

DOI: 10.17650/2313-805X-2021-8-4-8-20



Эффективность иммунотерапии при разных злокачественных новообразованиях: обзор литературы

К.А. Гаптулбарова^{1,2}, М.М. Цыганов¹, М.К. Ибрагимова^{1,2}, А.М. Певзнер^{1,2}, Л.В. Спирина¹, Н.В. Литвяков¹

¹Научно-исследовательский институт онкологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр» Российской академии наук; Россия, 634009 Томск, Кооперативный пер., 5;

²ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский государственный университет»; Россия, 634050 Томск, пр-т Ленина, 36

Контакты: Матвей Михайлович Цыганов TsyganovMM@yandex.ru

Известно, что иммунная система играет одну из основных ролей в развитии онкологии. Это подтверждается и тем, что пациенты с врожденным или приобретенным иммунодефицитом имеют более высокие риски развития рака. На сегодняшний день выделяют несколько видов иммунотерапии, каждый из которых имеет свой механизм действия. В этом обзоре представлены данные клинических исследований основных вариантов лечения, в основе которых лежат механизмы иммунотерапии, такие как клеточная иммунотерапия, применение антител и цитокинов, комбинированная иммунотерапия (с использованием чекпойнт-ингибиторов). Приведенные сведения свидетельствуют о положительной тенденции этого способа лечения у больных с онкологическими заболеваниями.

Ключевые слова: иммунотерапия, клеточная иммунотерапия, цитокины, ингибиторы контрольных точек, прогноз, эффективность лечения

Для цитирования: Гаптулбарова К.А., Цыганов М.М., Ибрагимова М.К. и др. Эффективность иммунотерапии при разных злокачественных новообразованиях: обзор литературы. Успехи молекулярной онкологии 2021;8(4):8–20. DOI: 10.17650/2313-805X-2021-8-4-8-20.

Efficiency in different immunotherapy of cancer: literature review

K.A. Gaptulbarova^{1,2}, M.M. Tsyganov¹, M.K. Ibragimova^{1,2}, A.M. Pevzner^{1,2}, L.V. Spirina¹, N.V. Litviakov¹

¹Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences; 5 Kooperativny Ln., Tomsk 634009, Russia;

²National Research Tomsk State University; 36 prospect Lenina, Tomsk 634050, Russia

Contacts: Matvey Mikhailovich Tsyganov TsyganovMM@yandex.ru

It is known that the immune system plays one of the main roles in the development of oncology. This is confirmed by the fact that patients with congenital or acquired immunodeficiency have a higher risk of developing cancer. To date, there are several types of immunotherapy, each of which has its own mechanism of action. This review presents data from clinical studies of the main treatment options using immunotherapy mechanisms, such as cellular immunotherapy, the use of antibodies and cytokines, and combination immunotherapy (using checkpoint inhibitors). These data indicate a positive trend of this method of treatment in patients with cancer.

Key words: immunotherapy, cellular immunotherapy, cytokines, checkpoint inhibitors, prognosis, treatment efficacy

For citation: Gaptulbarova K.A., Tsyganov M.M., Ibragimova M.K. et al. Efficiency in different immunotherapy of cancer: literature review. Uspekhi molekulyarnoy onkologii = Advances in Molecular Oncology 2021;8(4):8–20. (In Russ.). DOI: 10.17650/2313-805X-2021-8-4-8-20.

ВВЕДЕНИЕ

Довольно давно известно, что иммунная система человека может играть большую роль в развитии

опухолей. Было установлено, что пациенты с врожденным или приобретенным иммунодефицитом имеют более высокие риски развития рака. Несмотря на это,

системный иммунодефицит как причина развития опухолей — довольно редкое явление. В среднем в мире регистрируется 1 случай данного заболевания на 100 тыс. человек [1].

Впервые случаи, когда опухолевые образования подвергались полной или частичной регрессии после инфекционных заболеваний, были описаны в конце XVII — начале XVIII в. в Египте, но попытки лечения рака непосредственно путем стимуляции иммунной системы начались только во 2-й половине XVIII в. Более 135 лет назад немецкие врачи W. Busch и F. Fehleisen независимо друг от друга заметили регрессию опухолей после инфекционного заболевания рожи. После этого, в 1868 г., W. Busch впервые намеренно инфицировал рождистым воспалением больного раком и зарегистрировал уменьшение размера новообразований [2]. В 1882 г. F. Fehleisen идентифицировал *Streptococcus pyogenes* как возбудителя рожи [3]. Следующие попытки стимуляции иммунной системы человека для лечения онкологических заболеваний в 1891 г. осуществил американский хирург W.B. Coley [4]. Он также был убежден, что наличие тяжелой инфекции может вызывать регрессию опухоли. Проведенные им эксперименты показали, что привитые онкологическому больному инактивированные бактерии не вызывали инфекционное заболевание, но развивались все признаки воспаления, организм начинал бороться, и опухоль исчезала. Интересно, что в экспериментах *in vitro* бактериальные штаммы никак не воздействовали на опухолевые клетки. Исходя из этого был сделан важный вывод, что инфекция не воздействует на новообразование, а активирует иммунитет пациента, что приводит к регрессии опухолевого узла [5]. L.J. Old одним из первых применил на мышинной модели вакцину BCG (*Bacillus Calmette-Guerin*), которая является ослабленным штаммом *Mycobacterium bovis* [6]. Дальнейшее клиническое использование данной вакцины при лечении больных раком мочевого пузыря показало весьма обнадеживающие результаты [7].

На основании этого также стали предполагать, что вирусные инфекции могут оказывать иммуностимулирующее действие и, как следствие, влиять на лечение опухоли. В 1904 г. G. Dock описал клинический случай: у пациентки с острым лейкозом наблюдалась временная ремиссия после перенесенной инфекции гриппа [8]. Далее сообщалось о многих других случаях, когда спонтанные ремиссии и регрессии опухолей происходили в условиях естественно приобретенных вирусных инфекций [9, 10]. Таким образом, были найдены достаточно веские аргументы в пользу стимуляции иммунной системы онкологических больных с целью улучшения результатов лечения, вплоть до полной регрессии опухоли.

За последние несколько десятилетий был достигнут огромный прогресс в понимании того, как опухолевые клетки взаимодействуют с иммунной системой [11]. Несомненным преимуществом иммунотерапии является ее универсальность, поскольку она работает даже в тех случаях, когда неэффективны другие виды лечения.

При этом иммунопрепараты могут усиливать основную терапию, существенно повышая шансы на объективный ответ на лечение. В отличие от химиотерапии, в ходе которой применяются препараты, воздействующие на многие клетки организма, иммунотерапия представляет собой некий аналог таргетной терапии, когда у препарата есть определенная мишень. В связи с этим реже возникают побочные эффекты. И, наконец, иммунотерапия позволяет стимулировать врожденный иммунитет организма, что обеспечивает долгосрочный эффект и помогает снизить риск развития рецидива.

ОСНОВНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ИММУНОТЕРАПИИ

На сегодняшний день условно выделяют несколько видов иммунотерапии, каждый из которых имеет определенный механизм действия. Иммунотерапия опухолей может быть разделена на активную, пассивную или гибридную (одновременно активную и пассивную). Активная иммунотерапия стимулирует иммунную систему пациента на атаку опухолевых клеток путем воздействия на опухолевые антигены, а пассивная усиливает существующие противоопухолевые реакции и предполагает использование моноклональных антител, лимфоцитов, цитокинов и т.д. [12]. В зависимости от способа воздействия иммунотерапию разделяют на клеточную, комбинированную, иммунотерапию антителами и цитокинами.

