

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

КОМБИНАЦИИ ИММУНОТЕРАПИИ И ДРУГИХ ПРЕПАРАТОВ

В.А. Чубенко

COMBINATIONS OF IMMUNOTHERAPY AND OTHER DRUGS

В.А. Чубенко

Кандидат медицинских наук,
заведующий отделением химиотерапии солидных опухолей,
СПбКНПЦСВМП (о),
197758, Санкт-Петербург, п. Песочный-2,
ул. Ленинградская ул., 68А, Лит. А.

V.A. Chubenko

Candidate of Medicine,
Head of Chemotherapy Department,
St. Petersburg Clinical Research and Practical Center of Specialized Types
of Medical Care (Oncological),
197758, St. Petersburg, Pesochny-2, Leningradskaya ul., 68A, Lit. A.

На сегодняшний день перспективным направлением является изучение комбинации лекарственных стратегий, влияющих на различные звенья патогенеза злокачественных новообразований. В основу терапевтической эффективности различных стратегий лекарственного лечения, таких как химиотерапия или таргетная терапия, помимо основного механизма действия (воздействие на генетический аппарат клетки или блокада сигнального каскада) подключается и иммунологический компонент. В этой связи новые комбинации препаратов с ингибиторами контрольных точек позволяют влиять как непосредственно на опухолевые клетки, так и на их микроокружение. Безусловно, это, в ряде случаев, приводит к значительному контролю злокачественного роста и увеличению продолжительности жизни больных.

Ключевые слова: таргетная терапия, химиотерапия, ингибиторы контрольных точек, продолжительность жизни.

The challenging direction is the combinations of the treatment strategies affecting the various pathogenesis pathways of the malignant neoplasms. In addition to the main mechanism of action (impact on the nucleus or blockade of the cell signalling), the immunological component is included in the basis of the therapeutic effectiveness of the chemotherapy or targeted therapy. In this regard, new approaches with the checkpoint inhibitors make it possible to affect both directly the tumour cells and their microenvironment. Undoubtedly, this leads to the significant control of tumour growth and increased overall survival.

Keywords: Target therapy, chemotherapy, check-point inhibitors, overall survival.

На сегодняшний день стратегии лекарственного лечения основаны на понимании отдельных механизмов патогенеза в развитии злокачественных опухолей [1]. К ним относятся: 1) влияние на генетический аппарат клетки – химиотерапия; 2) поиск «драйверного» сигнала пролиферации, дифференцировки, инвазии или метастазирования – «таргетная» терапия; 3) воздействие на микроокружение – подавление ангиогенеза,

иммунотерапия; 4) изменение энергетического метаболизма – ингибиторы гликолиза и глутаминолиза, эпигенетическая терапия; 5) регуляция функции стволовых опухолевых клеток. Очевидно, что применение одного терапевтического метода не приведет к значимому влиянию с точки зрения контроля роста опухоли и продолжительности жизни больных в связи с развитием механизмов резистентности (табл. 1).

В этой связи перспективным направлением является изучение комбинации лекарственных стратегий, влияющих на различные звенья патогенеза злокачественных новообразований. Огромное значение на сегодняшний день в практике клинического онколога занимает иммунотерапия, которая позволяет клеткам иммунной системы больного распознавать опухолевые антигены. Это приводит к возможному длительному контролю роста новообразований и, в ряде случаев, излечению пациента. На сегодняшний день новая группа препаратов, check-point ингибиторы (или ингибиторы контрольных точек), входят в международные рекомендации лечения большинства злокачественных опухолей. В данном обзоре мы рассмотрим теоретические предпосылки, клиническую эффективность и перспективы применения комбинации иммунотерапии с таргетной и химиотерапией.

Комбинация иммунотерапии и таргетной терапии

Теоретические предпосылки. Идея назначения таргетной терапии заключается в блокаде основных биохимических или сигнальных путей, которые необходимы для пролиферации и дифференцировки опухолевых клеток [2]. В результате в клинической практике мы можем увидеть значительный регресс метастатических очагов на фоне приема таргетных препаратов в определенных молекулярно-генетических подгруппах больных. Первым ингибитором тирозин-киназных белков (BCR-ABL) в клинической практике был иматиниб мезилат, который приводил к полному цитогенетическому регрессу у 76% больных хроническим миелолейкозом. В дальнейшем в арсенал онколога вошли ингибиторы EGFR, BRAF, ALK, KIT, HER2/neu и др. Особенностью применения данных препаратов является выраженный первоначальный ответ опухоли на лечение, за которым, к сожалению, следует развитие прогрессирования болезни в связи с появлением клонов злокачественных клеток, устойчивых к лекарственной терапии, как правило, в связи

с развитием вторичных генетических нарушений в пределах заблокированного сигнального пути либо активацией «обходных» биохимических каскадов [2].

