 20-ти (22%) наблюдался полный регресс опухоли, причем у 19-ти из них эффект продолжался к моменту публикации более 3 лет.

Описанный метод оказался воспроизводимым только при меланоме, по крайней мере при существовавшем в 90-е годы уровне биотехнологий. При других злокачественных новообразованиях лишь в отдельных случаях удавалось получить Т-лимфоциты, способные распознавать и уничтожать опухолевые клетки, что, возможно связано с меньшей иммуногенностью других опухолей [16]. Как показали более современные работы, получение эффективных ОИЛ для лечения опухолей кроме меланомы все-таки возможно, но требует применения сложных методов выявления и экспансии клонов Т-лимфоцитов, специфичных к определенным антигенам.

Так, C. Hinrichs и соавт. проводили селекцию опухоль-инфильтрирующих Т-лимфоцитов по реактивности против белков E6 и E7 вируса папилломы человека, известного как патогенетический фактор развития рака шейки матки, опухолей головы и шеи. Реактивность Т-клеток к этим белкам наблюдалась в 6 из 8 случаев. Эффектов у 2 пациентов, которым вводились лимфоциты, не реактивные к E6/E7 отмечено не было. В то же время у остальных 6-ти пациентов зафиксировано 2 полных регресса, которые продолжались на момент анализа 18 и 11 месяцев, и 1 частичный регресс [17]. Эти данные, помимо доказательства эффективности методики при раке шейки матки, показывают важную роль вирусных антигенов как мишеней для иммунотерапии опухолей.

Еще более индивидуализированный подход использовали E. Tran и соавт. [18]. В опухоли больной диссеминированной холангиокарциномой путем секвенирования были выявлены 26 опухоль-специфических мутаций. Среди опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов, выделенных из опухоли, при помощи сложнейших молекулярных и культуральных методов были обнаружены CD4+ Т-клетки, распознающие один из мутированных нео-антигенов. Введение обогащенных (25% клеток, специфичных к нео-антигену) аутологичных Т-лимфоцитов пациентке привело к умеренному регрессу и длительной стабилизации опухолевого процесса, а повторное введение уже обогащенных до 95% специфичных клеток при прогрессировании вновь позволило добиться выраженного регресса. Причем ранее пациентка уже получала лечение опухоль-инфильтрирующими Т-лимфоцитами, не подвергнутыми селекции, без существенного эффекта.

Был найден и другой способ преодолеть проблему получения специфичных к опухоли Т-лимфоцитов при помощи внесения Т-клеточных рецепторов, специфичных к определенным опухолевым антигенам, в Т-лимфоциты, полученные из периферической крови пациентов (рис.2). Для трансфекции использовался ген, кодирующий Т-клеточный рецептор, который можно получить из лимфоцитов пациента или при иммунизации трансгенных мышей, несущих гены человеческих Т-клеточных рецепторов и МНС. Первые результаты использования этой методики при меланоме с применением Т-клеточных рецепторов к меланоцитарным антигенам MART-1 и gp100 показали возможность получения объективных эффектов у 20–30% больных [19]. Первый успешный опыт лечения немеланоцитарной опухоли Т-лимфоцитами с привнесенным Т-клеточным рецептором к антигену NY-ESO-1 опубликован в 2011 году [20]. У 4-х из 6-ти больных синовиальной саркомой исследователи наблюдали частичный регресс, причем в одном случае эффект длился 18 месяцев. В том же исследовании среди 11-ти больных меланомой отмечено 5 объек-

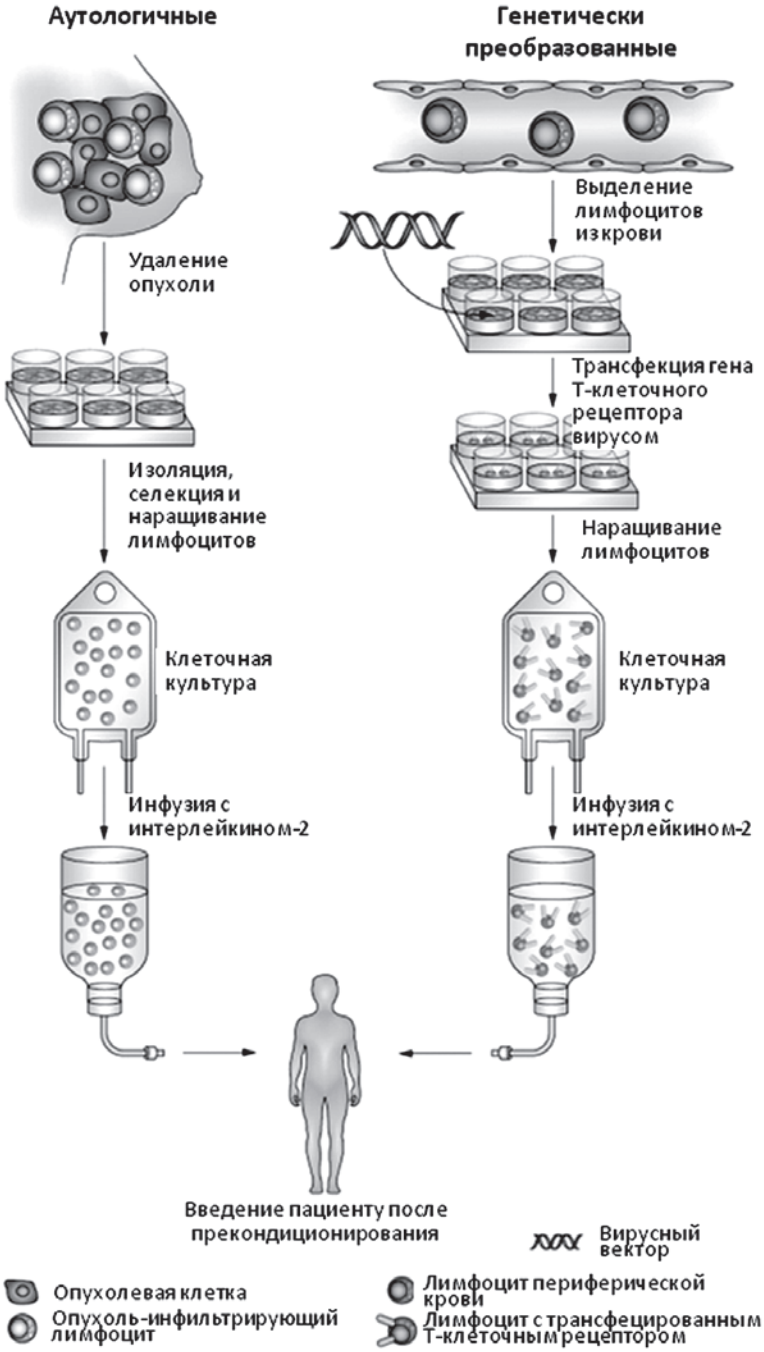


Рис. 2. *Схематическое изображение алгоритма приготовления Т-лимфоцитов для адоптивной иммунотерапии (из [5])*

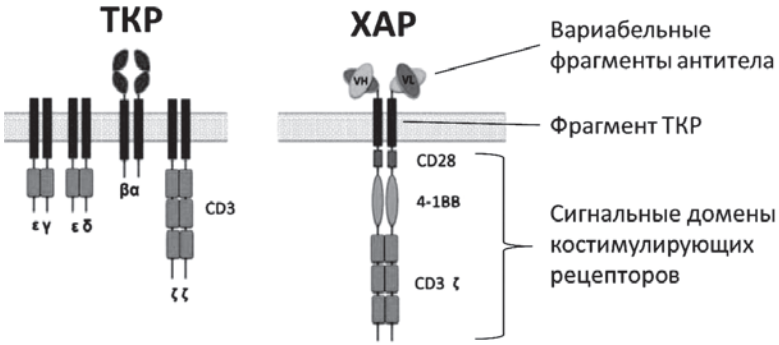


Рис. 3. *Схематическое изображение структур Т-клеточного рецептора (ТКР) и химерного антигенного рецептора (ХАР)*

тивных ответов, в том числе 2 полных регресса, длившихся более года. NY-ESO-1 – представитель семейства так называемых раково-тестикулярных антигенов, куда входят также MAGE и др., экспрессируемых в период эмбриогенеза, а во взрослом организме человека в норме присутствующих только на половых клетках. Последние не экспрессируют молекулы МНС (главного комплекса гистосовместимости), необходимые для представления антигенного эпитопа Т-клетчному рецептору, поэтому Т-лимфоциты не способны распознавать антигены на их поверхности. В то же время показано, что большинство опухолей, в том числе эпителиальных, могут экспрессировать опухолевые/тестикулярные антигены [21]. В связи с этим, можно предположить, что применение адоптивной Т-клеточной терапии обладает большим потенциалом в лечении широкого спектра опухолей.

Разработан еще один метод модификации Т-лимфоцитов, сообщающий им желаемую способность распознавать определенные антигены – внесение химерных антигенных рецепторов (ХАР, в зарубежной литературе – CAR, chimeric antigen receptor). Последние представляют собой генно-инженерные конструкции, состоящие из одноцепочечных вариабельных цепей антитела, определяющих специфичность распознавания антигена, фрагментов Т-клеточного рецептора и сигнальных доменов костимулирующих рецепторов, которые способствуют экспансии и активации клона Т-лимфоцитов в организме (рис. 3) [22]. Особенностью химерных рецепторов является способность распознавать молекулы на поверхности клеток без участия главного комплекса гистосовместимости.

В исследованиях, изучающих применение данной методики в качестве мишени, используются поверхностные белки, гиперэкспрессированные на опухолевых клетках, но присутствующие также и на нормальных клетках. Этим определяется ключевое значение выбора мишени. Примером, иллюстрирующим значимость этой проблемы, является негативный опыт применения адоптивной терапии Т-лимфоцитами с химерным рецептором к белку HER2/neu. Тогда как применение антител к этому рецептору относительно безопасно, первый же случай применения Т-лимфоцитов привел к развитию у пациентки фатальных осложнений [23].

На сегодняшний день приближается к регистрации методика терапии Т-лимфоцитами с химерным рецептором к CD19 – антигену В-клеток, экспрессируемому клетками лимфом, хронического лимфолейкоза и острого лимфобластного лейкоза. У больных В-клеточными лимфомами и хроническим лимфолейкозом удавалось добиться клинического эффекта более чем у половины больных, описаны также случаи полного регресса, продолжавшегося на момент публикации более 10–15-ти месяцев [24, 25].

Также превосходящие ожидания результаты показало применение терапии Т-лимфоцитами с химерным рецептором к CD19 у больных острым лимфобластным лейкозом, резистентных к химиотерапии. В 2014 году опубликованы данные исследований, в которые включено 16 и 30 больных. Полного ответа удалось достигнуть у 88% и 90% больных соответственно, причем очевидный эффект терапии наблюдался уже в течение недели после введения Т-лимфоцитов [26, 27]. Эффекты были длительными: в одном исследовании 6-месячная бессобытийная и общая выживаемость составила 67% и 78% соответственно [27]. У всех пациентов на фоне лечения наблюдались В-клеточная аплазия и синдром выброса цитокинов. Эти осложнения были контролируемы при использовании заместительной терапии гамма-глобулином и введении анти-цитокинов. Совершенно очевидно, что Т-клетки модифицированные ХАР – крайне мощный инструмент уничтожения клеток-мишеней, но выбор мишени здесь играет ключевое значение. CD19 оказался очень удачной мишенью лишь благодаря тому, что существуют способы заместительной терапии и организм может существовать без CD19- позитивных клеток. Продолжается поиск других «удачных» мишеней для ХАР, но таких прорывов, как с CD19 на сегодняшний день пока не наблюдается.

В настоящее время проводится множество исследований, изучающих эффективность комбинаций

клеточной иммунотерапии с другими иммунотерапевтическими средствами, в первую очередь, ингибиторами иммунных контрольных точек, противоопухолевыми вакцинами, синергизм с которыми логически вполне ожидаем.

Применение клеточных методов иммунотерапии опухолей уже показало весьма высокую потенциальную эффективность. Однако технологии эти требуют значительных материальных и интеллектуальных ресурсов и в настоящее время реализуемы только в крупных научных центрах. Окажется ли возможным их внедрение в повседневную клиническую практику с развитием и автоматизацией биотехнологических процессов, покажет время.

Список литературы

1. *Sheu B.C., Hsu S.M., Ho H.N., Lin R.H., Huang S.C.* Tumor immunology--when a cancer cell meets the immune cells // J Formos Med Assoc. – 1999. – Vol. 98, No. 11. – P. 730-5.

2. *Rosenberg S.A., Yang J.C., Restifo N.P.* Cancer immunotherapy: moving beyond current vaccines // Nat Med. – 2004. – T. 10, No. 9. – P. 909-15.

3. *Kantoff P.W., Higano C.S., Shore N.D., Berger E.R., Small E.J., Penson D.F., Redfern C.H., Ferrari A.C., Dreicer R., Sims R.B., Xu Y., Frohlich M.W., Schellhammer P.F.* Investigators I. S. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer // N Engl J Med. – 2010. – T. 363, No. 5. – P. 411-22.

4. *Kaufman H.A.R., Collichio F., Amatruda T., Senzer N.* Primary overall survival (OS) from OPTiM, a randomized phase III trial of talimogene laherparepvec (T-VEC) versus subcutaneous (SC) granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) for the treatment (tx) of unresected stage IIIB/C and IV melanoma // J Clin Oncol. – 2014. – Vol. 32:5s (suppl; abstr 9008a).

5. *Rosenberg S.A.* Cell transfer immunotherapy for metastatic solid cancer--what clinicians need to know // Nat Rev Clin Oncol. – 2011. – Vol. 8, No. 10. – P. 577-85.

6. *Lim O., Jung M.Y., Hwang Y.K., Shin E.C.* Present and Future of Allogeneic Natural Killer Cell Therapy // Front Immunol. – 2015. – Vol. 6. – P. 286.

7. *Rosenberg S.A., Lotze M.T., Yang J.C., Topalian S.L., Chang A.E., Schwartzentruber D.J., Aebersold P., Leitman S., Linehan W.M., Seipp C.A. et al.* Prospective randomized trial of high-dose interleukin-2 alone or in conjunction with lymphokine-activated killer cells for the treatment of patients with advanced cancer // J Natl Cancer Inst. – 1993. – Vol. 85, No. 8. – P. 622-32.

8. *Ruggeri L., Mancusi A., Burchielli E., Aversa F., Martelli M.F., Velardi A.* Natural killer cell alloreactivity in allogeneic hematopoietic transplantation // Curr Opin Oncol. – 2007. – Vol. 19, No. 2. – P. 142-7.

9. *Impola U., Turpeinen H., Alakulppi N., Linjama T., Volin L., Niittyvuopio R., Partanen J., Koskela S.* Donor Haplotype B of NK KIR Receptor Reduces the Relapse Risk in HLA-Identical Sibling Hematopoietic Stem Cell Transplantation of AML Patients // Front Immunol. – 2014. – Vol. 5. – P. 405.

10. *Geller M.A., Cooley S., Judson P.L., Ghebre R., Carson L.F., Argenta P.A., Jonson A.L., Panoskaltsis-Mortari A., Curtsinger J., McKenna D., Dusenbery K., Bliss R., Downs L.S., Miller J.S.* A phase II study of allogeneic natural killer cell therapy to treat patients with recurrent ovarian and breast cancer // Cytotherapy. – 2011. – Vol. 13, No. 1. – P. 98-107.

11. *Iliopoulou E.G., Kountourakis P., Karamouzis M.V., Doufexis D., Ardavanis A., Baxevanis C.N., Rigatos G., Papamichail M., Perez S.A.* A phase I trial of adoptive transfer of allogeneic natural killer cells in patients with advanced non-small cell lung cancer // Cancer Immunol Immunother. – 2010. – Vol. 59, No. 12. – P. 1781-9.