Клеточная иммунотерапия. Одним из типов клеточной иммунотерапии является иммунотерапия дендритными клетками (ДК), которые представляют собой антигенпрезентирующие клетки (АПК) [13, 14]. Такое лечение запускает противоопухолевые реакции посредством переноса опухолевых антигенов в лимфатические узлы, что активирует их, заставляя атаковать опухолевые клетки с помощью активированных Т-клеток [15]. Презентация антигенов в лимфатических узлах происходит благодаря главному комплексу гистосовместимости (major histocompatibility complex, ГКГ) через рецептор Т-клеток [16]. Однако антигенных комплексных взаимодействий посредством рецептора Т-клеток не хватает для активации этих клеток. Поэтому необходимы другие костимулирующие сигналы, такие как CD80, CD86 и CD28 [17]. После активации несколькими сигналами Т-клетки, особенно CD8⁺-Т-клетки, играющие основную роль в противоопухолевом иммунном ответе, активируются и начинают размножаться. В результате активированные эффекторные Т-клетки выходят из лимфатических узлов и, взаимодействуя с рецепторами Т-клеток, PD-1 (рецептор программируемой клеточной гибели 1, programmed cell death 1) и PD-L1 (лиганд рецептора программируемой клеточной гибели 1, programmed death-ligand 1), влияют на первичную опухоль [17].

Для того чтобы индуцировать ДК, можно провести вакцинацию аутологичными лизатами опухолей или короткими пептидами [18]. В некоторых случаях возможно применение дополнительных высокоиммуногенных

веществ для усиления иммунного и противоопухолевого ответа [19]. Еще один способ активации заключается в выделении ДК из крови пациента и индукции их вне организма с последующим введением полученной «вакцины» в организм пациента.

Одним из активаторов ДК может быть лучевая терапия, после воздействия которой на первичный опухолевый узел умирающие опухолевые клетки начинают активно экспрессировать ассоциированные с повреждениями молекулярные паттерны (damage-associated molecular pattern, DAMP), кальретикулин, аденозинтрифосфат, белок HMGB1, ИНФ 1-го типа, нуклеиновые кислоты, аннексин A1 и т.д. [15]. В результате облученные клетки опухоли высвобождают большое количество опухолевых антигенов. Далее АПК, такие как ДК и фагоцитарные клетки, взаимодействуют с появившимися антигенами опухоли, а затем мигрируют в лимфатические узлы.

В последние годы в клиническую практику внедряются новые методы адаптивной клеточной терапии с использованием Т-клеток, которые наделяются специфической активностью посредством модификации химерными антигенными рецепторами (chimeric antigen receptor T cells, CAR-T cells) [20], в результате чего индуцируется иммунный ответ против опухолевых клеток. Данный вид клеточной иммунотерапии носит название CAR-T-терапии (CAR-T cell therapy). Химерные антигенные рецепторы наделяют Т-клетки антигенспецифическим распознаванием, повышенной активацией и пролиферацией независимо от главного комплекса гистосовместимости (ГКГ) [21]. Как и в случае клеточной иммунотерапии ДК, процесс получения модифицированных CAR-T-клеток предполагает забор Т-клеток из крови пациента. Затем проводится процесс включения в Т-клетки гена, кодирующего специфические рецепторы антигена, и осуществляется продукция CAR на поверхности клеток. Заключительным этапом является культивирование и введение аутологичных CAR-T-клеток обратно в организм больного.

Большинство исследований в данной области посвящены раку крови. Первыми одобренными модифицированными CAR-T-клетками являются клетки, нацеленные на антиген CD19, присутствующий при остром лимфобластном лейкозе, диффузной В-крупноклеточной лимфоме и др. [22]. В настоящее время существуют CAR-T-клетки, содержащие 2 костимулирующие молекулы, такие как CD28+ и CD134+ (OX40) или CD28+ и CD137+ (4-1BB), которые связаны с повышенной продукцией цитокинов и литической активностью по отношению к опухоли [21, 23]. Несмотря на успехи применения данной стратегии при гемобластозах, нацеливание CAR-T-клеток на солидные опухоли является более сложным процессом в связи с особенностями гистопатологической структуры, высокой внутриопухолевой гетерогенностью, дефицитом специфических антигенов, иммуносупрессивной средой солидных новообразований. Кроме того, целевые антигены гематологических злокачественных

новообразований, как правило, однотипны, а антигены, экспрессируемые на солидных опухолях, гетерогенны и различаются не только у опухолей разного гистологического варианта, но и у метастазов и первичного опухолевого узла [21]. Еще одним существенным недостатком CAR-T-терапии является то, что используются аутологичные клетки и препараты CAR-T-лимфоцитов могут применяться только у их донора — больного раком. Это резко увеличивает стоимость такой терапии.

Иммунотерапия антителами. Препараты, содержащие моноклональные антитела, довольно широко применяются в современной онкологии. Каждое антитело имеет конкретную мишень на опухолевой клетке [24]. При этом гибель этой клетки может быть обусловлена несколькими механизмами: прямым действием антитела (посредством блокады рецептора или агонистической активности, индукции апоптоза, доставки лекарственного средства или цитотоксического агента); иммуноопосредованным механизмом уничтожения опухолевых клеток (комплемент-зависимая цитотоксичность (complement dependent cytotoxicity), антителозависимая клеточная цитотоксичность (antibody-dependent cellular cytotoxicity) и регуляция функции Т-клеток; специфическое воздействие антител на сосудистую сеть опухоли и строма [25].

Прямое действие на опухолевые клетки проявляется в связывании антитела с рецептором, находящимся на поверхности опухолевой клетки. В результате этого его активация приводит к апоптозу. Также может происходить ингибирование рецептора, что приводит к блокированию димеризации, активации киназы, передаче сигналов и т.п. В конечном счете это вызывает гибель клеток.

Комплемент-зависимая цитотоксичность является механизмом лизиса клеток-мишеней посредством связывания антитела с клеткой и активации системы комплемента с формированием мембраноатакующего комплекса. При этом механизм действия антителозависимой клеточной цитотоксичности заключается в активизации антителом Т-клеток, опосредованной перекрестной презентации антигена ДК и подавлении рецепторов, ингибирующих Т-клетки, например CTLA-4 (Т-лимфоцит-ассоциированного белка 4) и PD-1 [25]. Кроме того, возможно действие моноклональных антител через NK-клетки (natural killer cells). В этом случае антитела образуются в области антигенсвязывающего фрагмента (antigen-binding fragment, Fab) и области Fc (fragment crystallizable region, Fc region), которые распознаются клетками иммунной системы через поверхностные рецепторы Fc. NK-клетки встречают покрытые антителами клетки, Fc-области последних взаимодействуют с их Fc-рецепторами, высвобождая перфорин и гранзим В, чтобы уничтожить опухолевую клетку [26, 27].

Иммунотерапия цитокинами. Цитокины могут продуцировать практически все клетки организма, но наиболее широкий их спектр вырабатывают иммунокомпетентные клетки [28]. Цитокины имеют большой функциональный интерфейс и контролируют все

основные клеточные процессы: пролиферацию, дифференцировку, эффекторные функции и выживание лейкоцитов. Это своего рода язык межклеточного общения [29–31]. В последние годы ряд цитокинов, включая интерлейкин 2 (ИЛ-2), ИЛ-12, ИЛ-15, ИЛ-21, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (colony stimulating factor 2) и интерферон α (ИНФ α), показали высокую противоопухолевую эффективность [31, 32]. Интерферон продемонстрировал высокую результативность у больных волосатоклеточным лейкозом, саркомой Капоши, ассоциированной с синдромом приобретенного иммунного дефицита, фолликулярной лимфомой, хроническим миелоидным лейкозом и злокачественной меланомой. Ранее для лечения рака почки активно использовали ИНФ [33]. Интерлейкин 2 применяют при лечении злокачественной меланомы и почечно-клеточного рака [34].