С другой стороны, на сегодняшний день в клинической практике мы наблюдаем длительный контроль (более 5 лет) над опухолевым процессом у ряда больных, например метастатической меланомой, на фоне применения иммунотерапевтических препаратов (ниволумаб, пембролизумаб и ипилимумаб) [3]. В этой связи логично предположить, что две стратегии (таргетная и иммунологическая) могут взаимно дополнять друг друга в лечении злокачественных новообразований. Предпосылками подобного направления являются: 1. Снижение опухоль-опосредованной иммуносупрессии в связи с выраженным объективным ответом на фоне целенаправленной терапии; 2. Снижение онкогенной зависимости («oncogene addiction») и активация Т-клеток в связи с уменьшением объема опухолевой массы; 3. Увеличение числа опухолевых антигенов на фоне гибели клеток; 4. Активация дендритных клеток цитотоксических Т-лимфоцитов; 5. Снижение активности FOXP3⁺Трег-клеток и клеток-супрессоров миелоидного ряда (MDSCs); 6. Стимуляция дифференцировки Т-лимфоцитов. Влияние таргетных препаратов на иммунную систему представлено в таблице 2 [2, 4, 5].

Таким образом, иммунотерапевтический подход может консолидировать драматический эффект таргетной терапии, сохраняя его за счет преодоления возможной резистентности [2]. Основными вопросами, требующими дополнительного изучения, являются время, доза и последовательность применения ингибиторов тирозин-киназы и контрольных точек при конкретных нозологиях, поскольку они будут определять общий противоопухолевый ответ и потенциальную токсичность комбинированного подхода. Кроме того, не менее важным является понимание молекулярных основ развития иммунного ответа с учетом блокады того или иного сигнального пути в злокачественной клетке.

Клиническая эффективность таргетной и иммунотерапии. Впервые эффективность комбинированного подхода была продемонстрирована при раке почки. В двух исследованиях сочетание акситиниба в комбинации с анти-PD-1 или анти-PD-L1 препаратами имело преимущество по сравнению с монотерапией. При этом интересно отметить, что другие ингибиторы тирозинкиназы, менее специфичные к рецептору

Таблица 1.

Медиана общей выживаемости больных диссеминированными злокачественными новообразованиями в зависимости от лекарственной стратегии

Локализация	Химиотерапия	Таргетная терапия	Иммунотерапия
Меланома	6,4 мес.	31,8 мес.	38,6 мес.
НМРЛ ^x	11,1 мес.	38,6 мес.	26,3 мес.
Рак толстой кишки	30,5 мес.	9,3 мес.	16,5 мес. ^{xx}

^x – немелкоклеточный рак легкого; ^{xx} – время до прогрессирования.

Таблица 2.

Эффект таргетной терапии на иммунную систему

Препарат	Эффект на иммунную систему
Сунитиниб	Блокада STAT3, снижение активности Трег-клеток и клеток-супрессоров миелоидного ряда (MDSCs)
Иматиниб	Блокада IDO, снижение активности Трег-клеток, активация взаимодействия дендритных клеток и NK-клеток, увеличение В-1 клеток и числа противоопухолевых карбогидратных антител
Вемурафениб	Повышение экспрессии gp100, MART1, снижение секреции иммуносупрессивных цитокинов
Трастузумаб	Повышение активности цитотоксических Т-лимфоцитов и антителозависимой цитотоксичности, увеличение секреции ИФН-гамма NK-клетками, активация дендритных клеток за счет Fc-фрагмента и костимулирующих молекул CD40, 80,86
Бевацизумаб	Повышение активности дендритных клеток за счет снижения супрессорного влияния VEGF-A, снижение внутриопухолевой инфильтрации MDSCs и Трег-клеток, повышение Т-клеточной дифференцировки, стимуляция продукции ИФН-гамма и ФНО-альфа
Цетуксимаб	Активация антителозависимой цитотоксичности, повышение экспрессии МНСI/II, активация дендритных клеток за счет Fc-фрагмента и костимулирующих молекул CD40, 80,86. В качестве иммуносупрессора – активация М-2 макрофагов
mTOR ингибиторы	Активация продукции ИФН-гамма CD8+-клетками, снижение IDO экспрессии и Трег-клеток, формирование клеток памяти
PARP ингибиторы	Увеличение числа неоантигенов, стимуляция cGAS-STING сигнального пути, что приводит к повышению синтеза ИФН, повышение экспрессии PD-L1, снижение внутриопухолевой инфильтрации MDSCs