12. *Rosenberg S.A., Spiess P., Lafreniere R.* A new approach to the adoptive immunotherapy of cancer with tumor-infiltrating lymphocytes // Science. – 1986. – Vol. 233, No. 4770. – P. 1318-21.

13. *Rosenberg S.A., Packard B.S., Aebersold P.M., Solomon D., Topalian S.L., Toy S.T., Simon P., Lotze M.T., Yang J.C., Seipp C.A. et al.* Use of tumor-infiltrating lymphocytes and interleukin-2 in the immunotherapy of patients with metastatic melanoma. A preliminary report // N Engl J Med. – 1988. – Vol. 319, No. 25. – P. 1676-80.

14. *Dudley M.E., Yang J.C., Sherry R., Hughes M.S., Royal R., Kammula U., Robbins P.F., Huang J., Citrin D.E., Leitman S.F., Wunderlich J., Restifo N.P., Thomasian A., Downey S.G., Smith F.O., Klapper J., Morton K., Laurencot C., White D.E., Rosenberg S.A.* Adoptive cell therapy for patients with metastatic melanoma: evaluation of intensive myeloablative chemoradiation preparative regimens // J Clin Oncol. – 2008. – Vol. 26, No. 32. – P. 5233-9.

15. *Rosenberg S.A., Yang J.C., Sherry R.M., Kammula U.S., Hughes M.S., Phan G.Q., Citrin D.E., Restifo N.P., Robbins P.F., Wunderlich J.R., Morton K.E., Laurencot C.M., Steinberg S.M., White D.E., Dudley M.E.* Durable complete responses in heavily pretreated patients with metastatic melanoma using T-cell transfer immunotherapy // Clin Cancer Res. – 2011. – Vol. 17, No. 13. – P. 4550-7.

16. *Yannelli J.R., Hyatt C., McConnell S., Hines K., Jacknin L., Parker L., Sanders M., Rosenberg S.A.* Growth of tumor-infiltrating lymphocytes from human solid cancers: summary of a 5-year experience // Int J Cancer. – 1996. – Vol. 65, No. 4. – P. 413-21.

17. *Hinrichs C.S.S., Draper L., Somerville R., Wunderlich J.* HPV-targeted tumor-infiltrating lymphocytes for cervical cancer // J Clin Oncol. – 2014. – Vol. 32:5s (suppl; abstr. LBA3008).

18. *Tran E., Turcotte S., Gros A., Robbins P.F., Lu Y.C., Dudley M.E., Wunderlich J.R., Somerville R.P., Hogan K., Hinrichs C.S., Parkhurst M.R., Yang J.C., Rosenberg S.A.* Cancer immunotherapy based on mutation-specific CD4+ T cells in a patient with epithelial cancer // Science. – 2014. – Vol. 344, No. 6184. – P. 641-5.

19. *Johnson L.A., Morgan R.A., Dudley M.E., Cassard L., Yang J. C., Hughes M.S., Kammula U.S., Royal R.E., Sherry R.M., Wunderlich J.R., Lee C.C., Restifo N.P., Schwarz S.L., Cogdill A.P., Bishop R.J., Kim H., Brewer C.C., Rudy S.F., VanWaes C., Davis J.L., Mathur A., Ripley R.T., Nathan D.A., Laurencot C.M., Rosenberg S.A.* Gene therapy with human and mouse T-cell receptors mediates cancer regression and targets normal tissues expressing cognate antigen // Blood. – 2009. – Vol. 114, No. 3. – P. 535-46.

20. *Robbins P.F., Morgan R.A., Feldman S.A., Yang J.C., Sherry R.M., Dudley M.E., Wunderlich J.R., Nahvi A.V., Helman L.J., Mackall C.L., Kammula U.S., Hughes M.S., Restifo N.P., Raffeld M., Lee C.C., Levy C.L., Li Y.F., El-Gamil M., Schwarz S.L., Laurencot C., Rosenberg S.A.* Tumor regression in patients with metastatic synovial cell sarcoma and melanoma using genetically engineered lymphocytes reactive with NY-ESO-1 // J Clin Oncol. – 2011. – Vol. 29, No. 7. – P. 917-24.

21. *Scanlan M.J., Gure A.O., Jungbluth A.A., Old L.J., Chen Y.T.* Cancer/testis antigens: an expanding family of targets for cancer immunotherapy // Immunol Rev. – 2002. – Vol. 188. – P. 22-32.

22. *Wieczorek A., Uharek L.* Genetically modified T cells for the treatment of malignant disease // Transfus Med Hemother. – 2013. – Vol. 40, No. 6. – P. 388-402.

23. *Morgan R.A., Yang J.C., Kitano M., Dudley M.E., Laurencot C.M., Rosenberg S.A.* Case report of a serious adverse event following the administration of T cells transduced with a chimeric antigen receptor recognizing ERBB2 // Mol Ther. – 2010. – Vol. 18, No. 4. – P. 843-51.

24. *Kochenderfer J.N., Dudley M.E., Feldman S.A., Wilson W.H., Spaner D.E., Maric I., Stetler-Stevenson M., Phan G.Q., Hughes M.S., Sherry R.M., Yang J.C., Kammula U.S., Devillier L., Carpenter R., Nathan D.A., Morgan R.A., Laurencot C., Rosenberg S.A.* B-cell depletion and remissions of malignancy along with cytokine-associated toxicity in a clinical trial of anti-CD19 chimeric-antigen-receptor-transduced T cells // Blood. – 2012. – Vol. 119, No. 12. – P. 2709-20.

25. *Porter D.L., Levine B.L., Kalos M., Bagg A., June C.H.* Chimeric antigen receptor-modified T cells in chronic lymphoid leukemia // N Engl J Med. – 2011. – Vol. 365, No. 8. – P. 725-33.

26. *Davila M.L., Riviere I., Wang X., Bartido S., Park J., Curran K., Chung S.S., Stefanski J., Borquez-Ojeda O., Olszewska M., Qu J., Wasielewska T., He Q., Fink M., Shinglot H., Youssif M., Satter M., Wang Y., Hosey J., Quintanilla H., Halton E., Bernal Y., Bouhassira D.C., Arcila M.E., Gonen M., Roboz G.J., Maslak P., Douer D., Frattini M.G., Giralt S., Sadelain M., Brentjens R.* Efficacy and toxicity management of 19-28z CAR T cell therapy in B cell acute lymphoblastic leukemia // Sci Transl Med. – 2014. – Vol. 6, No. 224. – P. 224ra25.

27. *Maude S.L., Frey N., Shaw P.A., Aplenc R., Barrett D.M., Bunin N.J., Chew A., Gonzalez V.E., Zheng Z., Lacey S.F., Mahnke Y.D., Melenhorst J.J., Rheingold S.R., Shen A., Teachey D.T., Levine B.L., June C.H., Porter D.L., Grupp S.A.* Chimeric antigen receptor T cells for sustained remissions in leukemia // N Engl J Med. – 2014. – Vol. 371, No. 16. – P. 1507-17.

References

1. *Sheu B.C., Hsu S.M., Ho H.N., Lin R.H., Huang S.C.* Tumor immunology--when a cancer cell meets the immune cells. Journal of the Formosan Medical Association = Taiwan yi zhi. 1999;98(11):730-5.

2. *Rosenberg S.A., Yang J.C., Restifo N.P.* Cancer immunotherapy: moving beyond current vaccines. Nature medicine. 2004;10(9):909-15.

3. *Kantoff P.W., Higano C.S., Shore N.D., Berger E.R., Small E.J., Penson D.F. et al.* Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. The New England journal of medicine. 2010;363(5):411-22.

4. *Kaufman H.A.R., Collichio F., Amatruda T., Senzer N.* Primary overall survival (OS) from OPTiM, a randomized phase III trial of talimogene laherparepvec (T-VEC) versus subcutaneous (SC) granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) for the treatment (tx) of unresected stage IIIB/C and IV melanoma. J Clin Oncol. 2014;32:5s (suppl; abstr 9008a).

5. *Rosenberg S.A.* Cell transfer immunotherapy for metastatic solid cancer--what clinicians need to know. Nature reviews Clinical oncology. 2011;8(10):577-85.

6. *Lim O., Jung M.Y., Hwang Y.K., Shin E.C.* Present and Future of Allogeneic Natural Killer Cell Therapy. Frontiers in immunology. 2015;6:286.

7. *Rosenberg S.A., Lotze M.T., Yang J.C., Topalian S.L., Chang A.E., Schwartzentruber D.J. et al.* Prospective randomized trial of high-dose interleukin-2 alone or in conjunction with lymphokine-activated killer cells for the treatment of patients with advanced cancer. Journal of the National Cancer Institute. 1993;85(8):622-32.

8. *Ruggeri L., Mancusi A., Burchielli E., Aversa F., Martelli M.F., Velardi A.* Natural killer cell alloreactivity in allogeneic hematopoietic transplantation. Current opinion in oncology. 2007;19(2):142-7.

9. *Impola U., Turpeinen H., Alakulppi N., Linjama T., Volin L., Niittyvuopio R. et al.* Donor Haplotype B of NK KIR Receptor Reduces the Relapse Risk in HLA-Identical Sibling Hematopoietic Stem Cell Transplantation of AML Patients. Frontiers in immunology. 2014;5:405.

10. *Geller M.A., Cooley S., Judson P.L., Ghebre R., Carson L.F., Argenta P.A. et al.* A phase II study of allogeneic natural killer cell therapy to treat patients with recurrent ovarian and breast cancer. Cytotherapy. 2011;13(1):98-107.

11. *Iliopoulou E.G., Kountourakis P., Karamouzis M.V., Doufexis D., Ardavanis A., Baxevanis C.N. et al.* A phase I trial of adoptive transfer of allogeneic natural killer cells in patients with advanced non-small cell lung cancer. Cancer immunology, immunotherapy : CII. 2010;59(12):1781-9.

12. *Rosenberg S.A., Spiess P., Lafreniere R.* A new approach to the adoptive immunotherapy of cancer with tumor-infiltrating lymphocytes. Science. 1986;233(4770):1318-21.

13. *Rosenberg S.A., Packard B.S., Aebersold P.M., Solomon D., Topalian S.L., Toy S.T. et al.* Use of tumor-infiltrating lymphocytes and interleukin-2 in the immunotherapy of patients with metastatic melanoma. A preliminary report. The New England journal of medicine. 1988;319(25):1676-80.

14. *Dudley M.E., Yang J.C., Sherry R., Hughes M.S., Royal R., Kammula U. et al.* Adoptive cell therapy for patients with metastatic melanoma: evaluation of intensive myeloablative chemoradiation preparative regimens. J Clin Oncol. 2008;26(32):5233-9.

15. *Rosenberg S.A., Yang J.C., Sherry R.M., Kammula U.S., Hughes M.S., Phan G.Q. et al.* Durable complete responses in heavily pretreated patients with metastatic melanoma using T-cell transfer immunotherapy. Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research. 2011;17(13):4550-7.

16. *Yannelli J.R., Hyatt C., McConnell S., Hines K., Jacknin L., Parker L. et al.* Growth of tumor-infiltrating lymphocytes from human solid cancers: summary of a 5-year experience. International journal of cancer. 1996;65(4):413-21.

17. *Hinrichs C.S.S., Draper L., Somerville R., Wunderlich J.* HPV-targeted tumor-infiltrating lymphocytes for cervical cancer. J Clin Oncol. 2014;32:5s (suppl; abstr. LBA3008).

18. *Tran E., Turcotte S., Gros A., Robbins P.F., Lu Y.C., Dudley M.E. et al.* Cancer immunotherapy based on mutation-specific CD4+ T-cells in a patient with epithelial cancer. Science. 2014;344(6184):641-5.

19. *Johnson L.A., Morgan R.A., Dudley M.E., Cassard L., Yang J.C., Hughes M.S. et al.* Gene therapy with human and mouse T-cell receptors mediates cancer regression and targets normal tissues expressing cognate antigen. Blood. 2009;114(3):535-46.

20. *Robbins P.F., Morgan R.A., Feldman S.A., Yang J.C., Sherry R.M., Dudley M.E. et al.* Tumor regression in patients with metastatic synovial cell sarcoma and melanoma using genetically engineered lymphocytes reactive with NY-ESO-1. J Clin Oncol. 2011;29(7):917-24.

21. *Scanlan M.J., Gure A.O., Jungbluth A.A., Old L.J., Chen Y.T.* Cancer/testis antigens: an expanding family of targets for cancer immunotherapy. Immunological reviews. 2002;188:22-32.

22. *Wieczorek A., Uharek L.* Genetically modified T cells for the treatment of malignant disease. Transfusion medicine and hemotherapy : offizielles Organ der Deutschen Gesellschaft fur Transfusionsmedizin und Immunhamatologie. 2013;40(6):388-402.

23. *Morgan R.A., Yang J.C., Kitano M., Dudley M.E., Laurencot C.M., Rosenberg S.A.* Case report of a serious adverse event following the administration of T cells transduced with a chimeric antigen receptor recognizing ERBB2. Molecular therapy : the journal of the American Society of Gene Therapy. 2010;18(4):843-51.

24. *Kochenderfer J.N., Dudley M.E., Feldman S.A., Wilson W.H., Spaner D.E., Maric I. et al.* B-cell depletion and remissions of malignancy along with cytokine-associated toxicity in a clinical trial of anti-CD19 chimeric-antigen-receptor-transduced T cells. Blood. 2012;119(12):2709-20.

25. *Porter D.L., Levine B.L., Kalos M., Bagg A., June C.H.* Chimeric antigen receptor-modified T cells in chronic lymphoid leukemia. The New England journal of medicine. 2011;365(8):725-33.

26. *Davila M.L., Riviere I., Wang X., Bartido S., Park J., Curran K. et al.* Efficacy and toxicity management of 19-28z CAR T cell therapy in B cell acute lymphoblastic leukemia. Science translational medicine. 2014;6(224):224ra25.

27. *Maude S.L., Frey N., Shaw P.A., Aplenc R., Barrett D.M., Bunin N.J. et al.* Chimeric antigen receptor T cells for sustained remissions in leukemia. The New England journal of medicine. 2014;371(16):1507-17.

© В.А. Чубенко, 2016
УДК 615.37
ББК 55.621.1-589

Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический), Санкт-Петербург

ИММУНОТЕРАПИЯ НА ОСНОВЕ ЦИТОКИНОВ (ИЛ-1, ИЛ-2, ТНФ, КСФ, ИНТЕРФЕРОНЫ)

В.А. Чубенко

IMMUNOTHERAPY IS BASED ON CYTOKINES (IL-1, IL-2, FNO, CSF, IFN)

В.А. Чубенко
Кандидат медицинских наук,
заведующий отделением химиотерапии №2,
ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированых видов медицинской помощи (онкологический)»
197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, Ленинградская ул., д. 68а, Лит. А.
Тел.: 8 (921) 759-82-66,
E-mail: vchubenko@me.com

V.A. Chubenko
Candidate of Medicine,
Head of Chemotherapy Department No. 2,
Saint-Petersburg clinical scientific and practical center of specialized types of madical care (oncological).
68a, Lit. A, Leningradskaya street, vill. Pesochniy, St. Petersburg, 197758.
Tel.: 8 (921) 759-82-66,
E-mail: vchubenko@me.com

Иммунная система организма регулируется цитокинами. Они подразделяются на три группы: интерлейкины, интерфероны и колониестимулирущие факторы. Данный обзор посвящен анализу их биологии и функции с точки зрения применения в клинической практике. В большинстве своем, механизмы действия подобных белков противоречивы, разнонаправлены и дублируются в опухолевом микроокружении. Это приводит к развитию широкого спектра иммунных стратегий в лечении злокачественных опухолей. Основной проблемой является отсутствие предиктивного биомаркера для селекции больных. В статье приведены перспективные методы решения этого вопроса с целью выбора наиболее эффективной терапии.