Стимуляция иммунной системы ИНФ 1-го типа (ИНФ α и ИНФ β) осуществляется через рецепторы IFNAR1 и IFNAR2 [35], которые передают сигналы через связанные с ними тирозинкиназные проводящие пути Tyk2 и JAK1 с последующим иницированием множественных каскадов фосфорилирования STAT1 и STAT2 (транскрипционных факторов) [36, 37]. Возбуждение молекул ГКГ в опухолевых клетках обеспечивает созревание ДК [38]. Происходит активация цитотоксических Т-лимфоцитов, НК-клеток и макрофагов [39]. Кроме того, IFN 1-го типа оказывают дополнительное цитостатическое и апоптотическое действие на опухолевые клетки, а также антиангиогенное действие на новообразование сосудов опухоли [28]. В частности, было показано, что применение IFN α -2b в дополнение к тремелимумабу (моноклональное антитело против CTLA-4) увеличивает частоту объективного ответа у больных меланомой IV стадии). Частота полных и частичных регрессий составляет 24 % (9 из 37 пациентов) [40]. Аналогичный результат был продемонстрирован для пациентов с колоректальным раком: применение ИНФ α в комбинации с иммуногенной вакциной р53-SLP показало наличие хорошего ответа на проводимое лечение [41].

Система ИЛ-2 действует также через тирозинкиназные проводящие пути JAK1 и JAK3 и активаторы транскрипции (STAT) [42]. Интерлейкин выступает фактором роста Т-клеток во время инициации иммунного ответа и играет решающую роль в прекращении клеточных ответов для поддержания собственной толерантности [43, 44].

Комбинированная иммунотерапия: ингибиторы контрольных точек иммунного ответа (чекпойнт-ингибиторы). Ингибиторы контрольных точек иммунного ответа, также известные как чекпойнт-ингибиторы (checkpoint inhibitors), – группа современных иммуноонкологических препаратов, механизм действия которых направлен на блокирование ключевых точек иммунитета, в частности, на антиген цитотоксического CTLA-4 и PD-1, а также его лиганды (PD-L1 и PD-L2) [45, 46].

Было установлено, что комбинация различных иммунотерапевтических средств, таких как ингибиторы PD-1 и CTLA-4, может усиливать противоопухолевый ответ [47]. Разработка ингибиторов контрольных точек иммунного ответа была впервые рассмотрена J.P. Allison и соавт. [48]. Они описали критическую функцию CTLA-4 как негативного регулятора активации Т-клеток [49].

Рецептор CTLA-4 (CD152) представляет собой мембранный белок, имеющий сходную структуру с CD28 (костимуляторным рецептором на поверхности Т-клеток), и служит ключевым элементом в процессе активации эффекторных Т-лимфоцитов. CTLA-4 подавляет дальнейшую активацию цитотоксических Т-клеток, конкурируя со стимулирующим лигандом CD28 за связывание с CD80 и CD86 на АПК, предотвращая 2-й сигнал, необходимый для активации Т-клеток [48]. Помимо подавления доставки 2-го сигнала с помощью АПК в последние годы были открыты дополнительные механизмы CTLA-4. Т-регуляторные клетки конститутивно экспрессируют CTLA-4 и могут напрямую удалять стимулирующие лиганды CD80 и CD86 с поверхности активированных АПК посредством трансэндоцитоза. Было также показано, что CTLA-4 способствует подвижности Т-клеток, препятствуя образованию микрокластеров. Это приводит к сокращению времени пребывания АПК-Т-клеток и может индуцировать опосредованную индоламин-2,3-диоксигеназой (indoleamine-2,3-dioxygenase, IDO) иммуносупрессию [49, 50]. Кроме того, CTLA-4 ведет к подавлению нижестоящих путей PI3K (фосфоинозитид-3-киназа)/Akt (α серин/треониновая протеинкиназа), циклина D3, CDK4/CDK6 и NF- κ B (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells), изменяя дифференцировку Т-клеток [49, 51, 52]. Антагонистические антитела к CTLA-4, включая ипилимумаб, заставляют CD80 и CD86 предпочтительно связываться с CD28, глобально повышая активацию Т-клеток.

Моноклональные антитела к PD-1/PD-L1 также используются в современной иммунотерапии солидных опухолей. Рецептор PD-1 (CD279) – мембранный белок, представляющий собой один из коингибирующих рецепторов и экспрессирующийся на поверхности антиген-стимулированных Т-клеток [53]. Впервые их обнаружили Y. Ishida и T. Honjo и соавт. из Киотского университета в начале 1990-х годов [54]. Доклинические данные, которые были получены в последующие годы, установили центральную роль PD-1/PD-L1 в подавлении опосредованных Т-клетками иммунных ответов. Аналогично CTLA-4 экспрессия гена PD-1 увеличивается в активированных Т-клетках. Однако в отличие от CTLA-4 действие PD-1 направлено на опухолевое микроокружение и способствует снижению Т-клеточного эффекторного ответа [55]. В дополнение к своему взаимодействию с PD-1 PD-L1 также имеет сродство и к CD80, который, в свою очередь, участвует в активации Т-лимфоцитов за счет взаимодействия с CD28 [54, 56]. PD-L2 также

связывает PD-1 и экспрессируется исключительно на АПК, тогда как *PD-L1* может экспрессироваться опухолевыми, эпителиальными клетками, ДК, макрофагами и фибробластами, а также истощенными Т-клетками. Когда PD-1 лигируется с PD-L1 или PD-L2, нижестоящая передача сигналов и активация TCR (Т-клеточного рецептора) подавляются. Экспрессия PD-L1 повышается в условиях присутствия ИНФγ, вероятно, происходящего из инфильтрирующих опухоль эффекторных Т-клеток.

В настоящее время основными современными препаратами с механизмом ингибирования контрольных точек иммунного ответа являются анти-PD-1-препараты (ниволумаб [57] и пембролизумаб [58–60]), анти-PD-L1-препараты (атезолизумаб, авелумаб, дурвалумаб [61, 62]) и анти-CTLA-4-препараты (ипилимумаб и тремелимуаб [63]).

Широко исследуемым иммунопрепаратом является атезолизумаб (тецентрик), который представляет собой гуманизированное моноклональное антитело, блокирующее путь запрограммированной клеточной гибели, ингибирующее связывание PD-L1 с PD-1 и при этом восстанавливающее опухолеспецифический Т-клеточный иммунитет [64]. Из 112 пациенток, включенных в исследование, 19 получали атезолизумаб в качестве терапии 1-й линии (1-я группа), а 93 пациенткам его назначили после по меньшей мере 2 линий предшествующей химиотерапии (2-я группа). В результате было показано, что 1- и 2-летняя общая выживаемость больных 1-й группы составила соответственно 63 и 47 %, а 2-й группы — 37 и 18 % соответственно. Важно отметить, что у пациенток с объективным ответом на лечение медиана выживаемости без прогрессирования составила 21,1 мес [64]. Другое исследование показало лучшие результаты лечения у больных, получавших комбинированное лечение ниволумабом и ипилимуабом, по сравнению с больными, которым проводили монотерапию ипилимуабом. Тем не менее медиана выживаемости без прогрессирования в 1-й группе составила всего 4,4 мес [65].