эндотелиального фактора роста (сунитиниб или пазопаниб), и одновременное назначение ингибиторов контрольных точек не показали более эффективные результаты по сравнению с монотерапией. Кроме того, в подобных исследованиях отмечалась высокая частота клинически значимой токсичности [6]. Особое внимание заслуживает исследование CLEAR, опубликованное в этом году. Его идея была сравнить эффективность комбинированной таргетной и иммунотерапии с сочетанием таргетных препаратов или монотерапией ингибитором тирозин-киназы у больных диссеминированным раком почки, ранее не получавших никакой терапии. В итоге на фоне лечения целенаправленной и иммунотерапии был достигнут полный регресс опухоли у 16% больных. При этом медиана времени до прогрессирования была 23,9 месяца по сравнению с 9,2 месяцами в группе монотерапии [7].

В июне 2020 года были опубликованы результаты исследования Imspan150 при метастатической меланоме, которые показали преимущество тройной комбинации (вемурафениб, кобиметиниб и атезолизумаб) над таргетной терапией с точки зрения увеличения времени до прогрессирования с 10,6 до 15,1 месяцев и длительности ответа на лечение практически в 2 раза (с 12,6 до 21 месяца) [6].

Интересно отметить, что при меланоме BRAF-дикого типа преимущества комбинации MEK-ингибитора и иммунотерапии по сравнению с моноиммунотерапией не наблюдается. Подобные результаты были получены и при диссеминированном колоректальном раке, когда проводилось сравнение эффективности регорафениба и комбинации атезолизумаба и кобиметиниба [6]. Полученные данные свидетельствуют об отсутствии роли MEK-ингибитора при BRAF-диком типе опухоли и возможном его иммуномодулирующем эффекте. Аналогичные выводы можно сделать и о ингибиторе индоламин-2,3-диоксигеназы (эпакадостат) в комбинации с пембролизумабом. Оказалось, что, несмотря на теоретические предпосылки и преклинические положительные результаты, отсутствие эффективности данного препарата при меланоме в монорежиме не привело к усилению иммуноопосредованного эффекта [6].

Бевацизумаб в качестве монотерапии мало эффективен при гепатоцеллюлярном раке. Проведенные клинические исследования II фазы комбинации анти-VEGF препарата с цитостатиками (гемцитабин, оксалиплатин) или таргетной терапией (эрлотиниб) демонстрируют медиану времени до прогрессирования и общей выживаемости 5,3 и 9,6 месяцев, соответственно [8]. В этой связи, учитывая возможное

влияние бевацизумаба на иммунную систему, интересным представляется комбинация с ингибиторами контрольных точек. В исследовании IMbrave150 сравнили эффективность атезолизумаба и бевацизумаба (336 больных) с сорафенибом (165 больных). Одногодичная выживаемость составила 67,2% в группе комбинации и 54,6% в группе монотерапии. Безусловно, подобная стратегия изменила парадигму лечения метастатического гепатоцеллюлярного рака [8].

Некоторые результаты клинических исследований комбинации иммуно- и таргетной терапии представлены в таблице 3 [4, 6, 8, 9].

Таким образом, комбинация таргетной и иммунотерапии в клинической практике представляет собой новую стратегию лекарственного лечения злокачественных опухолей. На сегодняшний день зарегистрировано более 100 клинических исследований, изучающих эффективность данного направления. Безусловно, практикующему онкологу необходимы дополнительные предиктивные биомаркеры для выбора наиболее оптимальных комбинаций. Кроме того, несмотря на возможное достижение длительного эффекта, необходимо принимать во внимание потенциальную токсичность комбинации препаратов, которая будет требовать тщательного мониторинга

в связи с особыми побочными эффектами, характерными для каждого класса лекарственных средств.