Ключевые слова: *иммунная система, цитокины, интерлейкины, интерфероны, колониестимулирующие факторы, микроокружение, терапевтические стратегии.*

The immune system is regulated by cytokines. They are included into three groups: interleukins, interferons and colony stimulating agents. This review is dedicated to the analysis of their biology and functions from the point of view of the application in clinical practice. In most, the role of this proteins is contradictory, variety and duplicated in a tumour microenvironment. It results in development of the wide spectrum of immune therapeutic strategies in malignancies. A basic problem is absence of the predictive biomarker for the selection of the patients. To select the most effective therapy the perspective methods of the treatment decisions are discussed in this article.

Keywords: *immune system, cytokines, interleukins, interferons, colony stimulating agents, microenvironment, strategies of the immunotherapy.*

На сегодняшний день история применения иммунотерапии рака по своим срокам значительно превосходит историю использования традиционных цитостатиков. Однако, с точки зрения, эффективности лечения подобного преимущества, к сожалению, в целом нет. Исключение составляют аллогенная трансплантация костного мозга, выраженный противоопухолевый ответ в гематологии при использовании рекомбинантных моноклональных антител (например, ритуксимаб), а также отдельные клинические наблюдения сохранения длительного противоопухолевого эффекта при использовании вакцин и цитокинов [1]. Отдельно необходимо отметить активно развивающееся новое направление в применении check-point ингибиторов, которые регулируют активность противоопухолевого иммунитета, что реализуется в излечении группы больных при определенных злокачественных опухолях.

Задачей данного обзора является обсуждение иммунотерапии на основе цитокинов – их роль и эффективность в клинической практике. Безусловно, попытка понимания воздействия на микроокружение (иммунные клетки, опухолевые сосуды, строма, «цитокиновый коктейль») позволит оптимизировать терапевтическую стратегию для повышения эффективности лечения [2].

Прежде чем приступать к изложению клинической части работы, необходимо задать себе вопрос о том, что же такое цитокины и зачем их использовать при лечении больных злокачественными новообразованиями. Другими словами, как биологию и функцию цитокинов, а также их роль в патогенезе опухолей можно применить для эффективной стратегии терапии.

В целом функции иммунной системы сводятся к активации врожденного и приобретенного иммунного ответа для удаления чужеродного антигена, предотвращению аутоиммунизации (отсутствие реакции на собственные клетки) и формированию «памяти» для быстрой реакции на патогены [1]. Эти функции регулируются цитокинами. Цитокины – это сигнальные белки, которые, в основном, продуцируются клетками миелоидного ряда и участвуют в регуляции иммунного ответа в организме, воспалении и гемопоэзе. В целом, они подразделяются на три группы: интерфероны (ИФН), интерлейкины (ИЛ) и колониестимулирующие факторы (КСФ) [3].

Интерфероны

ИФН – это многочисленная группа цитокинов, которая подразделяется на три главных типа, различающихся по генетической последовательности, происхождению и функции [4]. К ИФН I типа относятся 17 белков (13 белков ИФН-α, ИФН-β, ИФН-ε, ИФН-κ, ИФН-ω), реализация эффекта которых осуществляется через соответствующие рецепторы – ИФНα/β – рецептор 1 и 2. К ИФН II типа относится ИФН-γ, действующий через свои рецепторы - ИФН-γ-1Р и ИФН-γ-2Р. К ИФН III типа относится ИФН-λ. Выделяют 4 его субъединицы – 1, 2, 3, которые известны как ИЛ-29, 28А и 28В, а также ИФН-λ4, которые действуют через соответствующие рецепторы – ИФН-λР и ИЛ-10Р. Продукция ИФН I и III типа осуществляется через активацию белков PRR, а II типа за счет ИЛ-12 и ИЛ-18, выделяемых Т- и NK-клетками. ИФН I типа выделяются большинством клеток в организме. В частности, дендритные клетки (ДК) синтезируют ИФН-α в связи с высокой экспрессией регуляторного фактора 7. Миелоидные клетки и остеокласты продуцируют ИФН-β за счет колониестимулирующего фактора (КСФ) 1 (макрофагальный КСФ, М-КСФ) и активатора NF-kB (RANKL). ИФН II типа синтезируются Т- и NK-клетками. Необходимо отметить, что синтез ИФН клетками регулируется по типу отрицательной обратной связи [4]. Интересно отметить, что секреция ИФН-γ NK-клетками и антигенпрезентирующими клетками (АПК) осуществляется на ранних этапах защитных реакций, а активированные CD8+ клетки выделяют ИФН-γ после антигенной стимуляции на поздних этапах [5]. Что касается механизмов секреции ИФН III типа, то они, на сегодняшний день, изучены недостаточно.

Функция ИФН, с точки зрения влияния на опухоль, заключается в прямом и непрямом цитотоксическом действии [6]. Она реализуется за счет активации определенных сигнальных путей в эффекторных клетках: JAK1 киназа, STAT, TYK2, MAPK. ИФН I типа регулирует противоопухолевый иммунный ответ посредством стимуляции популяции цитотоксических лимфоцитов (Т-клетки, NK-клетки, ДК, В-клетки) и подавлении функции Treg и клеток-супрессоров миелоидного ряда (MDSC) [4]. Прямой туморицидный эффект проявляется подавлением пролиферации и стимуляцией апоптоза опухолевых клеток, изменением их дифференцировки и способности к инвазии и метастазированию, а также нарушением степени экспрессии поверхностных маркеров [7]. Кроме того, ИФН I типа влияют на опухолевый ангиогенез за счет изменения функции миелоидных клеток (повышение фракции М1-макрофагов в строме опухоли). ИФН II типа играют основную роль в экспрессии главного комплекса гистосовместимости I и II класса (HLA-DR) и действуют за счет активации Т- и NK-клеток. Этот класс ИФН подавляет продукцию иммуносупрессоров, таких как трансформирующий фактор роста (TGF-β), простагландин Е2, ИЛ-4 и ИЛ-10 [6, 8, 9]. Необходимо отметить, что пониженная экспрессия ИФН наблюдается при многих злокачественных опухолях (меланома, рак желудка, рак легких, глиобластома, опухоли головы и шеи, колоректальный рак и рак почки). Это указывает на патогенетическое участие цитокинов в опухолевом процессе в виде снижения его иммуногенности [5].

Биологические особенности ИФН определяют их применение и эффективность в клинической практике. Изначально терапия ИФН, учитывая механизм действия, рассматривалась как “волшебная пуля”, которая позволит излечить больных злокачественными опухолями. Однако, к сожалению, этого не произошло, в связи с сохраняющейся до сих пор проблемой селекции и поиском предиктивного биомаркера [10].

ИФН I типа входят в стандарты лечения лимфопролиферативных заболеваний (волосато-клеточный лейкоз, хронический миелолейкоз). Применение принципов иммунотерапии кардинально изменило стратегию лечения больных в гематологии, с точки зрения продолжительности жизни по сравнению с традиционными цитостатиками. Безусловно, появление иматиниба мезилата в лечении хронического миелолейкоза с BCR-ABL транслокацией несколько уменьшило спектр интерферонотерапии. Однако, на сегодняшний день, продолжаются клинические исследования комбинации препаратов с целью сохранения максимально продолжительного терапевтического эффекта и длительной ремиссии болезни [11].

Что касается солидных опухолей, то ИФН I типа одобрены в лечении меланомы, саркомы Капоши, рака почки и нейроэндокринных опухолей. Однако их дозолимитирующая токсичность (гриппоподобный синдром, озноб, депрессия, лейкопения) ограничивает применение в клинической практике. С другой стороны, в исследовании Kilbridge половина больных II и III стадией меланомы, несмотря на токсичность, были готовы продолжать лечение высокими дозами ИФН для достижения максимального эффекта [12].

С 80-х годов XX века ИФН изучались в лечении рака молочной железы. Была оценена эффективность монотерапии, причем в различных синтетических формах, комбинации с эндокрино- (тамоксифен), химиотерапией (CMF, цисплатин) и другими цитокинами (ИЛ-2, ФНО). В целом, объективный ответ составил 0–55% с клинически значимой токсичностью [4].

Проведенные исследования при различных опухолях показали, что преимущество ИФН либо в профилактике, либо в поддерживающей терапии с целью сохранения достигнутого эффекта при небольшой опухолевой массе в организме. Таким образом реализуется не прямой, а иммуномодулирующий механизм действия цитокинов. Подобная стратегия подтверждается при меланоме, раке почке, раке яичников, раке молочной железы [4, 7].

Одной из стратегий применения ИФН явилась попытка снижения их токсичности путем создания новой формы препарата для повышения биодоступности и подавления иммуногенности. Это реализовалось в создании пегилированной формы, т.е. комбинации ИФН с полиэтиленгликолем. Недостатком подобного подхода было отсутствие значимой эффективности в клинике [4, 6, 11].

В дальнейшем были предприняты попытки замены интерферонотерапии на препараты – агонисты рецепторов ИФН (БЦЖ, липид А). Их введение способствовало повышенной продукции эндогенных ИФН. Данный подход был одобрен FDA в лечении некоторых солидных опухолей (рак мочевого пузыря, глиомы). Однако он не нашел широкого применения в связи с отсутствием доказанной эффективности [13].

Безусловно, главной стратегией повышения эффективности ИФН является поиск предиктивного биомаркера. На сегодняшний день, изучается роль ИФНР, STAT1 и STAT2 на поверхности опухолевых клеток. Кроме того, учитывая механизм действия интерферонов, изучаются комбинации биопрепаратов. Например, предполагая иммунологический механизм действия анти-Her2/neu препаратов (трастузумаб, лапатиниб) и принимая во внимание необходимость активации костимулирующих молекул, таких как ИФН I и II типа, для реализации противоопухолевого эффекта, проводятся клинические исследования комбинации ингибиторов ERBB2 и ИФН при раке молочной железы. Учитывая синергизм в механизме действия, изучаются комбинации с check-point ингибиторами и лучевой терапией [4, 10, 14].

Интерлейкины

ИЛ играют важную роль в регуляции иммунного ответа в организме. На сегодняшний день выделено огромное число белков подобного типа (ИЛ-1, 2, 3, 4, 7, 9, 15, 21 и др.). Одними из них являются ИЛ-1 (основной провоспалительный цитокин или лимфоцит-активирующий фактор) и ИЛ-2 или, так называемый, фактор роста Т-клеток [2, 5, 14].

ИЛ-1 впервые описан в 1972 году Gery и Waksman. Он продуцируется, в основном, макрофагами и влияет на все клетки иммунной системы (Т-лимфоциты, В-лимфоциты, NK-клетки, нейтрофилы), а также на клетки ЦНС (астроциты), фибробласты, кератиноциты, эндотелий сосудов, гладкомышечные клетки [15]. Подобный эффект связан с функцией ИЛ-1 – главный медиатор как острого воспаления при первом контакте с любым антигеном, так и гемопоэза. Выделяют 3 типа семейства ИЛ-1: ИЛ-1-α, ИЛ-1-β и ИЛ-1-рецептор. Первые два являются агонистами и приводят к стимуляции иммунного ответа, последний – антагонист, приводит к торможению активности миелоидных клеток. Учитывая функцию ИЛ-1, применение его в клинической практике ограничено вследствие узкого терапевтического окна в связи с высокой токсичностью из-за активации цитокинового каскада [15]. Реализация эффекта ИЛ-1 осуществляется через его рецепторы – ИЛ-1PI (передает сигнал через MAPK и NF-kB к ядру клетки) и ИЛ-1PII (является растворимым рецептором в плазме для связывания избыточного количества ИЛ-1) [16]. С точки зрения влияния на ЦНС, ИЛ-1 является эндогенным пирогеном, воздействуя

на центр терморегуляции в гипоталамусе через активацию простагландина Е2. Кроме того, центральный эффект реализуется за счет стимуляции секреции кортикотропина и адренокортикотропина. Эндокринологический эффект цитокина осуществляется, главным образом, посредством активации синтеза стероидов, подавления функции бета-клеток поджелудочной железы и секреции прогестерона, а также цитотоксическим действием на клетки щитовидной железы [17, 18]. К другим биологическим эффектам ИЛ-1 относятся вазодилатация за счет активации простагландинов и оксида азота, стимуляция синтеза прокоагулянтов и активация адгезионных молекул (CXCL1, VCAM-1, ICAM-1), подавление синтеза альбумина и, наоборот, стимуляция секреции белков «острой фазы». Кроме того, он стимулирует коллагеназу и индуцирует гиперкальциемию, блокирует функцию гладкомышечных клеток и кардиомиоцитов. Что касается иммунологической функции, то ИЛ-1 приводит к выраженной индукции синтеза всех провоспалительных цитокинов – ФНО, ИЛ-6, ИЛ-2, ГМ-КСФ, ИЛ-4, что проявляется в активации как клеточного, так и гуморального иммунного ответа [19].

Идея применения ИЛ-1 в клинике основывалась на прямом цитолитическом действии на опухолевые клетки, активации NK-клеток и туморoцидных лимфокинов. Впервые прямое цитотоксическое действие ИЛ-1 было описано Onozaki в 1985 году на клеточных линиях меланомы, которое впоследствии подтвердилось и на других моделях солидных опухолей. Активация NK-клеток достигается, главным образом, в комбинации с ИЛ-2, ФНО, ИФН-α и ИФН-γ [20]. В 1989 году была проведена I фаза клинических исследований для определения максимально переносимой дозы препарата. Исследователи MSKCC тестировали дозы от 0,002 до 0,1 мкг/кг в виде коротких в/в инфузий в течение 2-х дней. Основной дозолимитирующей токсичностью была гипотензия. В дальнейшем было проведено изучение эффективности ИЛ-1 у больных раком почки и меланомой. Объективный эффект составил 5–26%. [21]. В результате проведенных клинических исследований был сделан вывод о недостаточной клинической эффективности препарата и высокой токсичности.

В РФ разрешен к клиническому применению препарат беталейкин, основная функция которого сводится к стимуляции гемопоэза на фоне цитостатической терапии.

Учитывая механизм действия ИЛ-1 и его влияние на микроокружение в опухоли и ангиогенез, клиническое исследование данного цитокина было направлено на его блокаду. В экспериментальных исследованиях было продемонстрировано, что блокада ИЛ-1-β приводила к подавлению роста сосудов в опухоли, торможению инвазии опухолевых клеток и метастазирования вследствие снижения инфильтрации патологической ткани миелоидными клетками из-за подавления экспрессии провоспалительных генов Bv8, CCL2, CCL3. При этом подобный эффект не наблюдался в здоровых тканях. На сегодняшний день, антагонисты ИЛ-1 доступны в клинической практике. К ним относятся ИЛ-1Р-антагонист анакирна (Кинерет), который применяется в терапии ревматоидного артрита. Разрабатываются анти-ИЛ-1-β антитела, или «ловушки рецептора», клиническое изучение которых проходит этап I фазы у больных злокачественными опухолями [15].

ИЛ-2 продуцируется активированными Т-клетками (CD4+), что приводит к пролиферации цитотоксических Т-лимфоцитов и NK-клеток для формирования противоопухолевого клеточного иммунного ответа [22]. С другой стороны, ИЛ-2 стимулирует выработку опухолеспецифических антител В-лимфоцитами, обеспечивая гуморальный противоопухолевый иммунный ответ. Подобный эффект ИЛ-2 связан с высокой экспрессией рецептора ИЛ-2 на клетках-мишенях (ИЛ-2Р), который представлен 3 субъединицами: α (CD25), β (CD122), γ (CD132) [10]. Сигнал от рецептора поступает через JAK1, JAK3 и STAT3/5 киназы к ядру клетки, где и реализуется функция белка. Это может приводить к развитию, так называемого, «цитокинового взрыва» (cytokine storm), т.е. вторичному выбросу разных групп цитокинов мононуклеарами периферической крови вследствие их молекулярных изменений на фоне лечения с системным воздействием на все органы (подобно патогенетическому развитию септического шока) [19].