Важно отметить, что у некоторых пациентов наблюдается резистентность к ингибиторам контрольных точек иммунного ответа. В этом случае частоту ответа на лечение можно повысить с помощью комбинированного применения чекпойнт-ингибиторов и противоопухолевой терапии (например, стимулировать инфильтрацию Т-клеток в опухоли). Кроме того, показано, что такие методы лечения, как лучевая терапия, иммуногенная химиотерапия, использование препаратов, направленных на сосудистую сеть, и другие могут улучшить эффективность иммунопрепаратов [66].

Клинические исследования иммунотерапии злокачественных новообразований. В обзоре были рассмотрены исследования, описывающие применение иммунотерапии при лечении различных злокачественных новообразований.

В таблице обобщены данные 26 исследований влияния иммунотерапии на результаты лечения и исход злокачественных новообразований различных локализаций за период с 1995 по 2019 г., полученные за последние 25 лет (см. таблицу). Полученные данные сильно варьируют.

Независимо от локализации опухоли и применяемой иммунотерапии частота пациентов с полной регрессией опухоли составила 7,4 %, с частичной регрессией — 21,4 %. Всего исследованы 4385 пациентов. В 7 работах были оценены показатели выживаемости без прогрессирования у больных с наличием объективного ответа. Медиана выживаемости без прогрессирования данных пациентов составила 14,5 мес, а всех обследованных пациентов во всех работах составила всего 10,4 мес. В 9 исследованиях была изучена эффективность иммунотерапии у больных с метастатической меланомой. В основном при лечении применялись цитокины, в 3 случаях — ингибиторы контрольных точек. Частота объективного ответа у таких пациентов составила 10,8 %. Выживаемость без прогрессирования изменялась в пределах 3–77,3 мес (медиана 22,9 мес). Полная и частичная регрессия у больных с метастатическим почечно-клеточным раком наблюдалась в 13,7 % случаев (медиана выживаемости — 20,5 мес).

Важно отметить, что иммунотерапия не обладает выраженной цитотоксической активностью по отношению к нормальным клеткам органов и тканей (печени, легких, почек, мышечной ткани и др.), что, в свою очередь, снижает уровень риска развития побочных эффектов от проводимого лечения [92]. Тем не менее в некоторых случаях обратной стороной такой эффективной терапии является риск возникновения опасных для жизни нежелательных явлений, в первую очередь гиперцитокинемии опухоли (цитокинового шторма) [93, 94].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Иммунотерапия различных видов рака в настоящее время становится самостоятельным видом терапии. В отличие от стандартных тактик лечения применение иммунотерапии и ее комбинации с другими (иммунными или стандартными) методами является ведущим направлением и лучшим вариантом и позволяет увеличить эффективность терапии онкологических больных. Нет ничего более мощного и целевого, чем антигенспецифический иммунитет.

Использование различных механизмов, связанных с модификацией иммунного ответа, имеет отражение в существующих подходах к лекарственной терапии, долгое время существовавших изолированно и принятых в качестве дополнительных противоопухолевых средств для отдельных видов опухолей. В настоящее время, данные подходы становятся самостоятельным направлением лечения новообразований различных локализаций, а иммунопрепараты — препаратами выбора. Продолжительное время (до распространения

Клинические исследования эффективности иммунотерапии
Clinical trials assessing the efficacy of immunotherapy

Источ- ник Reference	Год издания Year	Локализация опухоли Tumor location	Препарат (вакцина) Drug/vaccine	Объективный ответ на лечение Objective response to treatment		Общее число пациентов, абс. Total number of patients, abs.	Медиана выживаемости без прогрессирования у пациентов с ПР и ЧР на лечение / у всех пациентов, мес Median progression-free survival in patients with CR and PR to treatment / in all patients, months
				ПР, абс. (%) CR, abs. (%)	ЧР, абс. (%) PR, abs. (%)		
[67]	1995	Метастатический почечно- клеточный рак Metastatic renal cell carcinoma	Интерлейкин 2 Interleukin 2	32 (14,0)	—	225	19,0/—
[68]	1998	Метастатическая меланома Metastatic melanoma	Интерлейкин 2 Interleukin 2	12 (6,6)	15 (8,2)	182	10,6/77,3
		Рак почки Kidney cancer	Интерлейкин 2 Interleukin 2	21 (9,3)	22 (9,7)	227	14,3/70,8
[69]	1998	Метастатическая глиобластома Metastatic glioblastoma	Лимфокин-активированные клетки + рекомбинантный интерлейкин 2 Lymphokine-activated cells + recombinant interleukin 2	—	—	13	—/9,3
[70]	1999	Метастатическая меланома Metastatic melanoma	Интерлейкин 2 Interleukin 2	17 (6,0)	26 (10,0)	270	—/30,0
[71]	2000	Метастатический рак пищевода Metastatic esophageal cancer	Мононуклеарные клетки периферической крови Peripheral blood mononuclear cells	1 (9,0)/	3 (27,2)	11	14,5/—
[72]	2001	Метастатический рак мочевого пузыря Metastatic bladder cancer	Аутологичные дендритные клетки пациентов, активиро- ванные антигеном Mage-A3 MAGE-A3-activated autologous dendritic cells	1 (3,6)	2 (7,1)	28	2,0/6,5
[73]	2003	Метастатический колоректальный рак Metastatic colorectal cancer	Фторурацил/лейковорин + низкая доза бевацизумаба Fluorouracil/leucovorin + low dose of bevacizumab	14 (40)	—	35	—/9,0
			Фторурацил/лейковорин + высокая доза бевацизумаба Fluorouracil/leucovorin + high dose of bevacizumab	8 (24)	—	33	—/7,2

Продолжение таблицы
Continuation of table

Источ- ник Reference	Год издания Year	Локализация опухоли Tumor location	Препарат (вакцина) Drug/vaccine	Объективный ответ на лечение Objective response to treatment	Общее число пациентов, abs. Total number of patients, abs.	Медиана выживаемости без прогрессирования у пациентов с ПР и ЧР на лечение / у всех пациентов, мес Median progression-free survival in patients with CR and PR to treatment / in all patients, months
[74]	2004	Метастатический колоректальный рак Metastatic colorectal cancer	Болусный 5-фторурацил и лейковорин + бевацизумаб Pole 5-fluorouracil and leucovorin + bevacizumab	15 (3,7)	402	—/10,6
[75]	2007	Метастатическая меланома Metastatic melanoma	Интерлейкин 21 Interleukin 21	—	29	—/3,0
[76]	2007	Метастатический колоректальный рак Metastatic colorectal cancer	Оксалиплатин, фторурацил и лейковорин + бевацизумаб Oxaliplatin, fluorouracil and leucovorin + bevacizumab	5 (1,7)	286	—/7,3
[77]	2007	Метастатический рак желудка Metastatic gastric cancer	Монотерапия бевацизумабом Bevacizumab monotherapy	2 (0,7)/	243	—/2,7
			Лапатиниб Lapatinib	—	46	—/2,0
			Панитумумаб + оксалиплатин/ бевацизумаб Panitumumab + oxaliplatin/ bevacizumab	—	413	—/10,0
[78]	2009	Метастатический рак желудка Metastatic gastric cancer	Оксалиплатин/бевацизумаб Oxaliplatin/bevacizumab	2 (0,5)	410	—/11,4
			Панитумумаб + иринотекан/ бевацизумаб Panitumumab + irinotecan/ bevacizumab	—	115	—/10,1
			Иринотекан/бевацизумаб Irinotecan/bevacizumab	—	115	—/11,7
[79]	2012	Метастатическая меланома Metastatic melanoma	Интерлейкин 21 Interleukin 21	—	40	—/5,3
[80]	2016	Немелкоклеточный рак легкого ППВ–IV Stage IIIB–IV non-small-cell lung cancer	Ниволумаб Nivolumab	4 (8,0)/	52	—/3,6