Комбинация иммунотерапии и химиотерапии

Теоретические предпосылки. Помимо известного цитостатического механизма действия химиотерапевтические препараты могут влиять на функцию и активность иммунной системы [10, 11]. К механизмам иммунологического эффекта цитостатиков относятся [10, 12, 13]: 1. Стимуляция высвобождения неоантигенов на фоне гибели опухолевых клеток; 2. Повышение регуляции главного комплекса гистосовместимости I (МНСI); 3. Стимуляция активности антиген-представляющих клеток; 4. Снижение экспрессии PD-1/PD-L1; 5. Стимуляция иммунологической гибели клеток в связи с активацией биохимических процессов (HMGB-1 – high mobility group protein box, CRT – калретикулин, ATP – аденозин-3-фосфат, TLR4 – toll-likereceptor 4, TLR3, 7, 9, ANXA1); 6. Активация экспрессии генов ИФН I за счет стимуляции STING сигнального пути; 7. Ускорение дифференцировки Т-лимфоцитов; 8. Уменьшение инфильтрации MDSCs и Трег-клетками; 9. Активация NK-клеток за счет NKG2D-лигандов; 10. Увеличение на поверхности опухолевых клеток

Таблица 3.

Эффективность комбинации таргетной и иммунотерапии

Локализация	Комбинация	Препарат сравнения	Объективный ответ	HR для прогрессирования	HR для смерти	Исследование
ПКР ^x	пембролизумаб + акситиниб	сунитиниб	59,3% против 35,7% (p<0,001)	0,69 (0,57-0,84) (p<0,001)	0,53 (0,38-0,74) (p<0,0001)	Keynote-426
ПКР	авелумаб + акситиниб	сунитиниб	51,4% против 25,7%	0,69 (0,563-0,84) (p<0,0002)	-	JAVELIN renal 101
ПКР	пембролизумаб + ленватиниб	ленватиниб+ эверолимус и сунитиниб	-	0,65 (0,32-0,49) (p=0,001)	0,66 (0,49-0,88) (p=0,005)	CLEAR
Меланома	атезолизумаб + вемурафениб + кобиметиниб	вемурафениб + кобиметиниб	66,3% против 65%	0,78 (0,63-0,97) (p=0,025)	0,85 (0,64-1,11) (p=0,23)	IMspire150
ЭР ^{xx}	пембролизумаб + ленватиниб	-	39,6% (24 недели оценка)	-	-	Keynote-146
ГЦР ^{xxx}	атезолизумаб + бевацизумаб	сорафениб	27% против 12% (p<0,0001)	0,59 (0,47-0,76) (p=0,0001)	0,58 (0,42-0,79) (p<0,001)	IMbrave150
ГЦР ^{xxx}	пембролизумаб + ленватиниб	-	36,7%	-	-	-
РМЖ	пембролизумаб + нирапариб	-	21% (при BRCA-мут)	-	-	Keynote-162

^x – почечно-клеточный рак; ^{xx} – эндометриоидный рак; ^{xxx} – гепатоцеллюлярный рак.

TRAIL- и маннозо-6-фосфатных рецепторов; 11. Лимфопения, как элемент гематологической токсичности, приводит к стимуляции синтеза провоспалительных цитокинов (ИЛ-12, ФНО-альфа); 12. Регуляция дифференцировки макрофагов (соотношение M1/M2); 13. Изменение микрофлоры ЖКТ; 14. Снижение экспрессии эндогенных глюкокортикоидов. К цитостатикам, которые напрямую могут индуцировать иммуноопосредованную клеточную гибель, относятся циклофосфамид, доксорубин, эпирубин, ида-рубин, митоксантрон и оксалиплатин [13]. Другие химиопрепараты, такие как цисплатин, гемцитабин, этопозид, способны индуцировать иммунный ответ косвенно, через альтернативные биохимические пути, активацию дендритных клеток и снижение инфильтрации опухолевой стромы иммуносупрессорными молекулами (MDSCs) [13]. Важное значение, с точки зрения влияния на иммунную систему имеет доза и режим введения цитостатиков. Например, назначение циклофосфамида в стандартной терапевтической дозе с интервалом в 21–28 дней приводит к временной активации иммунной системы, достаточно высокой токсичности, стимуляции ангиогенеза и формированию резистентных опухолевых клонов. При этом непрерывный метрономный режим или интермиттирующий режим с интервалом 6 дней данного препарата приводит к выраженной активности иммунной системы в виде длительного увеличения инфильтрации опухолевого очага Т-цитотоксическими лимфоцитами, а также значительному снижению Трег-клеток (FOXP3+) и перфоринов в микроокружении новообразования [13]. Подобный иммунологический эффект действия цитостатиков является обоснованием применения комбинированной стратегии химиопрепаратов и ингибиторов контрольных точек либо противоопухолевых вакцин, цитокинов или агонистов Т-клеточного рецептора.