Кроме того интересно отметить тот факт, что ИЛ-2 способен поддерживать пролиферацию регулирующих клеток (Treg - CD25+CD4+) в периферической крови [19]. Эта особенность ИЛ-2 реализуется в:

– адаптивной терапии;

– развитии реакции «трансплантат против хозяина» во время аллогенной трансплантации костного мозга;

– изменении физиологии и функции Т-клеток (активация индуцированной клеточной гибели и предотвращение аутоиммунных заболеваний).

Описано повышение Treg у больных меланомой и раком почки на фоне терапии высокими дозами ИЛ-2, причем их уровень снижался при развитии эффекта на фоне лечения [23].

Необходимо отметить, что ИЛ-2 необходим для клональной экспансии Т-лимфоцитов только на поздних стадиях иммунных реакций. При этом, если он отсутствует, то дифференцировка Т-клеточного рецептора приводит к анергии. Антагонистом ИЛ-2 является растворимый ИЛ-2Р, концентрация которого регулируется по принципу обратной связи ИФН-γ [5].

В настоящее время синтетический ИЛ-2 (алдеслейкин, Пролейкин) одобрен к клиническому применению при раке почки (с 1992 года) и меланоме (с 1998 года). Первоначально идея терапии ИЛ-2 была основана на достаточно механистических взглядах

о взаимодействии цитокина с клеткой-эффектором (опухолевая или лимфоидная клетка) в результате чего развивался цитотоксический эффект. Эффективность высоких доз ИЛ-2 составляет 7–20% при всех нозологических формах [24]. При этом продолжительность эффекта наблюдается в течение 39–148 месяцев, что определяется формированием пула Т-клеток памяти [20]. ИЛ-2 применялся в дозах 50 млн ЕД каждые 8 часов, создавая концентрацию в плазме крови, позволяющую влиять как на высокоаффинные рецепторы ИЛ-2, так и на рецепторы с низкой и промежуточной чувствительностью. В результате наблюдался массивный выброс провоспалительных цитокинов (ИФН-γ, ИЛ-6, ФНО, ГМ-КСФ), приводящий к реализации противоопухолевого эффекта и токсичности. При этом прогрессирование болезни и плохой прогноз коррелировал с низкой концентрацией ИЛ-2 или высокой концентрацией растворимого ИЛ-2Р [10]. Особенностями препарата были его короткое время полужизни и, в этой связи, низкая биодоступность, а также двойной противоречивый механизм действия, а именно стимуляция как эффекторных противоопухолевых цитотоксических лимфоцитов, так и фракции CD25+Foxp3+Treg, которые подавляют иммунный ответ. Поэтому были попытки применения данного препарата в ультранизких дозах у больных после трансплантации костного мозга. Обоснованием послужила чувствительность определенного гетеротримерного компонента ИЛ-2Р к низким дозам препарата и, в этой связи, селективная активация CD56+CD3-CD16-NK-клеток, а также низкая токсичность. Однако в клинической практике подобные теоретические обоснования не подтвердились в результате также, по-видимому, активации Treg [19].

Не вызывает сомнений тот факт, что для повышения эффективности терапии в качестве новой стратегии необходим поиск определенных предиктивных биомаркеров. В этой связи интересно отметить, что при опухоли почки наибольший эффект регистрируется при светлоклеточном раке с высокой экспрессией карбоангидразы-IX по сравнению с другими гистологическими формами и низкой экспрессией фермента [10]. Впоследствии концепции терапии ИЛ-2 пересматривались, во-первых, с точки зрения применения его как кофактора, учитывая механизм действия, в комбинации с другими препаратами (цитокинами, цитостатиками, ингибиторами тирозинкиназ, антителами, вакцинами) [19]. Во-вторых, в качестве активной части комбинированного препарата, которая ковалентно связана либо со средством доставки (полиэтиленгликоль) к эффектору, либо со стабилизирующей молекулой (альбумин), либо с токсином (дифтерийный токсин) [19]. В-третьих, в качестве создания новой синтетической молекулы ИЛ-2 с измененной аминокислотной последовательностью для повышения аффинности к ИЛ-2Р на NK-клетках или удаленным фрагментом, отвечающим за проницаемость сосудов, с целью снижения токсичности [20]. Например, клинические исследования комбинации ИЛ-2 и сорафениба при лечении диссеминированного рака почки демонстрируют достаточно выраженный противоопухолевый эффект, который сопровождается развитием клинически значимой токсичности [3]. При меланоме, где определение Т-клеточного рецептора может быть ключом к созданию антигенспецифической пептидной вакцины, важным фактом является лимфодеплеция, которая достигается комбинацией с ИЛ-2. Результаты клинических исследований демонстрируют преимущество комбинации ИЛ-2 и пептидной вакцины на основе gp100 по сравнению с монотерапией. Объективный ответ опухоли составил 16% и 6%, соответственно [16, 19]. При кожных Т-клеточных лимфомах (грибовидный микоз) денилейкин входит в современные схемы лечения с ожидаемой эффективностью до 30-40%. С другой стороны, достаточно популярным было направление химиоиммунотерапии (комбинация цитокинов, ИЛ-2 в частности, с химиопрепаратами). Однако проведенные к настоящему времени исследования указывают на отсутствие значимых положительных результатов [19].

Что касается эффективности ИЛ-2 при других заболеваниях, то наиболее впечатляющие результаты были получены в отдельных исследованиях при лимфопролиферативных заболеваниях после прогрессирования на фоне аутологичной трансплантации стволовых клеток. Однако, к сожалению, подобные эффекты не были подтверждены в рандомизированных клинических исследованиях [25].

Фактор некроза опухолей

Впервые в литературе в 1975 году Carswell с соавт. опубликовал статью, описывающую геморрагический некроз в опухоли за счет действия эндотоксина плазмы крови, выделяемого клетками организма. С этого времени началась научная история изучения ФНО. Спустя 10 лет была расшифрована его генетическая последовательность. А в 90-х годах было открыто целое семейство цитокинов этого типа, обладающее разным механизмом действия и влияющее на пролиферацию клеток и органогенез [26].

Основной клеткой, продуцирующей ФНО, являются макрофаги (МФ). Это фактически первые клетки, которые находятся в патологическом очаге и продуцируют провоспалительные цитокины. В этой связи ФНО является цитокином «первого звена», т.е. выделяется при первом контакте с антигеном для активации нейтрофилов и моноцитов. Также он стимулирует эндотелиальные клетки с точки зрения повышенной экспрессии адгезионных молекул и синтеза факторов коагуляции. Кроме того он влияет на сократительную функцию миоцитов и проницаемость сосудов. [5]. Учитывая механизм действия, клиническая картина

эффекта ФНО напоминает септический шок. В этой связи, терапевтической индекс этого цитокина в качестве препарата достаточно невелик. На сегодняшний день выделяют 2 типа ФНО-α и β (или лимфотоксин). Реализация их эффекта осуществляется за счет воздействия на рецепторы – ФНОР1и ФНОР2 (или CD120a и CD120b, соответственно), ФНОР1 определяется практически на всех клетках в организме. ФНОР2 присутствует, в основном, на гемопоэтических клетках. Рецепторы подобного типа активируют цепь внутриклеточных сигналов за счет фосфорилирования TRADD, FADD, TRAF2 сигнальных путей. Это приводит к стимуляции каспазы8, JNK, MAPK и NFkB белков, которые вызывают апоптоз, воспаление и пролиферацию клеток [27–29].

В преклинических исследованиях было показано, что ФНО вызывает некроз экспериментальных опухолей. Для наибольшей эффективности цитокин вводили местно несколько раз через определенные промежутки времени. Основной недостаток этой модели был в репопуляции клеток по периферии опухолевого узла. На модели мышиной саркомы Meth A был показан системный эффект ФНО. В подкожных трансплантируемых опухолях наблюдался геморрагический некроз при внутривенном введении цитокина. При этом все мыши погибли в связи с развитием септического шока [27].

В клинической практике начал применяться рекомбинантный ФНО. Из 219 больных, которым внутривенно вводили данный препарат, только у 2 был зарегистрирован объективный ответ опухоли на лечение. При этом высокие дозы сопровождались дозолимитирующей токсичностью (гипотензия, отек легких), а более низкие – 75–100 мг/м2/сутки, переносились неплохо, токсичность была обратима. Однако не было зарегистрировано ни одного клинического эффекта [27]. Для того чтобы нивелировать системный токсический эффект ФНО, идея применения цитокина в клинической практике заключалась в региональной перфузии и/или инфузии либо конечности, либо органа. Другим направлением было снижение дозы препарата в комбинации с цитостатиками (мелфалан, доксорубицин) при их региональном введении, учитывая антиангиогенный механизм действия цитокина, увеличение проницаемости сосудов и, тем самым, повышение концентрации химиопрепарата в опухоли. Родоначальником этого подхода были хирурги A. Eggermont и F. Lejeune. Из 217 больных саркомой объективный ответ составил 75%, а сохранить конечность удалось у 87%. Основным недостатком такого подхода было отсутствие влияния на отдаленные метастазы [26].

Для повышения эффективности терапии ФНО были изучены ряд комбинаций с вакцинами при определенных молекулярно-генетических нарушениях, например, при мутации в гене MYD88. В преклинических моделях наблюдалось значительное торможение роста саркомы у мышей. Другим подходом повышения эффективности было создание комбинированной молекулы – низкие дозы ФНО в сочетании с элементом доставки к опухоли, например, аминопетидаза N (CD113), эффективность которой исследуется в III фазе у больных диссеминированным раком поджелудочной железы [27]. Интересным подходом терапии ФНО является способ доставки цитокина в опухоль при помощи опухолевой клетки. Циркулирующие клетки сепарируются из крови, нагружаются лентивирусом, содержащим вектор ФНО, и вводятся обратно в кровоток. В преклинических моделях наблюдается практически полное торможение опухолевого роста (меланома B16, карцинома Льюиса, аденокарцинома рака молочной железы) [30].

С другой стороны, представляется интересным тот факт, что ФНО может стимулировать опухолевый рост. В 1987 году Spriggs продемонстрировал активирующее влияние этого цитокина на клетки рака молочной железы. Кроме того, было обнаружено, что больные с высоким уровнем ФНО в плазме имеют плохой прогноз с точки зрения продолжительности жизни. Попытки объяснения данного факта сводились к проангиогенной активности низких доз ФНО за счет стимуляции VEGF и гиперпроницаемости сосудов. Кроме того этот цитокин является основным медиатором в микроокружении опухоли. Он стимулирует выработку стромального фактора (SDF1), лиганда хемокинов (CCL2), ИЛ-6 и фактора, подавляющего МФ (MIF). Это приводит к дифференцировке миелоидных клеток-предшественников в эндотелиоциты [27]. В работах Leibovich (1989) было показано, что внутрибрюшинное введение ФНО мышам с трансплантированной опухолью яичников приводит к формированию канцероматоза и стимулирует метастазирование. Объяснением этому факту послужили также данные лаборатории Karin M., в которой выявили способность некоторых опухолевых клеток выделять версикан (versican), внеклеточный матриксный протогликан, который активирует МФ через стимуляцию Toll-подобных рецепторов (TLR2 и TLR6) и способствует выбросу ИЛ-6 и ФНО [2, 25]. Другим доказательством туморогенного эффекта ФНО является небольшое число индуцированных опухолей у нокаутных, «TNF-», мышей [27]. Интересно отметить, что ФНО могут продуцировать как клетки микроокружения, так и непосредственно опухолевые клетки за счет повышения активности ФНО мРНК. Например, при раке почки VHL мутация приводит к активации секреции ФНО. H. pylori за счет Tipa генов и RAS стимулирует образование ФНО при раке желудка [27].

Таким образом, предполагая стимулирующее влияние ФНО на рост опухоли, появились терапевтические стратегии, направленные на подавление функции этого цитокина. Были созданы моноклональные антитела против ФНО, эффективность которых была изучена в I и II фазах клинических исследований. При этом

был отмечен не только прямой антиФНО эффект, но и опосредованный через стимуляцию Treg и увеличение продукции ИЛ-17. Так, инфликсимаб, антиФНО-АТ, приводил к стабилизации опухоли у 7 из 41 больного распространенным раком. Наибольшая эффективность была отмечена у больных раком почки – более 50% больных наблюдалась стабилизация опухоли и у 3 из 39 был достигнут частичный регресс. У больных раком яичников этанерцепт (антиФНО-АТ) приводил к стабилизации у 6 из 30 больных [26, 28, 31].

Колониестимулирующие факторы

КСФ – особый вид цитокинов, участвующих в регуляции пролиферации и дифференцировки клеток гемопоэза. Гранулоцитарно-макрофагальный КСФ (ГМ-КСФ) и гранулоцитарный КСФ (Г-КСФ) участвуют в противоопухолевом иммунном ответе вследствие стимуляции дифференцировки клеток-предшественников костного мозга в гранулоциты, МФ, Т-клетки, NK-клетки, ДК. История их изучения насчитывает более 65 лет, когда впервые в 1950 г. в лаборатории D. Metcalf был открыт и охарактеризован КСФ [32].

КСФ – это гликопротеины, которые продуцируются клетками иммунной системы, фибробластами и эндотелиоцитами. Их функция реализуется через рецепторы КСФ, состоящих из нескольких субъединиц (α и β) и располагающихся на многих клетках в организме, в т.ч. и на опухолевых. Интересно отметить, что мутация в гене рецептора КСФ приводит к развитию врожденной нейтропении. Через цепь тирозинкиназных каскадов, включающих MAPK, JAK и STAT5, сигнал проходит к ядру клетки, вызывая пролиферацию и дифференцировку клеток [33].

Помимо стимуляции продукции, пролиферации, мобилизации и хемотаксиса гранулоцитов, КСФ участвуют в росте и миграции эндотелиальных клеток, снижают захват норэпинефрина, повышают активность остеокластов и блокируют функцию остеобластов [33].

Они одобрены к клиническому применению в лечении фебрильной нейтропении на фоне химиотерапии и лучевой терапии, однако, учитывая их функцию, обладают иммунотерапевтическим действием, а также стимулирующим влиянием на опухолевый рост [32].

Г-КСФ снижает продолжительность, степень нейтропении и частоту развития фебрильной нейтропении (ФН). Кроме того КСФ влияют на длительность госпитализации больных (менее 10 дней) и скорость восстановления гранулоцитов (на 1–2 дня быстрее). При этом КСФ не влияют на риск смерти в комбинации с антибактериальной терапией по сравнению только с терапией антибиотиками. Они входят в стандарт профилактики гематологических осложнений в Европе и Америке у больных с высоким риском (т.е. более 20%) развития ФН и в качестве поддерживающей терапии при трансплантации костного мозга. На сегодняшний день в клинической практике используются препараты короткого действия, требующие ежедневного введения (филграстим, ленограстим), и пролонгированные формы (пегфилграстим) [13, 19].

Предполагая противоопухолевую активность, КСФ изучались во многих клинических исследованиях. ГМ-КСФ 125 мкг/м2 каждые 14 дней в течение года применялся в адъювантном лечении больных меланомой III стадии. Пятилетняя безрецидивная выживаемость составила 67%, что сопоставимо с результатами терапии ИФН. При этом общая выживаемость не отличалась от группы, получающей плацебо (69,6 и 62,4 мес., p=0,78). В нескольких исследованиях использовалось внутриопухолевое введение КСФ (ГМ-КСФ 400 мкг/сут в течение 5 дней). Из 13 больных у 1 зарегистрирован частичный регресс, а у 8 – стабилизация процесса [33].