Продолжение таблицы
Continuation of table

Источник Reference	Год издания Year	Локализация опухоли Tumor location	Препарат (вакцина) Drug/vaccine	Объективный ответ на лечение Objective response to treatment		Общее число пациентов, абс. Total number of patients, abs.	Медиана выживаемости без прогрессирования у пациентов с ПР и ЧР на лечение / у всех пациентов, мес Median progression-free survival in patients with CR and PR to treatment / in all patients, months
[81]	2016	Метастатическая меланома Metastatic melanoma	Ипилимумаб Ipilimumab	—	—	475	—/48,3
[82]	2017	Метастатическая меланома Metastatic melanoma	Интерлейкин 2 Interleukin 2	19 (8,0)	24 (10,0)	237	88,9/—
[83]	2017	Метастатический трижды негативный рак молочной железы Metastatic triple-negative breast cancer	Ниволумаб Nivolumab	13 (26)	13 (26)	50	—/9,0
[84]	2017	Метастатический почечно-клеточный рак Metastatic renal cell carcinoma	Ниволумаб + ипилимумаб (в дозе 3 мг/кг и 1 мг/кг) Nivolumab + ipilimumab (3 mg/kg and 1 mg/kg, respectively)	5 (10,6)	14 (29,7)	47	—/7,7
			Ниволумаб + ипилимумаб (в дозе 1 мг/кг и 3 мг/кг) Nivolumab + ipilimumab (1 mg/kg and 3 mg/kg, respectively)	—	19 (40,4)	47	—/9,4
[85]	2017	Рак кишечника Colon cancer	Адоптивная клеточная иммуно- терапия активированными лимфоцитами Adoptive cellular immunotherapy with activated lymphocytes	—	—	13	—/—
		Рак желудка Gastric cancer		—	—	2	—/—
		Рак поджелудочной железы Pancreatic cancer		—	1 (4,8)	4	—/7
		Рак пищевода Esophageal cancer		—	—	2	—/—
[86]	2017	Метастатический почечно-клеточный рак Metastatic renal cell carcinoma	Ниволумаб Nivolumab	—	31 (20,0)	153	—/28,1

Окончание таблицы
End of table

Источ- ник Reference	Год издания Year	Локализация опухоли Tumor location	Препарат (вакцина) Drug/vaccine	Объективный ответ на лечение Objective response to treatment	Общее число пациентов, абс. Total number of patients, abs.	Медиана выживаемости без прогрессирования у пациентов с ПР и ЧР на лечение / у всех пациентов, мес Median progression-free survival in patients with CR and PR to treatment / in all patients, months
[87]	2017	Метастатическая меланома Metastatic melanoma	Ниволумаб Nivolumab	–	452	–/12,0
			Ипилимумаб Nivolumab	–	453	–/12,0
[88]	2018	Метастатический трижды негативный рак молочной железы Metastatic triple-negative breast cancer	Пембролизумаб Pembrolizumab	3 (3,6)	84	–/2,1
[89]	2019	Метастатическая меланома Metastatic melanoma	Интерлейкин 2 Interleukin 2	4 (10,0)	40	12,0–48,0/12,0–24,0
		Почечно-клеточный рак Renal cell carcinoma		2 (11,8)	17	24,0/24,0
[90]	2019	Метастатический почечно- клеточный рак Metastatic renal cell carcinoma	Облученная вакцина против аутологических опухолевых клеток + CpG-B и GM-CSF + CpG-B и ИНФ α Vaccination with irradiated autologous tumor cells + CpG-B and GM-CSF + CpG-B and INF- α	2 (13,3)	15	6,8/144,0
[91]	2019	Метастатическая меланома Metastatic melanoma	Ниволумаб Nivolumab	2 (1,9)	107	–/22,9
		Метастатический почечно- клеточный рак Metastatic renal cell carcinoma	Ниволумаб Nivolumab	1 (2,9)	34	–/12,9
		Немелкоклеточный рак легкого Non-small-cell lung carcinoma	Ниволумаб Nivolumab	–	129	–/19,1

Примечание. ПР – полная регрессия; ЧР – частичная регрессия; CpG-B – олигонуклеотид CpG класса B; GM-CSF – гранулоцитарно-макрофагальный колониести-
мулирующий фактор; ИНФ α – интерферон α .

Note. Complete regression; PR – partial regression; CpG-B – class B of CpG oligodeoxynucleotide; GM-CSF – granulocyte-macrophage colony stimulating factor; INF α – interferon α .

таргетной терапии) иммунотерапия цитокинами была перспективным методом лечения диссеминированного рака почки. Клеточная иммунотерапия широко применяется при гематологических онкологических заболеваниях. Иммунотерапия антителами, трансформированная в дальнейшем в терапию чекпойнт-ингибиторами, в настоящее время занимает отдельную нишу. Можно предположить, что с учетом универсальности действия данных препаратов они могут быть использованы для лечения опухолей различного происхождения.

Однако применение современных подходов иммунотерапии без определения молекулярных маркеров, предсказывающих их эффективность, не позволяет существенно повысить показатели общей,

безметастатической и безрецидивной выживаемости. Представленные разнородные данные ряда исследований служат тому доказательством: общее число объективных ответов на лечение не превышает 40 %. В настоящее время ведется поиск предиктивных маркеров иммунотерапии, их связи с видом лечения, а также методов исследования и алгоритмов оценки уровня эффективности терапии.