Клиническая эффективность химио- и иммунотерапии

Химиотерапия приводит к гибели опухолевых клеток, высвобождению неоантигенов, усилению их презентации иммунными клетками и стимуляции иммунологического ответа. Безусловно, снижение объема опухолевой массы дает необходимое время для реализации функции иммунной системы, а также может способствовать преодолению формирования резистентных клонов [6]. На сегодняшний день в клинической практике химиоиммунотерапия успешно применяется при немелкоклеточном и мелкоклеточном раке легкого, тройном негативном раке молочной железы (но только при наличии экспрессии PD-L1), опухолях желудочно-кишечного тракта.

30 октября 2018 года организация FDA одобрила к клиническому применению комбинацию пембролизумаба и химиотерапии (паклитаксел или наб-паклитаксел и карбоплатин) у больных немелко-

клеточным раком легкого в первой линии терапии. В исследование было включено 559 больных. Медиана общей выживаемости в группе химиоиммунотерапии составила 15,9 месяцев, а в группе химиотерапии 11,3 месяца независимо от уровня экспрессии PD-L1 [14]. В другом клиническом исследовании комбинация пембролизумаба с карбоплатином/цисплатином и пеметрекседом привела к двукратному увеличению продолжительности жизни больных (с 10,7 до 22 месяцев) также независимо от уровня экспрессии иммунологических биомаркеров [11]. В исследовании Impower130 анти-PD-L1 ингибитор в комбинации с наб-паклитакселом увеличил медиану общей выживаемости с 13,9 до 18,6 месяцев [11]. Безусловно, подобные результаты повлияли на стандартную клиническую практику лечения больных раком легкого. Однако в опубликованном мета-анализе, который включил более 12 клинических исследований и 7845 больных, были получены результаты преимущества химиоиммунотерапии над моноиммунологическим подходом лишь с точки зрения объективного ответа опухоли и времени до прогрессирования, причем у больных с высокой экспрессией PD-L1 (более 50%) [15]. Это подчеркивает необходимость изучения комбинированного подхода и планирование дополнительных клинических исследований в 1 линии терапии больных диссеминированным раком легкого.

В рандомизированном исследовании III фазы у больных диссеминированным раком молочной железы с тройным негативным фенотипом комбинация атезолизумаба с наб-паклитакселом увеличила время до прогрессирования болезни на 2 месяца (с 5,5 до 7,2 месяцев). При этом медиана общей выживаемости составила 21,3 месяца по сравнению с 17,6 месяцами в группе монокимиотерапии. Интересно отметить, что у больных с высокой экспрессией PD-L1 медиана продолжительности жизни возросла на 10 месяцев [14].

Особенностью данного подхода является эффективность химиоиммунотерапии после прогрессирования на фоне ингибиторов контрольных точек. В клиническом исследовании большим резистентной к стандартной терапии, в т.ч. и check-point ингибиторам, лимфомой Ходжкина была назначена комбинация ниволумаба или пембролизумаба с химиотерапией (винбластин, гемцитабин, бендамустин, липосомальный доксорубин, ифосфамид, карбоплатин, этопозид, цисплатин, цитарабин, дексаметазон, винорелбин). При этом объективный ответ составил 86% по сравнению с 59% в группе монокимиотерапии [14]. Подобные результаты были получены при лечении больных метастатическим раком поджелудочной железы: медиана общей выживаемости была 18,1 и 6,1 месяцев ($p=0,021$) в группе комбинации препаратов и монокимиотерапии, соответственно [16]. А также в случае диссеминированного рака желчевыводящих протоков: медиана общей выживаемости была 14,9 месяцев и 6,0 месяцев, соответственно [14].