С целью повышения эффективности лечения проводились попытки комбинации КСФ с химиотерапией. Это были небольшие, в основном одноцентровые исследования, с общей эффективностью от 0 до 40% в конечном счете за счет эффекта цитостатиков [33].

Иммунотерапевтическая роль КСФ изучена в комбинации с другими биопрепаратами. Во-первых, изучалось сочетание КСФ и вакцины, как при одновременном назначении, так и при введении КСФ в место инъекции вакцины или внутривенно. Дозы КСФ, как правило, при таком подходе значительно меньше стандартных (250 мкг/м2/сут в течение 21 дня). В результате эффективность мультипептидной вакцины, включая gp100, и КСФ составила в среднем 27% (у 4 из 15 больных). В некоторых работах был обнаружен негативный результат комбинации. Это объясняется разнонаправленным механизмом действия КСФ: стимуляция ДК и индукция миелоидных клеток-супрессоров [32]. Для повышения эффективности подобного подхода комбинацию КСФ и вакцины сочетали с ИФН. Однако значимых положительных результатов не получили. Во-вторых, другим подходом реализации иммунного эффекта КСФ было повышение концентрации цитокина в опухолевом микроокружении за счет стимуляции клеток-продуцентов. К таким агентам относятся онколитические вирусы или векторы/плазмиды, кодирующие КСФ. Наиболее изучен из них вирус простого герпеса 1. Аттенуированный HSV-1 за счет делеции генов ICP34.5 и ICP47, нагруженный вектором, кодирующим КСФ (T-VEC), вводился в организм и селективно реплицировался в злокачественных клетках, вызывая противоопухолевый иммунный ответ и торможение роста. В клинических исследованиях эффективность такого подхода составила 26%. В-третьих, были проведены попытки комбинации КСФ с check-point ингибитора-

ми. ГМ-КСФ демонстрирует синергизм в комбинации с ипилимумабом. В исследовании E1608 сравнивалась эффективность КСФ 250 мкг/сутки с 1 по 14 день в комбинации с ипилимумабом и монотерапии CTL4 – ингибитора. В исследование было включено 245 больных меланомой и в группе комбинированной терапии наблюдалось увеличение общей выживаемости [32, 33, 36].

Стимуляция опухолевого роста на фоне введения КСФ была продемонстрирована в работах Shaked с соавт. Они обнаружили, что Г-КСФ и ГМ-КСФ на моделях меланомы и рака легкого способствуют мобилизации эндотелиальных клеток-предшественников и вызывают прогрессирование опухоли. Подобный эффект поддерживается избыточной секрецией Gr1+CD11b+фактора-супрессора миелоидных клеток и активацией VEGF. При этом интересно отметить, что многие солидные опухоли по принципу аутокринной секреции выделяют КСФ. К ним относятся рак легкого, глиома, рак мочевого пузыря, колоректальный рак и меланома. В этой связи предпринимались попытки подавить функцию КСФ в опухолевом микроокружении путем использования различных доз цитокина по принципу обратной связи, ДНК вакцин КСФ и онколитических вирусов. Результаты такого подхода трудно анализировать, учитывая лищь единичные наблюдения [32; 36].

Заключение

Таким образом, цитокины играют ключевую роль как в формировании противопухолевого иммунного ответа, так и в патогенезе злокачественных опухолей. Их функции и клетки-эффекторы чрезвычайно разнообразны и, в большинстве своем, часто разнонаправлены. Кроме того, проведенные теоретические, экспериментальные и клинические исследования подчеркивают формирование, так называемой, цитокиновой сети или «коктейля» в опухолевом микрокружении. В этой связи, становится очевидным, что влияние лишь на один компонент подобной системы не приведет к значимым клиническим результатам. Поэтому, безусловно, необходим поиск предиктивного биомаркера и создание оптимальной терапевтической комбинации цитокинов с учетом молекулярно-генетических особенностей опухоли.

Список литературы

1. *Su Z., Yang Z., Xie L., DeWitt J. P., Chen Y.* Cancer therapy in the necroptosis era // Cell Death Differ. – 2016. – Vol. 23, No. 5 – P. 748–756.

2. *Vacchelli E., Aranda F., Bloy N., Buqué A., Cremer I., Eggermont A., Fridman W.H., Fucikova J., Galon J., Spisek R., Zitvogel L., Kroemer G. and Galluzzi L.* Trial Watch-Immunostimulation with cytokines in cancer therapy // Oncoimmunology. – 2016. – Vol. 5, No. 2 – P. e1115942–43.

3. *Buchbinder E.I., McDermott D.F.* Interferon, interleukin-2, and other cytokines // Hematology/oncology Clinics of North America. – 2014. – Vol. 28, No. 3. – P. 571–583.

4. *Parker B.S., Rautela J., Hertzog P.J.* Antitumour actions of interferons: implications for cancer therapy // Nat Rev Cancer. – 2016. – Vol. 16, No. 3. – P. 131–144.

5. *Lippitz B.E.* Cytokine patterns in patients with cancer: a systematic review // The lancet oncology. – 2013. – Vol. 14, No. 6. – P. e218–e228.

6. *Jonasch E., Haluska F.G.* Interferon in oncological practice: review of interferon biology, clinical applications, and toxicities // Oncologist. – 2001. – Vol. 6, No. 1. – P. 34–55.

7. *Ortiz A., Fuchs S.Y.* Anti-metastatic functions of type 1 interferons: Foundation for the adjuvant therapy of cancer // Cytokine. – 2016. – Vol. 1, No. 10. – P. s1043–44.

8. *Joshi S., Kaur S., Redig A.J. et al.* Type I interferon (IFN)-dependent activation of Mnk1 and its role in the generation of growth inhibitory responses // Proceedings of the National Academy of Sciences USA. – 2009. – Vol. 106, No. 29. – P. 12097–12102.

9. *Sutlu T., Alici E.* Natural killer cell-based immunotherapy in cancer: current insights and future prospects // Journal of Internal Medicine. – 2009. – Vol. 266, No. 2. – P. 154–181.

10. *Margolin K.* Cytokine therapy in cancer // Expert opinion on biological therapy. – 2008. – Vol. 8, No. 10. – P. 1495–1505.

11. *Green D.S., Nunes A.T., Annunziata C.M. and Zoon K.C.* Monocyte and interferon based therapy for the treatment of ovarian cancer // Cytokine Growth Factor Rev. – 2016. – Vol. 1, No. 12. – P. S006–012.

12. *Buoncervello M., Romagnoli G., Buccarelli M., Fragale A., Toschi E., Parlato S., Lucchetti D., Macchia D., Spada M., Canini I., Sanchez M., Falchi M., Musella M., Biffoni M., Belardelli F., Capone I., Sgambato A., Ricci-Vitiani L., Gabriele L.* IFN-α potentiates the direct and immune-mediated antitumor effects of epigenetic drugs on both metastatic and stem cells of colorectal cancer // Oncotarget. – 2016. – Vol. 7, No. 19. – P. 27108–18.

13. *Yin H., Chen N., Guo R., Wang H., Li W., Wang G., Cui J., Jin H., Hu J.F.* Antitumor potential of a synthetic interferon-alpha/PLGF-2 positive charge peptide hybrid molecule in pancreatic cancer cells // Sci Rep. – 2015. – Vol. 5, No. 5. – P. 16975–76.

14. *Kapoor A.K., Hotte S.J.* Current status of cytokine therapy in management of patients with metastatic renal cell carcinoma // Can Urol Assoc J. – 2007. – Vol. 1, No. 2. – P. S28–33.

15. *Voronov E., Carmi Y., Apte R.N.* The role IL-1 in tumor-mediated angiogenesis // Front Physiol. – 2014. – Vol. 5, No. 5. – P. 114–115.

16. *Narayanan K.B., Park H.H.* Toll/interleukin-1 receptor (TIR) domain-mediated cellular signaling pathways // Apoptosis. – Vol. 20, No. 2. – P. 196-209.

17. *Dinarello C.A.* Biologic basis for interleukin-1 in disease // Blood. –1996. – Vol. 87, No. 6. – P. 2095–2147.

18. *Platanias L.C., Vogelzang N.J.* Interleukin-1: biology, pathophysiology, and clinical prospects // The American journal of medicine. – 1990. – Vol. 89, No. 5. – P. 621–629.

19. *Waldmann T.A.* The shared and contrasting roles of IL2 and IL15 in the life and death of normal and neoplastic lymphocytes: implications for cancer therapy // Cancer Immunol Res. – 2015. – Vol. 3, No. 3. – P. 219–27.

20. *Skrombolas D., Frelinger J.G.* Challenges and developing solutions for increasing the benefits of IL-2 treatment in tumor therapy // Expert Rev Clin Immunol. -2014. – Vol. 10, No. 2. – P. 207–17.

21. *Veltri S., Smith J.* Interleukin 1 Trials in Cancer Patients: A Review of the Toxicity, Antitumor and Hematopoietic Effects // Oncologist. – 1999. – Vol. 1, No. 2. – P. 199–206.

22. *Li Y., Liu S., Margolin K. et al.* Summary of the primer on tumor immunology and the biological therapy of cancer // Journal of Translational Medicine. – 2009. – Vol. 7, No. 3. – P. 11–16.

23. *Cesana G.C., De Raffele et al.* Characterization of CD4+CD25+ regulatory T cells in patients treated with high-dose Interleukin-2 for metastatic melanoma or renal carcinoma // J Clin Oncol. – 2006. – Vol. 24, No. 4. – P. 1169–77.

24. *Rosenberg S.* Interleulin-2 and the development of immunotherapy for the treatment of patients with cancer // Cancer J Sci Am. – 2000. – suppl. 1. –P. S2–S7.

25. *Thompson J.A., Fisher R.I., Leblanc M. et al.* Total body irradiation, etoposide, cyclophosphamide and autologous peripheral blood stem cell transplantation followed by randomization to therapy with interleukin-2 versus observation for patients with non-Hodgkin's lymphoma: results of a phase III randomized trial by the Southwest Oncology Group (SWOG 9438) // Blood. – 2008. – Vol. 111, No. 12. – P. 4048–54.

26. *Comen E., Wojnarowicz P., Seshan V.E., Shah R., Coker C., Norton L., Benezra R.* TNF is a key cytokine mediating neutrophil cytotoxic activity in breast cancer patients // NPJ Breast Cancer. – 2016. – Vol. 2, No. 2. – P. 16009–16.

27. *Balkwill F.* Tumour necrosis factor and cancer // Nature Reviews Cancer. – 2009. – Vol. 9, No. 5. – P. 361–371.

28. *Burton E.R., Libutti S.K.* Targeting TNF-α for cancer therapy // Journal of biology. – 2009. – Vol. 8, No. 1. – P. 1–10.

29. *Van Horssen R., Ten Hagen T.L., Eggermont A.M.* TNF-alpha in cancer treatment: molecular insights, antitumor effects, and clinical utility // Oncologist/ – 2006. – Vol. 11, No. 4. – P. 397–408.

30. *Dondossola E., Dobroff A.S., Marchiò S., Cardó-Vila M., Hosoya H., Libutti S.K., Corti A., Sidman R.L., Arap W., Pasqualini R.* Self-targeting of TNF-releasing cancer cells in preclinical models of primary and metastatic tumors // Proc Natl Acad Sci USA. – 2016. – Vol. 113, No. 4. – P. 2223–8.

31. *Tse B.W., Scott K.F., Russell P.J.* Paradoxical roles of tumour necrosis factor-alpha in prostate cancer biology // Prostate Cancer. – 2012. – Vol. 12, No. 12. – P. 965–66.

32. *Alexander W.S.* In vivo at last: Demonstrating the biological credentials and clinical potential of GM-CSF // Exp Hematol. – 2016. – Vol.1, No. 2. – P. 1–12.

33. *Cetean S., Căinap C., Constantin A.M., Căinap S., Gherman A., Oprean L., Hangan A., Oprean R.* The importance of the granulocyte-colony stimulating factor in oncology // Clujul Med. – 2015. – Vol. 88, No. 4 – P. 468–72.

34. *Aliper A.M., Frieden-Korovkina V.P., Buzdin A., Roumiantsev S.A., Zhavoronkov A.A.* Role for G-CSF and GM-CSF in nonmyeloid cancers // Cancer Med. – 2014. – Vol. 3, No. 4. – P. 737–46.

35. *Mhaskar R., Clark O.A., Lyman G., Engel Ayer Botrel T., Morganti Paladini L., Djulbegovic B.* Colony-stimulating factors for chemotherapy-induced febrile neutropenia // Cochrane Database Syst Rev. – 2014. – Vol. 10, No. 3. – P. 2–36.

36. *Kaufman H.L., Ruby C.E., Hughes T., Slingluff C.L.* Current status of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in the immunotherapy of melanoma // J Immunother Cancer. – 2014. – Vol. 2, No. 11. – P. 1–14.

References

1. *Su Z., Yang Z., Xie L., DeWitt J. P., Chen Y.* Cancer therapy in the necroptosis era // Cell Death Differ. – 2016 May;23(5):748-56. doi: 10.1038/cdd.2016.8. Epub 2016 Feb 26. PMID: 26915291.

2. *Vacchelli E., Aranda F., Bloy N., Buqué A., Cremer I., Eggermont A., Fridman W.H., Fucikova J., Galon J., Spisek R., Zitvogel L., Kroemer G., Galluzzi L.* Trial Watch-Immunostimulation with cytokines in cancer therapy // Oncoimmunology. – 2015 Dec 8;5(2):e1115942. eCollection 2016. PMID: 27057468.

3. *Buchbinder E.I., McDermott D.F.* Interferon, interleukin-2, and other cytokines // Hematology/oncology Clinics of North America. – 2014 Jun;28(3):571-83. doi: 10.1016/j.hoc.2014.02.001. Epub 2014 Apr 3. PMID: 24880948.

4. *Parker B.S., Rautela J., Hertzog P.J.* Antitumour actions of interferons: implications for cancer therapy // Nat Rev Cancer. – 2016 Feb 25;16(3):131-44. doi: 10.1038/nrc.2016.14. PMID: 26911188.

5. *Lippitz B.E.* Cytokine patterns in patients with cancer: a systematic review // The lancet oncology. – 2013 May;14(6):e218-28. doi: 10.1016/S1470-2045(12)70582-X. PMID: 23639322.

6. *Jonasch E., Haluska F.G.* Interferon in oncological practice: review of interferon biology, clinical applications, and toxicities // Oncologist. – 2001;6(1):34-55. PMID: 11161227.

7. *Ortiz A. and Fuchs S.Y.* Anti-metastatic functions of type 1 interferons: Foundation for the adjuvant therapy of cancer // Cytokine. – 2016 Jan 25. pii: S1043-4666(16)30010-2. doi: 10.1016/j.cyto.2016.01.010. [Epub ahead of print]. PMID: 26822709.

8. *Joshi S., Kaur S., Redig A.J. et al.* Type I interferon (IFN)-dependent activation of Mnk1 and its role in the generation of growth inhibitory responses // Proceedings of the National Academy of Sciences USA. – 2009 Jul 21;106(29):12097-102. doi: 10.1073/pnas.0900562106. Epub 2009 Jul 2. PMID: 19574459.

9. *Sutlu T., Alici E.* Natural killer cell-based immunotherapy in cancer: current insights and future prospects // Journal of Internal Medicine. – 2009 Aug;266(2):154-81. doi: 10.1111/j.1365-2796.2009.02121.x. PMID: 19614820.

10. *Margolin K.* Cytokine therapy in cancer // Expert opinion on biological therapy. – 2008 Oct;8(10):1495-505. doi: 10.1517/14712598.8.10.1495. PMID: 18774918.