Для решения данной проблемы необходимы широкомасштабные молекулярно-генетические и иммуногистохимические исследования. Такие междисциплинарные исследования позволят не только расширить фундаментальные представления об иммунной системе, но и сформировать подходы к персонализированному назначению иммунотерапии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Oiseth S.J., Aziz M.S. Cancer immunotherapy: a brief review of the history, possibilities, and challenges ahead. *J Cancer Metastasis Treat* 2017;3(10):250–61. DOI: 10.20517/2394-4722.2017.41.
- Busch W. Aus der Sitzung der medicinischen Section vom 13 November 1867. *Berl Klin Wochenschr* 1868;5:137.
- Fehleisen F. Ueber die Züchtung der Erysipelkokken auf künstlichem Nährboden und ihre Übertragbarkeit auf den Menschen. *Dtsch Med Wochenschr* 1882;8(31):553–4.
- Coley W.B. II. Contribution to the knowledge of sarcoma. *Annals of surgery* 1891;14(3):199.
- Пронько Д. Прицел на раковые мишени. Наука и инновации 2017;3(169):29–31. [Pron'ko D. Aiming at cancer targets. Science and innovation = Nauka i innovacii 2017;3(169):29–31. (In Russ.)].
- Old L.J., Clarke D.A., Benacerraf B. Effect of Bacillus Calmette-Guerin infection on transplanted tumours in the mouse. *Nature* 1959;184(4682):291–2. DOI: 10.1038/184291a0.
- Morales A., Eidinger D., Bruce A. Intracavitary Bacillus Calmette-Guerin in the treatment of superficial bladder tumors. *J Urol* 1976;116(2):180–2. DOI: 10.1016/S0022-5347(17)58737-6.
- Dock G. The influence of complicating diseases upon leukaemia. *The American J Med Sci* (1827–1924) 1904;127(4):563.
- Kelly E., Russell S.J. History of oncolytic viruses: genesis to genetic engineering. *Mol Ther* 2007;15(4):651–9. DOI: 10.1038/sj.mt.6300108.
- Ring C.J. Cytolytic viruses as potential anti-cancer agents. *J Gen Virol* 2002;83(3):491–502. DOI: <https://doi.org/10.1099/0022-1317-83-3-491>.
- Yang Y. Cancer immunotherapy: harnessing the immune system to battle cancer. *J Clin Invest* 2015;125(9):3335–7. DOI: 10.1172/JCI83871.
- Korneev K.V., Atretkhany K.-S.N., Drutskaya M.S. et al. TLR-signaling and proinflammatory cytokines as drivers of tumorigenesis. *Cytokine* 2017;89(1):127–35. DOI: 10.1016/j.cyt.2016.01.021.
- Kranz L.M., Diken M., Haas H., et al. Systemic RNA delivery to dendritic cells exploits antiviral defence for cancer immunotherapy. *Nature* 2016;534(7607):396–401. DOI: 10.1038/nature18300.
- Riddell S.R. Progress in cancer vaccines by enhanced self-presentation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98(16):8933–5. DOI: 10.1073/pnas.171326398.
- Kroemer G., Galluzzi L., Kepp O., Zitvogel L. Immunogenic cell death in cancer therapy. *Annu Rev Immunol* 2013;31(1):51–72. DOI: 10.1146/annurev-immunol-032712-100008.
- Apetoh L., Ghiringhelli F., Tesniere A. et al. The interaction between HMGB1 and TLR4 dictates the outcome of anticancer chemotherapy and radiotherapy. *Immunol Rev* 2007;220(1):47–59. DOI: 10.1111/j.1600-065X.2007.00573.x.
- Tabi Z., Spary L.K., Coleman S. et al. Resistance of CD45RA⁺ T cells to apoptosis and functional impairment, and activation of tumor-antigen specific T Cells during radiation therapy of prostate cancer. *J Immunol* 2010;185(2):1330–9. DOI: 10.4049/jimmunol.1000488.
- Hirayama M., Nishimura Y. The present status and future prospects of peptide-based cancer vaccines. *International immunology* 2016;28(7):319–28. DOI: 10.1093/intimm/dxw027.
- Dastmalchi F., Karachi A., Mitchell D., Rahman M. Dendritic Cell therapy eLS 2018;1(1):1–27. DOI: 10.1002/9780470015902.a0024243.
- Jensen T.I., Axelgaard E., Bak R.O. Therapeutic gene editing in haematological disorders with CRISPR/Cas9. *British J Haematol* 2019;185(5):821–35. DOI: 10.1111/bjh.15851.
- Киселевский М.В., Чикилева И.О., Ситдикова С.М. и др. Перспективы применения генетически модифицированных лимфоцитов с химерным Т-клеточным рецептором (CAR-T-клеток) для терапии солидных опухолей. Иммунология 2019;40(4):48–55. [Kiselevskij M.V., Chikileva I.O., Sitdikova S.M. et al. Prospects for the use of genetically modified lymphocytes with a chimeric T-cell receptor (CART cells) for the therapy of solid tumors. *Immunologija = Immunology* 2019;40(4):48–55. (In Russ.)]. DOI: 10.24411/0206-4952-2019-14006.
- Schultz L., Mackall C. Driving CAR T cell translation forward. *Sci Transl Med* 2019;11(481):eaaw2127. DOI: 10.1126/scitranslmed.aaw2127.
- Maus M.V., Haas A.R., Beatty G.L. et al. T cells expressing chimeric antigen receptors can cause anaphylaxis in humans. *Cancer Immunol Res* 2013;1(1):26–31. DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-13-0006.
- Ryman J.T., Meibohm B. Pharmacokinetics of monoclonal antibodies. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol* 2017;6(9):576–88. DOI: 10.1002/psp4.12224.
- Scott A.M., Wolchok J.D., Old L.J. Antibody therapy of cancer. *Nat Rev Cancer* 2012;12(4):278–87. DOI: 10.1038/nrc3236.
- Weiner L.M., Surana R., Wang S. Monoclonal antibodies: versatile platforms for cancer immunotherapy. *Nat Rev Immunol* 2010;10(5):317–27. DOI: 10.1038/nri2744.
- Seidel U.J.E., Schlegel P., Lang P. Natural killer cell mediated antibody-dependent cellular cytotoxicity in tumor immunotherapy with therapeutic antibodies. *Frontiers in immunology* 2013;4(76):1–8. DOI: 10.3389/fimmu.2013.00076.