Таблица 4.

Эффективность химиоиммунотерапии

Локализация	Комбинация	Препарат сравнения	Объективный ответ	HR для прогрессирования	HR для смерти	Исследование
НПНМРЛ ^x	пембролизумаб + пеметрексед + цисплатин	пеметрексед + цисплатин	47,6% против 18,9% (p<0,001)	0,48 (0,40-0,58)	0,56 (0,45-0,70)	Keynote-189
НПНМРЛ ^x	атезолизумаб + наб-паклитаксел	наб-паклитаксел + карбоплатин	49,2% против 31,9%	0,64 (0,54-0,77) (p<0,0001)	0,79 (0,64-0,98) (p=0,033)	Impower130
ПНМРЛ ^{xx}	пембролизумаб + карбоплатин + паклитаксел или наб-паклитаксел	карбоплатин + паклитаксел или наб-паклитаксел	57,9% против 38,4%	0,56 (0,45-0,70) (p<0,001)	0,64 (0,49-0,85) (p<0,001)	Keynote-407
ПНМРЛ ^{xx}	атезолизумаб + карбоплатин + паклитаксел или наб-паклитаксел	карбоплатин + наб-паклитаксел	49,4% против 41,3%	0,74 (0,62- 0,87)	0,88 (0,73-0,105) (p=0,158) При PD-L1+ 0,48 (0,29-0,81)	Impower131
МРЛ	атезолизумаб + карбоплатин + этопозид	карбоплатин + этопозид	60,2% против 64,4%	0,77 (0,62-0,96) (p=0,02)	0,70 (0,54-0,91) (p=0,007)	Impower133
тнРМЖ ^{xxx}	пембролизумаб + наб-паклитаксел или паклитаксел или карбоплатин + гемцитабин	наб-паклитаксел или паклитаксел или карбоплатин + гемцитабин	-	0,65 (0,49-0,86) (p=0,0012)	-	Keynote-355
тнРМЖ ^{xxx}	атезолизумаб + наб-паклитаксел	наб-паклитаксел	56% против 45,9% (p=0,002)	0,80 (0,69-0,92) (p=0,002)	0,86 (0,72-1,02) (p=0,078) При PD-L1+ 0,71 (0,54-0,94)	Impassion13
Рак желудка	ниволумаб + XELOX/FOLFOX	XELOX/FOLFOX	-	0,68 (0,56-0,81) (p=0,0001)	0,8 (0,68-0,94) (p=0,0002)	CheckMate 649
Рак желудка	ниволумаб + XELOX/S-1 + оксалиплатин	XELOX/S-1 + оксалиплатин	57,5% против 47,8% (p=0,0088)	0,68 (0,51-0,90) (p=0,0007)	0,90 (0,75-1,08) (p=0,257)	ATTRACTION-4
Рак желудка	Пембролизумаб + цисплатин и 5-ФУ/капецитабин	цисплатин и 5-ФУ/капецитабин	-	0,84 (0,70-1,02) (p=0,04)	0,85 (0,7-1,03) (p=0,05) При PD-L1+ 0,85 (0,62-1,17) (p=0,16)	Keynote-062

^x – нешлюскоклеточный немелкоклеточный рак легкого (без активирующих мутаций); ^{xx} – плоскоклеточный немелкоклеточный рак легкого; ^{xxx} – тройной негативный фенотип рака молочной железы (PD-L1 позитивный, CPS более 10).

Перспективным направлением является изучение комбинации конъюгированных препаратов, например T-DM1, с иммунотерапией. На преклинических ортогипотезических HER2/неу позитивных моделях было показано значительное торможение роста опухоли и повышенное накопление опухоль-ассоциированных лимфоцитов в строме [6].

Некоторые результаты клинических исследований комбинации химио- и иммунотерапии представлены в таблице 4 [6, 11, 14, 17].