11. *Green D.S., Nunes A.T., Annunziata C.M., Zoon K.C.* Monocyte and interferon based therapy for the treatment of ovarian cancer // Cytokine Growth Factor Rev. 2016 Mar 15. pii: S1359-6101(16)30030-2. doi: 10.1016/j.cytogfr.2016.02.006. [Epub ahead of print]. PMID: 27026228.

12. *Buoncervello M., Romagnoli G., Buccarelli M., Fragale A., Toschi E., Parlato S., Lucchetti D., Macchia D., Spada M., Canini I., Sanchez M., Falchi M., Musella M., Biffoni M., Belardelli F., Capone I., Sgambato A., Ricci-Vitiani L., Gabriele L.* IFN-α potentiates the direct and immune-mediated antitumor effects of epigenetic drugs on both metastatic and stem cells of colorectal cancer // Oncotarget. 2016;7(19):27108-18.

13. *Yin H., Chen N., Guo R., Wang H., Li W., Wang G., Cui J., Jin H., Hu J.F.* Antitumor potential of a synthetic interferon-alpha/PLGF-2 positive charge peptide hybrid molecule in pancreatic cancer cells // Sci Rep. 2015; 5(5):16975-76.

14. *Kapoor A.K., Hotte S.J.* Current status of cytokine therapy in management of patients with metastatic renal cell carcinoma // Can Urol Assoc J. 2007 Jun;1(2 Suppl):S28-33. PMID: 18542782.

15. *Voronov E., Carmi Y., Apte R.N.* The role IL-1 in tumor-mediated angiogenesis // Front Physiol. 2014 Mar 28;5:114. doi: 10.3389/fphys.2014.00114. eCollection 2014. PMID: 24734023.

16. *Narayanan K.B., Park H.H.* Toll/interleukin-1 receptor (TIR) domain-mediated cellular signaling pathways // Apoptosis. 2015 Feb;20(2):196-209. doi: 10.1007/s10495-014-1073-1. PMID: 25563856.

17. *Dinarello C.A.* Biologic basis for interleukin-1 in disease // Blood. 1996 Mar 15;87(6):2095-147. PMID: 8630372.

18. *Platanias L.C., Vogelzang N.J.* Interleukin-1: biology, pathophysiology, and clinical prospects // The American journal of medicine. 1990 Nov;89(5):621-9. PMID: 2239982.

19. *Waldmann T.A.* The shared and contrasting roles of IL2 and IL15 in the life and death of normal and neoplastic lymphocytes: implications for cancer therapy // Cancer Immunol Res. 2015 Mar;3(3):219-27. doi: 10.1158/2326-6066.CIR-15-0009. PMID: 25736261.

20. *Skrombolas D., Frelinger J.G.* Challenges and developing solutions for increasing the benefits of IL-2 treatment in tumor therapy // Expert Rev Clin Immunol. 2014 Feb;10(2):207-17. doi: 10.1586/1744666X.2014.875856. PMID: 24410537.

21. *Veltri S., Smith J.* Interleukin 1 Trials in Cancer Patients: A Review of the Toxicity, Antitumor and Hematopoietic Effects // Oncologist. 1999;1(2):199-206.

22. *Li Y., Liu S., Margolin K. et al.* Summary of the primer on tumor immunology and the biological therapy of cancer // Journal of Translational Medicine. 2009 Jan 28;7:11. doi: 10.1186/1479-5876-7-11. PMID: 19175928.

23. *Cesana G.C., De Raffele et al.* Characterization of CD4+CD25+ regulatory T cells in patients treated with high-dose Interleukin-2 for metastatic melanoma or renal carcinoma // J Clin Oncol. 2006;24(4):1169-77.

24. *Rosenberg S.* Interleulin-2 and the development of immunotherapy for the treatment of patients with cancer // Cancer J Sci Am. 2000;(suppl. 1):S2–S7.

25. *Thompson J.A., Fisher R.I., Leblanc M. et al.* Total body irradiation, etoposide, cyclophosphamide and autologous peripheral blood stem cell transplantation followed by randomization to therapy with interleukin-2 versus observation for patients with non-Hodgkin's lymphoma: results of a phase III randomized trial by the Southwest Oncology Group (SWOG 9438) // Blood. 2008;111(12):4048-54.

26. *Comen E., Wojnarowicz P., Seshan V.E., Shah R., Coker C., Norton L., Benezra R.* TNF is a key cytokine mediating neutrophil cytotoxic activity in breast cancer patients // NPJ Breast Cancer. – 2016;2(2):16009-16.

27. *Balkwill F.* Tumour necrosis factor and cancer // Nature Reviews Cancer. 2009;9(5):361-71.

28. *Burton E.R., Libutti S.K.* Targeting TNF-α for cancer therapy // Journal of biology. 2009 Oct 23;8(9):85. doi: 10.1186/jbiol189. PMID: 19863762.

29. *Van Horssen R., Ten Hagen T.L., Eggermont A.M.* TNF-alpha in cancer treatment: molecular insights, antitumor effects, and clinical utility // Oncologist/ 2006 Apr;11(4):397-408. PMID: 16614236.

30. *Dondossola E., Dobroff A.S., Marchiò S., Cardó-Vila M., Hosoya H., Libutti S.K., Corti A., Sidman R.L., Arap W., Pasqualini R.* Self-targeting of TNF-releasing cancer cells in preclinical models of primary and metastatic tumors // Proc Natl Acad Sci USA. 2016 Feb 23;113(8):2223-8. doi: 10.1073/pnas.1525697113. Epub 2016 Feb 8. PMID: 26858439.

31. *Tse B.W., Scott K.F., Russell P.J.* Paradoxical roles of tumour necrosis factor-alpha in prostate cancer biology // Prostate Cancer. 2012;2012:128965. doi: 10.1155/2012/128965. Epub 2012 Dec 27. PMID: 23326670.

32. *Alexander W.S.* In vivo at last: Demonstrating the biological credentials and clinical potential of GM-CSF // Exp Hematol. 2016 Feb 1. pii: S0301-472X(16)00035-7. doi: 10.1016/j.exphem.2016.01.006. [Epub ahead of print]. PMID: 26835837.

33. *Cetean S., Căinap C., Constantin A.M., Căinap S., Gherman A., Oprean L., Hangan A., Oprean R.* The importance of the granulocyte-colony stimulating factor in oncology // Clujul Med. 2015;88(4): 468–72.

34. *Aliper A.M., Frieden-Korovkina V.P., Buzdin A., Roumiantsev S.A., Zhavoronkov A.A.* Role for G-CSF and GM-CSF in nonmyeloid cancers // Cancer Med. 2014 Aug;3(4):737-46. doi: 10.1002/cam4.239. Epub 2014 Apr 2. PMID: 24692240.

35. *Mhaskar R., Clark O.A., Lyman G., Engel Ayer Botrel T., Morganti Paladini L., Djulbegovic B.* Colony-stimulating factors for chemotherapy-induced febrile neutropenia // Cochrane Database Syst Rev. 2014 Oct 30;10:CD003039. doi: 10.1002/14651858.CD003039.pub2. PMID: 25356786.

36. *Kaufman H.L., Ruby C.E., Hughes T., Slingluff C.L.* Current status of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in the immunotherapy of melanoma // J Immunother Cancer. 2014 May 13;2:11. doi: 10.1186/2051-1426-2-11. eCollection 2014. PMID: 24971166.

© Г.Ю. Харкевич, К.В. Орлова, 2016
УДК 612.017:612.064
ББК 55.621.1-589

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения РФ, Москва

ИММУНО-ОПОСРЕДОВАННЫЕ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЯВЛЕНИЯ ИНГИБИТОРОВ БЛОКАТОРОВ ИММУННОГО ОТВЕТА

Г.Ю. Харкевич, К.В. Орлова

IMMUNO-RELATED ADVERSE EVENTS OF CHECKPOINT INHIBITORS

Г.Ю. Харкевич
Кандидат медицинских наук,
ведущий научный сотрудник хирургического отделения № 10 (биотерапии опухолей), ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ.
115478, Россия, г. Москва, Каширское шоссе, д. 23

К.В. Орлова
Кандидат медицинских наук,
врач хирургического отделения № 10 (биотерапии опухолей),
ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ.
115478, Россия, г. Москва, Каширское шоссе, д. 23

G.Yu. Kharkevich
Candidate of Medicine, Researcher of Surgery Department No. 10 (tumor biotherapy),
Russian Cancer Research Center named after N.N. Blokhin.
115478, Russia, Moscow, Kashirskoe shosse, 23

K.V. Orlova
Candidate of Medicine, Doctor of Surgery Department No. 10 (tumor biotherapy),
Russian Cancer Research Center named after N.N. Blokhin.
115478, Russia, Moscow, Kashirskoe shosse, 23

Препараты, преодолевающие иммунологическую толерантность, относятся к новому направлению лекарственной терапии – иммуноонкологии. Эффективность данной группы препаратов уже доказана при ряде злокачественных новообразований, таких как: меланома кожи, немелкоклеточный рак легкого, светлоклеточный почечно-клеточный рак, рак мочевого пузыря, карцинома Меркеля. Однако с появлением нового класса препаратов появился новый спектр нежелательных явлений – иммуно-опосредованные нежелательные явления (иоНЯ). В данной статье подробно рассмотрены иоНЯ анти-CTLA4 и анти-PD/PD-L1 препаратов, способы их диагностики и лечения.

Ключевые слова: *иммуно-опосредованные нежелательные явления, кожная токсичность, колит, гепатит, анти-CTLA4, анти-PD-1, гипофизит, меланома.*

Drugs, overcoming immunological tolerance, refer to the new direction of management – Immuno-Oncology. The effectiveness of this group of drugs already proved with a number of malignancies such as melanoma of the skin, non-small cell lung cancer, clear cell renal cell cancer, bladder cancer, Merkel cell carcinoma. Treatment with these novel immunotherapies results in a unique and distinct spectrum of adverse events, which are mostly related to activation of the immune system and are, therefore, an unwanted consequence of their mechanisms of action. In this review, the authors describe the adverse event profile of checkpoint inhibitors targeting CTLA-4 and PD-1 based upon the mechanisms of action of these therapies and on the management of these immune-related adverse events.

Keywords: *immune-related adverse events, skin toxicity, colitis, hepatitis, anti-CTLA-4, anti-PD-1, hypophysitis, melanoma.*

Широко используемые сегодня в клинической практике ингибиторы блокаторов иммунного ответа (checkpoint inhibitors) представляют новый класс иммуноонкологических препаратов, включающих 2 группы моноклональных антител – антитела к рецептору CTLA4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen-4) и рецептору PD1 (Programmed death1). Уникальной особенностью этих препаратов является отсутствие прямого цитотоксического действия на опухолевые клетки. Их противоопухолевый эффект связан с блокадой сигнальных путей, контролирующих иммунный ответ на разных этапах его развития. Препараты первой группы (ипилимумаб, тремелимумаб) блокируют рецептор CTLA4, который начинает экспрессироваться на поверхности Т-лимфоцита после его активации. Связывание этого рецептора с молекулой B7 на поверхности антигенпрезентирующей клетки приводит к торможению Т-клеточного ответа на этапе его инициализации. Вторая группа препаратов (ниволумаб, пембролизумаб, пидилизумаб и др.) блокирует рецептор PD1 лимфоцитов и моноцитов. Лиганды PD-L1 и PD-L2 этого рецептора экспрессируются на поверхности клеток периферических тканей организма, в том числе и на клетках опухоли. Взаимодействие PD1 и PD-L1/PD-L2 является еще одним механизмом регуляции иммунного ответа уже на эффекторной стадии, ограничивающим активность Т клеток, предотвращая их гиперактивацию и развитие аутоиммунных реакций. Оба механизма вносят свой вклад в формирование феномена ускользания опухоли от иммунного контроля.

Таким образом, принципиальным отличием нового поколения иммуноонкологических препаратов от ранее используемых биологически активных препаратов является то, что их действие направлено не на активацию иммунной системы, а на снятие торможения, которое опухоль оказывает на имунную систему, и восстановление естественного иммунного ответа.

Другой важнейшей отличительной особенностью нового направления следует считать его универсальность, что подтверждается эффективностью препаратов при различных злокачественных опухолях. В настоящее время 3 препарата (ипилимумаб, ниволумаб и пембролизумаб) зарегистрированы в США и странах Евросоюза в качестве новых стандартов лечения метастатических форм меланомы кожи, рака легкого и рака почки. К сожалению, ни один из вышеназванных препаратов не разрешен к применению на территории Российской Федерации.

Уникальный механизм действия иммуноонкологических препаратов объясняет их принципиально иной спектр нежелательных явлений (НЯ). Эти НЯ получили название иммуноопосредованных (ио), поскольку в их основе лежит аутоиммунное воспаление, развивающееся в различных органах-мишенях. На сегодняшний день профиль иоНЯ хорошо изучен, разработаны алгоритмы их диагностики и лечения, что позволяет безопасно использовать эти препараты у большинства больных (см. рис. 1–5). Однако, учитывая, что в отдельных случаях развившиеся НЯ могут носить жизнеугрожающий характер, чрезвычайно важно их своевременное выявление, тщательный мониторинг и адекватное лечение, в том числе при необходимости с использованием высоких доз кортикостероидов и других иммунодепрессантов. Следует особо отметить, что информация о типичных иоНЯ, времени их появления и методах коррекции необходима не только онкологу, проводящему лечение, но и пациенту, получающему новые препараты. Только совместными усилиями врача и пациента можно успешно справляться с возникшими осложнениями лечения.

Ниже будут рассмотрены наиболее часто встречаемые иоНЯ ингибиторов блокаторов иммунного ответа.

Иммуно-опосредованные нежелательные явления ипилимумаба

Метаанализ данных 14 клинических исследований ипилимумаба при меланоме показал, что у 84,8% пациентов были выявлены НЯ любой степени, связанные с проводимым лечением, из них 25,3% отнесены к 3–4 ст. тяжести [1]. Среднее время до наступления НЯ 2–4 ст. составило 6.86 недель от начала лечения,

Таблица

Общие рекомендации по контролю иоНЯ ипилимумаба

Степень токсичности	Степень по CTC	Рекомендации	Терапия ипилимумабом
Легкая	I	Симптоматическое лечение, наблюдение	Согласно плану
Умеренная	II	Симптоматическое лечение, пероральный прием стероидов (преднизолон 0.5 мг/кг/день) с постепенным снижением дозы	Пропуск введения ипилимумаба, если токсичность не разрешилась до I ст.
Выраженная	III IV	Симптоматическое лечение, в/в назначение стероидов (метилпреднизолон 1–2 мг/кг/день) с постепенным снижением дозы в течение 4–6 недель	Отмена ипилимумаба

однако описаны случаи и более позднего развития осложнений лечения: от нескольких недель до нескольких месяцев после его завершения [2, 3]. Среди наиболее частых отмечены желудочно-кишечные (45%) и дерматологические (32,5%) НЯ. Смертность от осложнений лечения составила менее 1%.

В 2015 году были опубликованы результаты метаанализа переносимости терапии ипилимумабом по данным 22 клинических исследований [4]. Согласно представленным данным, частота всех иоНЯ составила 72%, из них НЯ III-IV степени были выявлены у 24% пациентов. Эти данные согласуются с ранее описанными. Наиболее часто регистрировались случаи поражения кожи (сыпь, зуд, витилиго) и желудочно-кишечного тракта, значительно реже – гепатиты, гипофизиты, тиреоидиты. Среди редких осложнений описаны: саркоидоз, увеиты, синдром Guillain-Barre, аутоиммунная цитопения и др. Среднее время до наступления иоНЯ составило 10 недель, однако оно значительно варьировало в зависимости от локализации поражения.