28. Lee S., Margolin K., Cytokines in cancer immunotherapy. *Cancers* 2011;3(4):3856–93. DOI: 10.3390/cancers3043856.
29. Goldstein D., Laszlo J. The role of interferon in cancer therapy: a current perspective. *CA Cancer J Clin* 1988;38(5):258–77. DOI: 10.3322/canjclin.38.5.258.
30. Nicholas C., Lesinski G.B. Immunomodulatory cytokines as therapeutic agents for melanoma. *Immunotherapy* 2011;3(5):673–90. DOI: 10.2217/imt.11.45.
31. Ardolino M., Hsu J., Raulat D.H. Cytokine treatment in cancer immunotherapy. *Oncotarget* 2015;6(23):19346–7. DOI: 10.18632/oncotarget.5095.
32. Dranoff G. Cytokines in cancer pathogenesis and cancer therapy. *Nat Rev Cancer* 2004;4(1):11–22. DOI: 10.1038/nrc1252.
33. Dunn G.P., Koebel C.M., Schreiber R.D. Interferons, immunity and cancer immunoediting. *Nat Rev Immunol* 2006;6(11):836–48. DOI: 10.1038/nri1961.
34. Coventry B.J., Ashdown M.L. The 20th anniversary of interleukin-2 therapy: bimodal role explaining longstanding random induction of complete clinical responses. *Cancer Manag Res* 2012;4(1):215–21. DOI: 10.2147/CMAR.S33979.
35. Constantinescu S.N., Croze E., Wang C. et al. Role of interferon alpha/beta receptor chain 1 in the structure and transmembrane signaling of the interferon alpha/beta receptor complex. *Proceedings of the Nat Acad Sci* 1994;91(20):9602–6. DOI: 10.1073/pnas.91.20.9602.
36. Katze M., He Y., Gale M. Viruses and interferon: a fight for supremacy. *Nat Rev Immunol* 2002;2(1):675–87. DOI: 10.1038/nri888.
37. Müller L., Aigner P., Stoiber D. Type I interferons and natural killer cell regulation in cancer. *Front Immunol* 2017;8(304):1–11. DOI: 10.3389/fimmu.2017.00304. eCollection 2017.
38. Trepiakas R., Pedersen A.E., Met Ö., Svane I.M. Addition of interferon-alpha to a standard maturation cocktail induces CD38 up-regulation and increases dendritic cell function. *Vaccine* 2009;27(16):2213–9. DOI: 10.1016/j.vaccine.2009.02.015.
39. Siegal F.P., Kadowaki N., Shodell M. et al. The nature of the principal type 1 interferon-producing cells in human blood. *Science* 1999;284(5421):1835–7. DOI: 10.1126/science.284.5421.1835.
40. Tarhini A.A., Cherian J., Moschos S.J. et al. Safety and efficacy of combination immunotherapy with interferon alfa-2b and tremelimumab in patients with stage IV melanoma. *J Clin Oncol* 2012;30(3):322–8. DOI: 10.1200/JCO.2011.37.5394.
41. Zeestraten E.C., Speetjens F.M., Welters M.J. et al. Addition of interferon α to the p53 SLP vaccine results in increased production of interferon γ in vaccinated colorectal cancer patients: a phase I/II clinical trial. *Int J Cancer* 2013;132(7):1581–91. DOI: 10.1002/ijc.27819.
42. Wang X., Rickert M., Garcia K.C. Structure of the quaternary complex of Interleukin-2 with Its α , β , and γ receptors. *Science* 2005;310(5751):1159–63. DOI: 10.1126/science.1117893.
43. Boyman O., Sprent J. The role of interleukin-2 during homeostasis and activation of the immune system. *Nat Rev Immunol* 2012;12(3):180–90. DOI: 10.1038/nri3156.
44. Waldmann T.A. Cytokines in cancer immunotherapy. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2018;10(12):a028472. DOI: 10.1101/cshperspect.a028472.
45. Lazer D., Pentland A.S., Adamic L. et al. Life in the network: the coming age of computational social science. *Science* 2009;323(5915):721–3. DOI: 10.1126/science.1167742.
46. Chen D.S., Mellman I. Oncology meets immunology: the cancer-immunity cycle. *Immunity* 2013;39(1):1–10. DOI: 10.1016/j.immuni.2013.07.012.
47. Ott P.A., Hodi F.S., Kaufman H.L. et al. Combination immunotherapy: a road map. *J Immunother Cancer* 2017;5(1):1–15. DOI: 10.1186/s40425-017-0218-5.
48. 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;182(2):459–65. DOI: 10.1084/jem.182.2.459.
49. Wilky B.A., Immune checkpoint inhibitors: the linchpins of modern immunotherapy. *Immunol Rev* 2019;290(1):6–23. DOI: 10.1111/imr.12766.
50. Schneider H., Smith X., Liu H. et al. CTLA-4 disrupts ZAP70 microcluster formation with reduced T cell/APC dwell times and calcium mobilization. *Eur J Immunol* 2008;38(1):40–7. DOI: 10.1002/eji.200737423.
51. Kubsch S., Graulich E., Knop J., Steinbrink K. Suppressor activity of anergic T cells induced by IL-10-treated human dendritic cells: association with IL-2- and CTLA-4-dependent G1 arrest of the cell cycle regulated by p27Kip1. *Eur J Immunol* 2003;33(7):198897. DOI: 10.1002/eji.200323600.
52. Olsson C., Riebeck K., Dohlstén M., Michaëlsson E. CTLA-4 ligation suppresses CD28-induced NF- κ B and AP-1 activity in mouse T cell blasts. *J Biol Chem* 1999;274(20):14400–5. DOI: 10.1074/jbc.274.20.14400.
53. Ishida Y., Agata Y., Shibahara K., Honjo T. Induced expression of PD-1, a novel member of the immunoglobulin gene superfamily, upon programmed cell death. *EMBO J* 1992;11(11):3887–95. DOI: 10.1002/j.1460-2075.1992.tb05481.x.
54. Okazaki T., Honjo T. PD-1 and PD-1 ligands: from discovery to clinical application. *Int Immunol* 2007;19(7):813–24. DOI: 10.1093/intimm/ixm057.
55. Riella L.V., Paterson A.M., Sharpe A.H., Chandraker A. Role of the PD-1 Pathway in the Immune Response. *Am J Transplant* 2012;12(10):2575–87. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2012.04224.x.
56. Park J.J., Omiya R., Matsumura Y. et al. B7-H1/CD80 interaction is required for the induction and maintenance of peripheral T-cell tolerance. *Blood* 2010;116(8):1291–8. DOI: 10.1182/blood-2010-01-265975.
57. Topalian S.L., Hodi F.S., Brahmer J.R. et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *New Engl J Med* 2012;366(26):2443–54. DOI: 10.1056/NEJMoa1200690.
58. Sharma P., Retz M., Siefker-Radtke A. et al. Nivolumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum therapy (CheckMate 275): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2017;18(3):312–22. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30065-7.
59. Motzer R.J., Tannir N.M., McDermott D.F. et al. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2018;378(14):1277–90. DOI: 10.1056/NEJMoa1712126.
60. Patnaik A., Kang S.P., Rasco D. et al. Phase I study of pembrolizumab (MK-3475; anti-PD-1 monoclonal antibody) in patients with advanced solid tumors. *Clin Cancer Res* 2015;21(19):4286–93. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-14-2607.
61. Motzer R.J., Penkov K., Haanen J. et al. Avelumab plus axitinib versus sunitinib for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2019;380(12):1103–15. DOI: 10.1056/NEJMoa1816047.
62. Brahmer J.R., Tykodi S.S., Chow L.Q. et al. Safety and activity of anti-PD-L1 antibody in patients with advanced cancer. *N Engl J Med* 2012;366(26):2455–65. DOI: 10.1056/NEJMoa1200694.
63. Powles T., O'Donnell P.H., Massard C. et al. Efficacy and safety of durvalumab in locally advanced or metastatic urothelial carcinoma: updated results from a phase 1/2 open-label study. *JAMA Oncol* 2017;3(9):1–10. DOI: 10.1001/jamaoncol.2017.2411.
64. Schmid P., Cruz C., Braithe F.S. et al. Atezolizumab in metastatic TNBC (mTNBC): long-term clinical outcomes and biomarker analyses. *AACR* 2017;77(13):1. DOI: 10.1158/1538-7445.AM2017-2986.
65. Postow M.A., Chesney J., Pavlick A.C. et al. Nivolumab and ipilimumab versus ipilimumab in untreated melanoma. *N Engl J Med* 2015;372(21):2006–17. DOI: 10.1056/NEJMoa1414428.