Таким образом, химиотерапия приводит к высвобождению опухолевых антигенов на фоне гибели злокачественных клеток и повышению экспрессии костимулирующих молекул (PD-L1, МНС, В7 и др.), тем самым стимулируя иммунный ответ. При этом часть иммунорезистентных опухолей («cold») могут трансформироваться в иммунозависимые («hot»). В результате комбинация химио- и иммунотерапии позволяет значительно увеличить объективный ответ опухоли, что, в ряде случаев, коррелирует и с увеличением продолжительности жизни больных. Однако остается ряд нерешенных вопросов, требующих дальнейшего изучения, а именно [12]: 1) доза и последовательность применения препаратов,

2) иммуносупрессивное действие цитостатиков на эффекторные звенья иммунного ответа (активация LAG3, TIM-3, VSIR, NKG2A), 3) активация защитных механизмов клетки на фоне иммунологической гибели клетки (аутофагия), 4) наличие предиктивных биомаркеров (MSI, PD-L1, TMB, DAMPs), 5) необходимость активации антиген-представляющих клеток (FLT3LG, TLR), 6) повышение частоты побочных эффектов на фоне комбинированной терапии.

Заключение

На сегодняшний день в основу терапевтической эффективности различных стратегий лекарственного лечения, таких как химиотерапия или таргетная терапия, помимо основного механизма действия (воздействие на генетический аппарат клетки или блокада сигнального каскада) подключается и иммунологический компонент. В этой связи новые комбинации препаратов с ингибиторами контрольных точек позволяют влиять как непосредственно на опухолевые клетки, так и на их микроокружение. Безусловно, это, в ряде случаев, приводит к значительному контролю злокачественного роста и увеличению продолжительности жизни больных.

Список литературы

1. Hanabab D., Weinberg R. Hallmarks of cancer: the next generation // Cell. – 2011. – Vol. 144. – P. 646–674.
2. Vanneman M., Dranoff G. Combining immunotherapy and targeted therapies in cancer treatment // Nat Rev Cancer. – 2012. – Vol. 12. – P. 237–251.
3. Owen C., Shoushtari A., Chouban D. et al. Management of early melanoma recurrence despite adjuvant anti-PD-1 antibody therapy // Ann Oncol. – 2020. – Vol. 5.
4. Peyraud F., Italiano A. Combined PARP Inhibition and Immune Checkpoint Therapy in Solid Tumors // Cancers (Basel). – 2020. – Vol. 12, № 1502.
5. Hack S., Zhu A., Wang Y. Augmenting Anticancer Immunity Through Combined Targeting of Angiogenic and PD-1/PD-L1 Pathways: Challenges and Opportunities // Front Immunol. – 2020. – Vol. 11, № 11598877.
6. Meric-Bernstam F., Larkin J., Tabernero J., Bonini C. Enhancing anti-tumour efficacy with immunotherapy combinations // Lancet. – 2020. – Vol. 12. – P. 1–13.
7. Motzer R., Alekseev B., Rha S. et al. Lenvatinib plus Pembrolizumab or Everolimus for Advanced Renal Cell Carcinoma // N Engl J Med. – 2021 Feb 13.
8. Guardascione M., Toffoli G. Immune Checkpoint Inhibitors as Monotherapy or Within a Combinatorial Strategy in Advanced Hepatocellular Carcinoma // Int J Mol Sci. – 2020. – Vol. 21, № 17. – P. 6302.
9. Wang M., Liu Y., Cheng Y., Wei Y., Wei X. Immune checkpoint blockade and its combination therapy with small-molecule inhibitors for cancer treatment // Biochim Biophys Acta Rev Cancer. – 2019. – Vol. 1871. – P. 199–224.
10. Bracci L., Schiavoni G., Sistigu A., Belardelli F. Immune-based mechanisms of cytotoxic chemotherapy: implications for the design of novel and rationale-based combined treatments against cancer // Cell Death Differ. – 2014. – Vol. 21. – P. 15–25.
11. Huang M., Jiang X., Wang B., Sun Y., Lu J. Combination therapy with PD-1/PD-L1 blockade in non-small cell lung cancer: strategies and mechanisms // Pharmacol Ther. 2020. – Vol. 219, № 107694.
12. Galluzzi L., Humeau J., Buqué A., Zitvogel L., Kroemer G. Immunostimulation with chemotherapy in the era of immune checkpoint inhibitors // Nat Rev Clin Oncol. – 2020. – Vol. 17. – P. 725–741.
13. Wu J., Waxman D. Immunogenic chemotherapy: Dose and schedule dependence and combination with immunotherapy // Cancer Lett. – 2018. – Vol. 419. – P. 210–221.
14. Barbari C., Fontaine T., Parajuli P. et al. Immunotherapies and Combination Strategies for Immuno-Oncology // Int J Mol Sci. – 2020. – Vol. 21, № 5009.
15. Pathak R., De Lima, Lopes G. et al. Comparative efficacy of chemoimmunotherapy versus immunotherapy for advanced non-small cell lung cancer: A network meta-analysis of randomized trials // Cancer. – 2021. – Vol. 127. – P. 709–719.