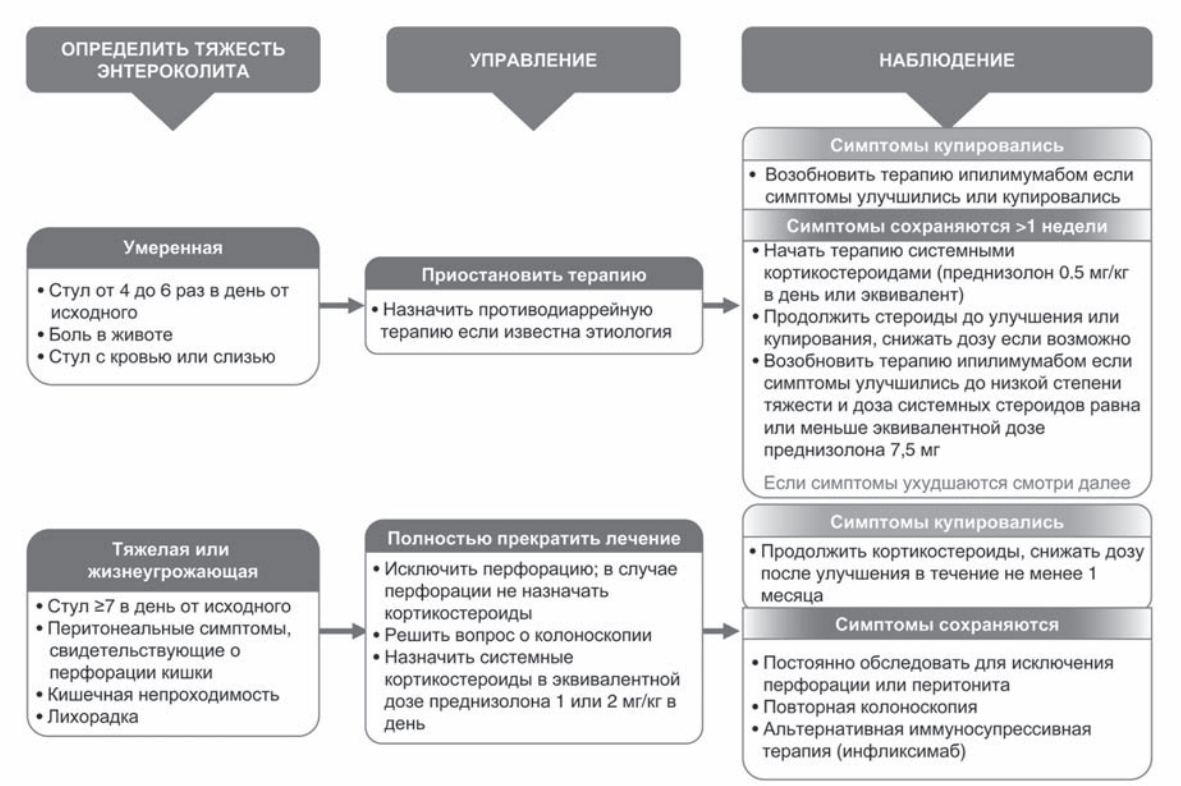
иоНЯ со стороны желудочно-кишечного тракта

Клинически желудочно-кишечные расстройства проявляются диареей и колитом. Причиной этих нарушений является неспецифическая активация иммунной системы, которая сопровождается инфильтрацией слизистой оболочки кишки лимфоцитами или нейтрофилами [5]. Диарея, возникшая на фоне лечения, требует особого внимания, так как в редких случаях может приводить к развитию аутоиммунного колита, перфорации кишки и смертельному исходу. Несмотря на то, что воспаление чаше всего возникает в толстой кишке, возможно также вовлечение в процесс желудка, двенадцатиперстной кишки и других отделов желудочно-кишечного тракта [6].

Диарея обычно возникает, начиная с 5 недели от момента начала лечения, т.е. уже после первого введения препарата. Пациент должен быть предупрежден о необходимости информирования своего лечащего врача о развитии этого НЯ, так как быстрое начало лечения и тщательный мониторинг являются важнейшими условиями его успешного купирования.

Лечение диареи следует начинать незамедлительно даже в легких случаях (I ст. CTC – до 4 эпизодов жидкого стула в день) с приема лоперамида (2 мг п/о каждые 4–6 часов). Рекомендуется также ограничить потребление молока и молочных продуктов, что позволяет исключить другие возможные причины диареи, например инфицирование Clostridium difficile. При усилении проявлений диареи до II ст. (4–6 эпизодов жидкого стула в день), появлении болей

Алгоритм управления иоНЯ со стороны желудочно-кишечного тракта



Адаптировано из: YERVOY [Immune-mediated Adverse Reaction Management Guide]. Princeton, NJ; Bristol-Myers Squibb; 2011.

Рис. 1

в животе, слизи или крови в стуле (колит, CTC II ст.) следует незамедлительно начинать пероральный прием кортикостероидов в дозе 0,5–1 мг/кг/день преднизолона. После наступления клинического улучшения очень важно постепенное снижение дозы препарата в течении как минимум 4 недель, так как быстрая отмена преднизолона может приводить к возобновлению диареи. В тяжелых случаях (более 7 эпизодов жидкого стула в день), сопровождающихся перитонеальными симптомами, лечение следует сразу же начинать с в/в введения высоких доз глюкокортикоидов (метилпреднизолон, 1–2 мг/кг/день) в стационарных условиях. Такие дозы используют до наступления клинического улучшения и затем постепенно и медленно снижают в течение 4–6 недель. При отсутствии эффекта на высокие дозы метилпреднизолона в течение 3–5 дней необходим переход на инфликсимаб – моноклональное антитело к фактору некроза опухоли альфа (5 мг/кг в/в 1 раз в 2 недели) [7]. Противопоказанием для его назначения является подозрение на перфорацию и сепсис. Как правило, эффект инфликсимаба развивается достаточно быстро (после 1–2 введений), что позволяет отменить препарат и возобновить прием глюкокортикоидов.

Во всех случаях необходимо исключить другие, в том числе инфекционные, причины развития диареи, а также обеспечить адекватную гидратацию пациентов. В тяжелых случаях необходимо также проведение парентерального питания.

Накопленный практический опыт свидетельствует, что колоноскопию можно безопасно проводить у большинства пациентов с желудочно-кишечными НЯ для уточнения диагноза. Эндоскопическая картина варьирует от отека и эритемы до эрозий, язвенного поражения, абсцедирования. Результаты эндоскопического исследования могут существенно влиять на тактику лечения диареи, вызванной ипилимумабом. При выявлении язвенного поражения толстой кишки у пациентов с диареей I–II ст. необходимо обязательное назначение перорального курса глюкокортикоидов.

Необходимо помнить, что колит нередко сочетается с офтальмологическими НЯ (увеитами, эписклеритами), поэтому пациентам с диареей и/или колитом рекомендована консультация офтальмолога.

иоНЯ со стороны кожи

Другим частым осложнением терапии антиCTLA4-моноклональными антителами является дерматологические нежелательные явления, выявляемые у 40–50% пациентов [8]. К ним относят преимущественно зуд и сыпь. В литературе описаны редкие случаи развития синдрома Стивена-Джонса и токсического эпидер-

Алгоритм управления иоНЯ со стороны кожи

Адаптировано из: YERVOY [Immune-mediated Adverse Reaction Management Guide]. Princeton, NJ; Bristol-Myers Squibb; 2011.

Рис. 2

мального некролиза, однако, в большинстве случаев наблюдаемые кожные осложнения относятся к I–II степени.

Кожный зуд может быть единственным проявлением токсичности, однако чаще он возникает на фоне пятнисто-папулезной сыпи. Эти НЯ развиваются, как правило, начиная с 3 недели от начала лечения. При минимальных бессимптомных проявлениях сыпи возможно наблюдение или локальное использование мазей и кремов с глюкокортикоидами (бетаметазон 0,1%, клобетазол 0,05%) при наличии зуда. Если сыпь занимает от 10 до 30% поверхности кожи и сопровождается зудом (II ст. CTC), возможно локальное применение стероидов или их пероральный прием (преднизолон 0,5 мг/кг/день). В большинстве случаев это приводит к быстрому разрешению сыпи и дает возможность продолжить терапию ипилимумабом. В редких случаях III–IV степени (высыпания занимают более 30% поверхности тела и сопровождаются выраженной клинической симптоматикой) необходимо в/в введение высоких доз стероидов (метилпреднизолон 1–2 мг/кг/день) до достижения клинического улучшения. Далее пациент переводится на пероральный прием с постепенным медленным снижением дозы стероидов в течение 4-х недель. В этих случаях дальнейшая терапия ипилимумабом не проводится.

иоНЯ со стороны эндокринной системы

Гипофизит является редким, но потенциально опасным НЯ. Он наблюдается у 1–6% пациентов, получающих ипилимумаб в дозе 3 или 10 мг/кг. Это единственное из иоНЯ, которое может быть необратимым. Основными клиническими проявлениями являются: головная боль, тошнота, головокружение, потеря аппетита, падение артериального давления, изменение поведения, нарушения зрения (диплопия), слабость. Симптомы гипофизита развиваются в среднем через 6–12 недель от момента начала терапии ипилимумабом.

Диагноз ставится на основании клинической картины, результатов лабораторных и радиологических исследований. С целью уточнения диагноза рекомендуется выполнение магнитно-резонансной томографии (МРТ) с гадолинием и в режиме исследования гипофиза, которое может продемонстрировать увеличение его в размерах и неоднородность структуры [9]. В лабораторных анализах отмечается изменение уровней адренокортико-тропного, фолликулостимулирующего, тиреотропного гормонов, кортизола, пролактина, тестостерона, а также уровня электролитов. Нарушение функции гипофиза может в свою очередь приводить к вторичной надпочечниковой недостаточности, гипотиреозу, гипогонадизму.

До последнего времени основным методом лечения иммуноопосредованного гипофизита считалась в/в высокодозная терапия кортикостероидами (метилпреднизолон 1–2 мг/кг/день) с последующим переходом на пероральный прием и медленным снижением дозы преднизолона. В тоже время недавно проведенный ретроспективный анализ не подтвердил положительное влияние кортикостероидов на исход

Алгоритм управления иоНЯ со стороны эндокринной системы

Адаптировано из: YERVOY [Immune-mediated Adverse Reaction Management Guide]. Princeton, NJ; Bristol-Myers Squibb; 2011.

Рис. 3

гипофизита [10]. Следует, однако, иметь в виду, что всем пациентам с вторичной недостаточностью надпочечников или щитовидной железы необходимы консультация эндокринолога и назначение гормонозаместительной терапии (кортеф, левотироксин), как правило, в течение длительного времени. Высокие дозы кортикостероидов могут быть в первую очередь рекомендованы пациентам с выраженными клиническими симптомами, вызванными увеличением размеров гипофиза (головной болью, выраженной гипонатриемией и др.).

Другим видом эндокринопатий является поражение щитовидной железы – тироидит и гипотиреоз, которые встречаются с частотой 6% [11]. Частота этих НЯ возрастает до 22% при использовании ипилимумаба в комбинации с ниволумабом. Пациенты с гипотиреозом нуждаются в гормоно-заместительной терапии, однако, в отличие от гипофизита гипотиреоз носит, как правило, обратимый характер.

С целью ранней диагностики эндокринных нарушений, возникающих на фоне терапии ипилимумбом, и их своевременной коррекции целесообразно проведение оценки некоторых ключевых гормонов до начала лечения и перед каждым введением препарата (АКТГ, кортизол, ТТГ, Т4 свободный). При необходимости перечень тестов может быть расширен.

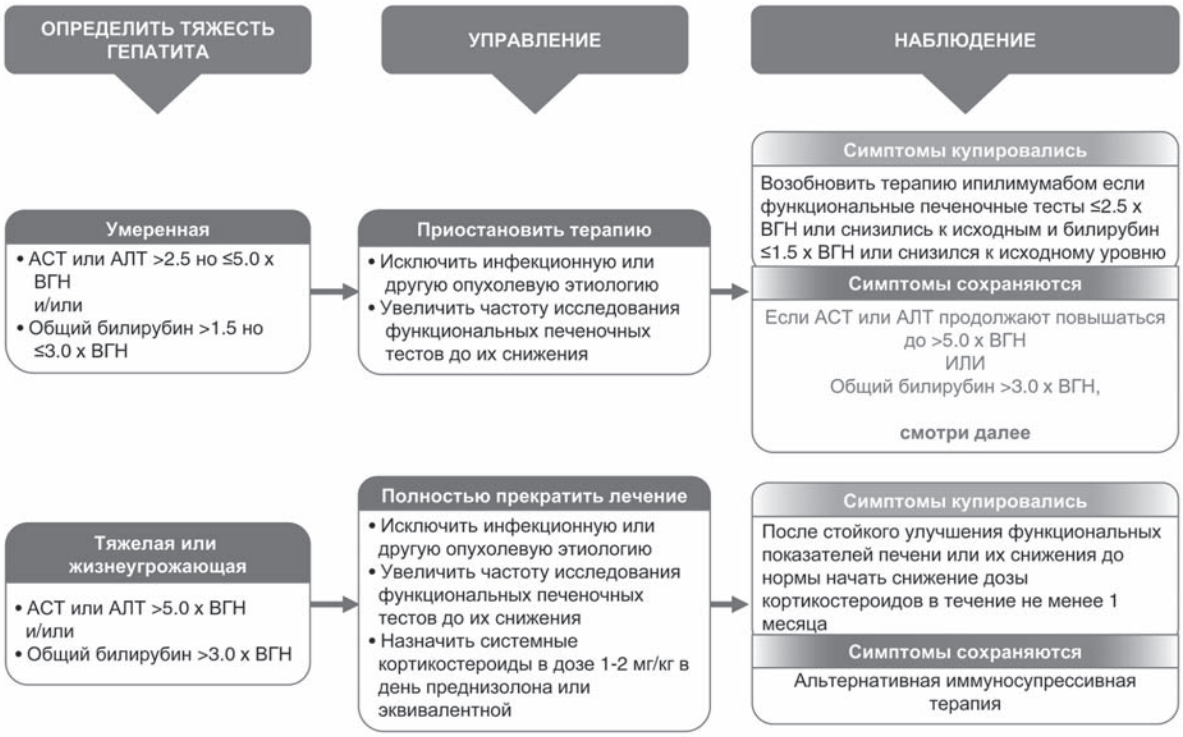
В заключении следует отметить, что при удовлетворительном состоянии пациента фоне гормонозаместительной терапии лечение ипилимумабом может быть продолжено.

иоНЯ со стороны печени

Аутоиммунные гепатиты относят к категории редких иоНЯ и в большинстве случаев они не носят жизнеугрожающий характер. Однако их частота в значительной степени может зависеть от популяции пациентов и увеличиваться при комбинации ипилимумаба с другими препаратами, в частности с дакарбазином. Тщательная оценка функции печени необходима до начала терапии и перед каждым введением ипилимумаба.