66. Pfirschke C., Engblom C., Rickelt S., Cortez-Retamozo V. et al., Immunogenic chemotherapy sensitizes tumors to checkpoint blockade therapy. *Immunity* 2016;44(2):343–54. DOI: 10.1016/j.immuni.2015.11.024.
67. Fyfe G., Fisher R.I., Rosenberg S.A. et al. Results of treatment of 255 patients with metastatic renal cell carcinoma who received high-dose recombinant interleukin-2 therapy. *J Clin Oncol* 1995;13(3):688–96. DOI: 10.1200/JCO.1995.13.3.688.
68. Rosenberg S.A., Yang J.C., White D.E., Steinberg S.M. Durability of complete responses in patients with metastatic cancer treated with high-dose interleukin-2: identification of the antigens mediating response. *Ann Surg* 1998;228(3):307–19. DOI: 10.1097/00000658-199809000-00004.
69. Merchant R.E., Grant A.J., Merchant L.H., Young H.F. Adoptive immunotherapy for recurrent glioblastoma multiforme using lymphokine activated killer cells and recombinant interleukin-2. *Cancer* 1988;62(4):665–71. DOI: 10.1002/1097-0142(19880815)62:4<665::AID-CNCR2820620403>3.0.CO;2-O.
70. Atkins M.B., Lotze M.T., Dutcher J.P. et al. High-dose recombinant interleukin 2 therapy for patients with metastatic melanoma: analysis of 270 patients treated between 1985 and 1993. *J Clin Oncol* 1999;17(7):2105. DOI: 10.1200/JCO.1999.17.7.2105.
71. Toh U., Yamana H., Sueyoshi S. et al. Locoregional cellular immunotherapy for patients with advanced esophageal cancer. *Clin Cancer Res* 2000;6(12):4663–73.
72. Nishiyama T., Tachibana M., Horiguchi Y. et al. Immunotherapy of bladder cancer using autologous dendritic cells pulsed with human lymphocyte antigen-A24-specific MAGE-3 peptide. *Clin Cancer Res* 2001;7(1):23–31.
73. Kabbinnar F., Hurwitz H.I., Fehrenbacher L. et al. Phase II, randomized trial comparing bevacizumab plus fluorouracil (FU)/leucovorin (LV) with FU/LV alone in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2003;21(1):60–5. DOI: 10.1200/JCO.2003.10.066.
74. Hurwitz H., Fehrenbacher L., Novotny W. et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004;350(23):2335–42. DOI: 10.1056/NEJMoa032691.
75. Davis I.D., Skrmsager B.K., Cebon J. et al. An open-label, two-arm, phase I trial of recombinant human interleukin-21 in patients with metastatic melanoma. *Clin Cancer Res* 2007;13(12):3630–6. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-07-0410.
76. Giantonio B.J., Catalano P.J., Meropol N.J. et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. *J Clin Oncol* 2007;25(12):1539–44. DOI: 10.1200/JCO.2006.09.6305.
77. Iqbal S., Goldman B., Lenz H. et al. S0413: a phase II SWOG study of GW572016 (lapatinib) as first line therapy in patients (pts) with advanced or metastatic gastric cancer. *J Clin Oncol* 2007;25(18_suppl):4621. DOI: 10.1200/jco.2007.25.18_suppl.4621.
78. Hecht J.R., Mitchell E., Chidiac T. et al. A randomized phase IIIB trial of chemotherapy, bevacizumab, and panitumumab compared with chemotherapy and bevacizumab alone for metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2009;27(5):672–80. DOI: 10.1200/JCO.2008.19.8135.
79. Petrella T.M., Tozer R., Belanger K. et al. Interleukin-21 has activity in patients with metastatic melanoma: a phase II study. *J Clin Oncol* 2012;30(27):3396–401. DOI: 10.1200/JCO.2011.40.0655.
80. Gettinger S., Rizvi N.A., Chow L.Q. et al. Nivolumab monotherapy for first-line treatment of advanced non small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2016;34(25):2980–7. DOI: 10.1200/JCO.2016.66.9929.
81. Eggermont A.M., Chiarion-Sileni V., Grob J.J. et al. Prolonged survival in stage III melanoma with ipilimumab adjuvant therapy. *N Engl J Med* 2016;375(19):1845–55. DOI: 10.1056/NEJMoa1611299.
82. Davar D., Ding F., Saul M. et al. High-dose interleukin-2 (HD IL-2) for advanced melanoma: a single center experience from the University of Pittsburgh Cancer Institute. *J Immunother Cancer* 2017;5(74):1–10. DOI: 10.1186/s40425-017-0279-5.
83. Kok M., Horlings H., van de Vijver K. et al. LBA14Adaptive phase II randomized non-comparative trial of nivolumab after induction treatment in triple negative breast cancer: TONIC-trial. *Ann Oncol* 2017;28(suppl_5):1.
84. Hammers H.J., Plimack E.R., Infante J.R. et al. Safety and efficacy of nivolumab in combination with ipilimumab in metastatic renal cell carcinoma: the CheckMate 016 study. *J Clin Oncol* 2017;35(34):3851–8. DOI: 10.1200/JCO.2016.72.1985.
85. Абакушина Е.В., Пасова И.А., Почуев Т.П. и др. Адоптивная иммунотерапия активированными лимфоцитами в комплексной терапии пациентов с раком желудочно-кишечного тракта. *Российский биотерапевтический журнал* 2017;16(S1):3. [Abakushina E.V., Pasova I.A., Pochuev T.P. et al. Adoptive immunotherapy with activated lymphocytes in the complex therapy of patients with gastrointestinal cancer. *Rossiiskij bioterapevticheskij zhurnal* = Russian Biotherapeutic Journal 2017;16(S1):3. (In Russ.)].
86. Escudier B., Motzer R.J., Sharma P. et al. Treatment beyond progression in patients with advanced renal cell carcinoma treated with nivolumab in CheckMate 025. *Eur Urol* 2017;72(3):368–76. DOI: 10.1016/j.eururo.2017.03.037.
87. Weber J., Mandala M., Del Vecchio M. et al. Adjuvant nivolumab versus ipilimumab in resected stage III or IV melanoma. *N Engl J Med* 2017;77(19):1824–35. DOI: 10.1056/NEJMoa1709030.
88. Adams S., Loi S., Toppmeyer D.L. et al. KEYNOTE-086 cohort B: Pembrolizumab monotherapy for PD-L1–positive, previously untreated, metastatic triple-negative breast cancer (mTNBC). *AACR* 2018;78(4):1. DOI: 10.1158/1538-7445.SABCS17-PD6-10.
89. Buchbinder E.I., Dutcher J.P., Daniels G.A. et al. Therapy with high-dose Interleukin-2 (HD IL-2) in metastatic melanoma and renal cell carcinoma following PD1 or PDL1 inhibition. *J Immunother Cancer* 2019;7(1):1–7. DOI: 10.1186/s40425-019-0522-3.
90. Koster B.D., Santeagoets S.J., Harting J. et al. Correction to: Autologous tumor cell vaccination combined with systemic CpG-B and IFN- promotes immune activation and induces clinical responses in patients with metastatic renal cell carcinoma: a phase II trial. *Cancer Immunol Immunother* 2019;68(6):1037. DOI: 10.1007/s00262-019-02328-6.
91. Topalian S.L., Hodi F.S., Brahmer J.R. et al. Five-year survival and correlates among patients with advanced melanoma, renal cell carcinoma, or non-small cell lung cancer treated with nivolumab. *JAMA Oncol* 2019;5(10):1411–20. DOI: 10.1001/jamaoncol.2019.2187.
92. Борова Е.А., Жеравин А.А. Натуральные киллеры в иммунотерапии онкологических заболеваний. *Сибирский онкологический журнал* 2018;17(6):97–103. [Borova E.A., Zheravin A.A. Natural killers in immunotherapy of oncological diseases. *Sibirskij onkologicheskij zhurnal* = Siberian Journal of Oncology 2018;17(6):97–103. (In Russ.)]. DOI: 10.21294/1814-4861-2018-17-6-97-104.
93. Davila M.L., Riviere I., Wang X. et al. Efficacy and toxicity management of 19-28z CAR T cell therapy in B cell acute lymphoblastic leukemia. *Sci Transl Med* 2014;6(224):224–5. DOI: 10.1126/scitranslmed.3008226.
94. Xu Y., Zhang M., Ramos C.A. et al. Closely related T-memory stem cells correlate with in vivo expansion of CAR. CD19-T cells and are preserved by IL-7 and IL-15. *Blood* 2014;123(24):3750–9. DOI: 10.1182/blood-2014-01-552174.

Вклад авторов

К.А. Гаптулбарова: написание текста статьи;
М.М. Цыганов: редактирование статьи;
М.К. Ибрагимова, А.М. Певзнер: сбор и обработка материала;
Л.В. Спирина, Н.В. Литвяков: разработка концепции и дизайна исследования.

Authors' contributions

K.A. Gaptulbarova: article writing;
M.M. Tsyganov: article editing;
M.K. Ibragimova, A.M. Pevzner: collection and processing of material;
L.V. Spirina, N.V. Litviakov: development of the concept and design of the study.

ORCID авторов / ORCID of authors

К.А. Гаптулбарова / K.A. Gaptulbarova: <https://orcid.org/0000-0003-1091-7528>
М.М. Цыганов / M.M. Tsyganov: <https://orcid.org/0000-0001-7419-4512>
М.К. Ибрагимова / M.K. Ibragimova: <https://orcid.org/0000-0001-8815-2786>
А.М. Певзнер / A.M. Pevzner: <https://orcid.org/0000-0002-9657-9058>
Л.В. Спирина / L.V. Spirina: <https://orcid.org/0000-0002-5269-736X>
Н.В. Литвяков / N.V. Litviakov: <https://orcid.org/0000-0002-0714-8927>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interests.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.