16. Ma J., Sun D., Wang J. et al. Immune checkpoint inhibitors combined with chemotherapy for the treatment of advanced pancreatic cancer patients // *Cancer Immunol Immunother.* – 2020. – Vol. 69. – P. 365–372.
17. Smyth E., Cervantes A. Addition of nivolumab to chemotherapy in patients with advanced gastric cancer: a relevant step ahead, but still many questions to answer // *ESMO Open.* – 2020. – Vol. 5. – e001107.

References

1. Hanahan D., Weinberg R. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell.* 2011; 144: 646-674.
2. Vanneman M., Dranoff G. Combining immunotherapy and targeted therapies in cancer treatment. *Nat Rev Cancer.* 2012; 12: 237-251.
3. Owen C., Shoushtari A., Chauban D. et al. Management of early melanoma recurrence despite adjuvant anti-PD-1 antibody therapy // *Ann Oncol.* 2020; 5.
4. Peyraud F., Italiano A. Combined PARP Inhibition and Immune Checkpoint Therapy in Solid Tumors. *Cancers (Basel).* 2020; 12(1502).
5. Hack S., Zhu A., Wang Y. Augmenting Anticancer Immunity Through Combined Targeting of Angiogenic and PD-1/PD-L1 Pathways: Challenges and Opportunities. *Front Immunol.* 2020; 11(11598877).
6. Meric-Bernstam F., Larkin J., Tabernero J., Bonini C. Enhancing anti-tumour efficacy with immunotherapy combinations. *Lancet.* 2020; 12: 1-13.
7. Motzer R., Alekseev B., Rha S. et al. Lenvatinib plus Pembrolizumab or Everolimus for Advanced Renal Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2021. doi: 10.1056/NEJMoa2035716.
8. Guardascione M., Toffoli G. Immune Checkpoint Inhibitors as Monotherapy or Within a Combinatorial Strategy in Advanced Hepatocellular Carcinoma. *Int J Mol Sci.* 2020; 21(17): 6302.
9. Wang M., Liu Y., Cheng Y., Wei Y., Wei X. Immune checkpoint blockade and its combination therapy with small-molecule inhibitors for cancer treatment. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer.* 2019; 1871: 199-224.
10. Bracci L., Schiavoni G., Sistigu A., Belardelli F. Immune-based mechanisms of cytotoxic chemotherapy: implications for the design of novel and rationale-based combined treatments against cancer. *Cell Death Differ.* 2014; 21: 15-25.
11. Huang M., Jiang X., Wang B., Sun Y., Lu J. Combination therapy with PD-1/PD-L1 blockade in non-small cell lung cancer: strategies and mechanisms. *Pharmacol Ther.* 2020; 219(107694).
12. Galluzzi L., Humeau J., Buqué A., Zitvogel L., Kroemer G. Immunostimulation with chemotherapy in the era of immune checkpoint inhibitors. *Nat Rev Clin Oncol.* 2020; 17: 725-741.
13. Wu J., Waxman D. Immunogenic chemotherapy: Dose and schedule dependence and combination with immunotherapy. *Cancer Lett.* 2018; 419: 210-221.
14. Barbari C., Fontaine T., Parajuli P. et al. Immunotherapies and Combination Strategies for Immuno-Oncology. *Int J Mol Sci.* 2020; 2195009).
15. Pathak R., De Lima, Lopes G. et al. Comparative efficacy of chemoimmunotherapy versus immunotherapy for advanced non-small cell lung cancer: A network meta-analysis of randomized trials. *Cancer.* 2021; 127: 709-719.
16. Ma J., Sun D., Wang J. et al. Immune checkpoint inhibitors combined with chemotherapy for the treatment of advanced pancreatic cancer patients. *Cancer Immunol Immunother.* 2020; 69: 365-372.
17. Smyth E., Cervantes A. Addition of nivolumab to chemotherapy in patients with advanced gastric cancer: a relevant step ahead, but still many questions to answer // *ESMO Open.* 2020; 5: e001107.