Выраженность поражения может значительно варьировать от бессимптомного транзиторного повышения печеночных ферментов (АСТ, АЛТ) и билирубина до развития паренхиматозного воспаления и холестаза. Степень выраженности гепатита, как правило, определяется по лабораторным показателям. При III–IV степени токсичности рекомендована отмена ипилимумаба и проведение высокодозной в/в терапии стероидами согласно описанным выше правилам (см. раздел «иоНЯ со стороны желудочно-кишечного тракта»). В тяжелых случаях при отсутствии эффекта на терапию стероидами в течение 48 часов метилпреднизолон должен быть заменен на в/в введение мофетила микофенолат в дозе

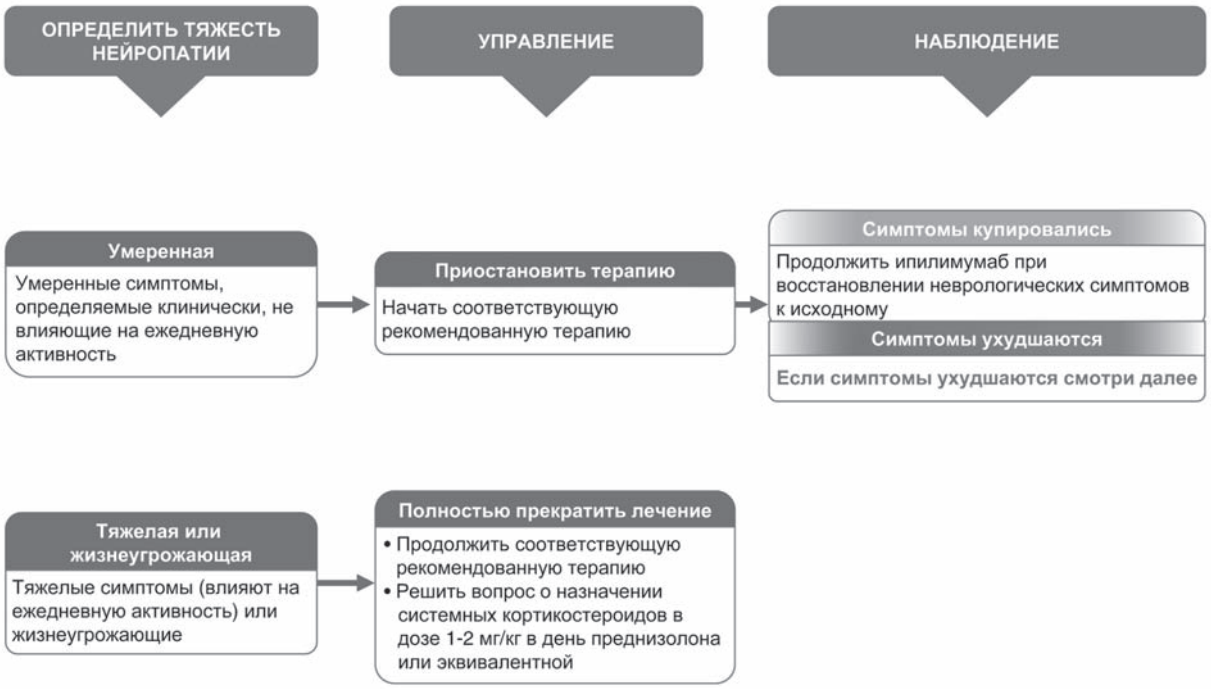
Алгоритм управления иоНЯ со стороны печени



Адаптировано из: YERVOY [Immune-mediated Adverse Reaction Management Guide]. Princeton, NJ; Bristol-Myers Squibb; 2011.

Рис. 4

Алгоритм управления иоНЯ со стороны нервной системы



Адаптировано из: YERVOY [Immune-mediated Adverse Reaction Management Guide]. Princeton, NJ; Bristol-Myers Squibb; 2011.

Рис. 5

5мг/кг, а при его неэффективности на в/в введение инфликсимаба (5 мг/кг).

иоНЯ со стороны нервной системы

Частота иоНЯ ипилимумаба, ассоциированных с поражением нервной системы, не превышает 0,1%, однако, их серьезность и, в некоторых случаях, жизнеугрожающий характер требуют особого внимания. В литературе описаны такие осложнения, как: синдром Guillian-Barre, синдром Tolosa-Hunt, асептический менингит, менинго-радикуло-неврит, миастения, периферическая нейропатия и др. [12]. В этой связи жалобы пациента на головную боль, головокружение, общую или мышечную слабость, заторможенность, парестезии должны быть обязательно оценены для исключения не только метастатического, но и аутоиммунного поражения центральной нервной системы.

Большой интерес вызывает вопрос о взаимосвязи иоНЯ, развившихся на фоне ипилимумаба, с его эффективностью. В проспективных исследованиях этот феномен не изучался. В то же время ретроспективные данные демонстрируют четкую корреляцию между клиническим ответом на анти-CTLA4 терапию и иоНЯ [13]. Согласно этим исследованиям, частота объективного ответа у пациентов с иоНЯ достигает 30% по сравнению с 1–10% при их отсутствии. По данным метаанализа, опубликованного в 2015 году, у 60% пациентов с клиническим ответом на блокаду CTLA-4 были выявлены иоНЯ [4]. Таким образом, предположение о связи между противоопухолевой эффективностью и аутоиммунностью заслуживает внимания и нуждается в дальнейших исследованиях.

Общие принципы и алгоритмы контроля иоНЯ ипилимумаба представлены в таблице 1 и на рисунках 1–5.

Иммуно-опосредованные нежелательные явления антиPD1 моноклональных антител (ниволумаба, пембролизумаба)

Представляя один с ипилимумабом класс препаратов, антиPD1 моноклональные антитела обладают похожим спектром нежелательных явлений. Наиболее частыми (более 20%) из них являются: слабость, сыпь, зуд, кашель, диарея, снижение аппетита, запор, артралгия [14]. Однако в отличие от ипилимумаба подавляющее большинство иоНЯ относят к I–II степени. При использовании этих препаратов практически не встречается колитов, случаев перфорации ЖКТ, гипофизитов.

Особым видом иоНЯ, характерных для анти PD1 моноклональных антител, является развитие пневмонитов. Их частота составляет 1–5%, а пневмониты III–IV степени встречаются менее чем у 1% пациентов. Кашель и одышка – наиболее харак-

терные симптомы, их появление требует проведения диагностических мероприятий, включающих радиографическое исследование, оценку легочной функции. В отдельных случаях бронхоскопия может быть рекомендована для исключения других причин. Среднее время до манифестации пневмонита составляет примерно 4 месяца. Несмотря на то, что у большинства пациентов высокие дозы кортикостероидов являются эффективной лечебной опцией, в литературе описаны несколько случаев смерти пациентов от этого осложнения [15, 16].

Учитывая потенциальную опасность пневмонита уже при II степени, когда пациент испытывает отдельные клинические проявления, которые не влияют на его привычную активность, рекомендуется госпитализация и проведение в/в или пероральной терапии метилпреднизолоном в дозе 1 мг/кг/день до клинического улучшения. Затем доза препарата постепенно уменьшается в течение не менее 1 месяца. При тяжелых формах пневмонита (III–IV степени) необходимо как можно раньше начать в/в высокодозную терапию метилпреднизолоном в дозе 2 мг/кг/день. После достижения клинического ответа и улучшении состояния пациента снижение дозы необходимо проводить в течение как минимум 6 недель. Дальнейшая терапия анти-PD1 моноклональными антителами не проводится.

Коррекция всех остальных иоНЯ проводится в соответствии с рекомендациями, разработанными для ипилимумаба.

Заключение

Использование препаратов, преодолевающих иммунологическую толерантность, существенно расширило возможности лечении пациентов с меланомой и другими злокачественными новообразованиями. Для ряда опухолей эти препараты уже сегодня стали новым стандартом терапии. Врачи-онкологи, проводящие лекарственное лечение, и пациенты должны быть хорошо осведомлены о возможном развитии иммуно-опосредованных нежелательных явлений и существующих методах их коррекции. Пациенты также должны быть предупреждены о необходимости как можно более раннего информирования своего лечащего врача о появлении новых жалоб, характерных для того или иного иоНЯ. Только совместными усилиями врача и пациента возможно своевременно выявлять и успешно лечить возникшие осложнения. Многие вопросы на сегодняшний день еще остаются открытыми и активно изучаются. Будущие исследования должны быть направлены на оптимизацию использования данных препаратов в клинической практике.

Список литературы

1. *Ibrahim R., Berman D., de Pril V. et al.* Ipilimumab safety profile: summary of findings from completed trials in advanced melanoma. J Clin Oncol, 2011, P. 29.

2. *Weber J.S., Dummer R., de Pril V. et al.* Patterns of onset and resolution of immune-related adverse events of special interest with ipilimumab. Cancer 2013, Vol. 119. P. 1675–1682.

3. *Dummer R., Maio M., Hamid S. et al.* Time to onset and resolution of immune-related adverse events associated with ipilimumab therapy in patients with advanced melanoma. Presented at the Perspectives in melanoma XIV, 17–18 September 2010, Amsterdam, Netherlands.

4. *Bertrand A., Kostine M., Barnetche T. et al.* Immune related adverse events associated with anti-CTLA-4 antibodies: systematic review and meta-analysis. BMC Medicine, 2015, Vol. 13. P. 211–224.

5. *Mario Sznol, Margaret K. Callahan et al.* Key issues in the management of gastrointestinal immune-related adverse events associated with ipilimumab administration. Commun Oncol, 2013, Vol. 10. P. 351–358.

6. *Beck K.E., Blansfield J.A.* Tran KQ et al Enterocolitis in patients with cancer after antibody blockade of cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4. J Clin Oncol, 2006, Vol. 24. P. 228–289.

7. *Johnston R.L., Lutzky J., Chodhry A. et al.* Cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4 antibody-induced colitis and its management with infliximab. Dig Dis Sci, 2009, Vol. 54. P. 2538–2540.

8. *Weber J., Kahler K., Hauschild A.* Management of Immune-Related Adverse Events and Kinetics of Response with Ipilimumab. J Clin Oncol, 2012, Vol. 30. P. 2691–2697.

9. *Blansfield J.A., Beck K.E., Tran K. et al.* Cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen-4 blockage can induce autoimmune hypophysitis in patients with metastatic melanoma and renal cancer. J Immunotherapy 2005, Vol. 28. P. 593–598.

10. *Min L., Hodi F.S., Giobbie-Hurder A. et al.* Systemic high-dose corticosteroid treatment does not improve the outcome of ipilimumab-related hypophysitis: a retrospective cohort study. Clinical Cancer Res, 2015, Vol. 21. P. 749–755.

11. *Ryder M., Callaham M., Postow M.A. et al.* Endocrine-related adverse events following ipilimumab in patients with advanced melanoma. Endocr Relat Cancer 2014, Vol. 21. P. 371–381.

12. *Voskens C.J., Goldinger S.M., Loquai C. et al.* The price of tumor control: an analysis of rare side effects of anti-CTLA-4 therapy in metastatic melanoma from the ipilimumab network. PLos One, 2013. Vol. 8.

13. *Bouwhuis M.G., Ten Hagen T.L.M., Suciu S., Eggermont A.M.* Autoimmunity and treatment outcome in melanoma. Current Opin Oncol, 2011. Vol. 23. P. 170–176.
14. *Villadolid J., Amin A.* Immune checkpoint inhibitors in clinical practice: update on management of immune-related toxicities. Transl Lung Cancer Res, 2015. Vol. 4, No. 5. P. 560–575.
15. *Robert C., Ribas A., Wolchok J.D. et al.* Anti-prigrammed-death-receptor-1 treatment with pembrolizumab in ipilimumab-refractory advanced melanoma: a randomized dose-comparison cohort of a phase I trial. Lancet, 2014, Vol. 384. P. 1109–1117.
16. *Hamid O., Robert C., Daud A. et al.* Safety and tumor responses with labrolizumab (anti-PD-1) in melanoma. New England, J Med 2013, Vol. 369. P. 134–144.

References

1. *Ibrahim R., Berman D., de Pril V. et al.* Ipilimumab safety profile: summary of findings from completed trials in advanced melanoma. J Clin Oncol, 2011, 29: abstr. 8583.
2. *Weber J.S., Dummer R., de Pril V. et al.* Patterns of onset and resolution of immune-related adverse events of special interest with ipilimumab. Cancer 2013 May 1;119(9):1675-82. doi: 10.1002/cncr.27969. Epub 2013 Feb 7. PMID: 23400564.
3. *Dummer R., Maio M., Hamid S. et al.* Time to onset and resolution of immune-related adverse events associated with ipilimumab therapy in patients with advanced melanoma. Presented at the Perspectives in melanoma XIV, 17–18 September 2010, Amsterdam, Netherlands, abstr. P-0004.
4. *Bertrand A., Kostine M., Barnetche T. et al.* Immune related adverse events associated with anti-CTLA-4 antibodies: systematic review and meta-analysis. BMC Medicine, 2015 Sep 4;13:211. doi: 10.1186/s12916-015-0455-8. PMID: 26337719.
5. *Mario Sznol, Margaret K. Callahan et al.* Key issues in the management of gastrointestinal immune-related adverse events associated with ipilimumab administration. Commun Oncol 2013; 10: 351-8.
6. *Beck K.E., Blansfield J.A.* Tran KQ et al Enterocolitis in patients with cancer after antibody blockade of cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4. J Clin Oncol, 2006 May 20;24(15):2283-9. PMID: 16710025.
7. *Johnston R.L., Lutzky J., Chodhry A. et al.* Cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4 antibody-induced colitis and its management with infliximab. Dig Dis Sci, 2009 Nov;54(11):2538-40. doi: 10.1007/s10620-008-0641-z. Epub 2008 Dec 23. PMID: 19104936.
8. *Weber J., Kahler K. and Hauschild A.* Management of Immune-Related Adverse Events and Kinetics of Response with Ipilimumab. J Clin Oncol 2012 Jul 20;30(21):2691-7. doi: 10.1200/JCO.2012.41.6750. Epub 2012 May 21. PMID: 22614989.
9. *Blansfield J.A., Beck K.E., Tran K., et al.* Cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen-4 blockage can induce autoimmune hypophysitis in patients with metastatic melanoma and renal cancer. J Immunotherapy 2005 Nov-Dec;28(6):593-8. PMID: 16224277.
10. *Min L., Hodi F.S., Giobbie-Hurder A. et al.* Systemic high-dose corticosteroid treatment does not improve the outcome of ipilimumab-related hypophysitis: a retrospective cohort study. Clinical Cancer Res, 2015 Feb 15;21(4): 749-55. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-14-2353. Epub 2014 Dec 23. PMID: 25538262.
11. *Ryder M., Callaham M., Postow M.A. et al.* Endocrine-related adverse events following ipilimumab in patients with advanced melanoma. Endocr Relat Cancer 2014 Mar 7;21(2):371-81. doi: 10.1530/ERC-13-0499. Print 2014 Apr. PMID: 24610577.
12. *Voskens C.J., Goldinger S.M., Loquai C. et al.* The price of tumor control: an analysis of rare side effects of anti-CTLA-4 therapy in metastatic melanoma from the ipilimumab network. PLos One, 2013;8(1):e53745. doi: 10.1371/journal.pone.0053745. Epub 2013 Jan 14. PMID: 23341990.
13. *Bouwhuis M.G., Ten Hagen T.L.M., Suciu S., Eggermont A.M.* Autoimmunity and treatment outcome in melanoma. Current Opin Oncol, 2011; 23: 170-6.
14. *Villadolid J., Amin A.* Immune checkpoint inhibitors in clinical practice: update on management of immune-related toxicities. Transl Lung Cancer Res, 2015 Oct;4(5):560-75. doi: 10.3978/j.issn.2218-6751.2015.06.06. PMID: 26629425.
15. *Robert C., Ribas A., Wolchok J.D. et al.* Anti-prigrammed-death-receptor-1 treatment with pembrolizumab in ipilimumab-refractory advanced melanoma: a randomized dose-comparison cohort of a phase I trial. Lancet, 2014 Sep 20;384(9948):1109-17. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60958-2. Epub 2014 Jul 15. PMID: 25034862.
16. *Hamid O., Robert C., Daud A. et al.* Safety and tumor responses with labrolizumab (anti-PD-1) in melanoma. New England, J Med 2013 Jul 11;369(2):134-44. doi: 10.1056/NEJMoa1305133. Epub 2013 Jun 2. PMID: 23724846.