

ИММУНОТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ БОЛЬНЫХ КОЛОРЕКТАЛЬНЫМ РАКОМ

Обзор

© 2019 Е.В. Абакушина^{1*}, Ю.В. Гельм¹, И.А. Пасова¹, А.В. Бажин²

¹ МРНЦ им. А.Ф. Цыба - филиал «НМИЦ радиологии»
Минздрава России, 249036 Обнинск, Калужская область, Россия;
электронная почта: abakushina@mail.ru

² Университетский госпиталь Людвиг-Максимилиана, 81377 Мюнхен,
Германия; электронная почта: Alexandr.bazhin@med.uni-muenchen.de

Поступила в редакцию 26.02.2019

После доработки 10.04.2019

Принята к публикации 10.04.2019

Рак ободочной и прямой кишки, или колоректальный рак (КРР), является одной из основных причин смертности. Было предпринято много попыток повысить общую выживаемость пациентов с КРР. Известно, что злокачественные новообразования сопровождаются подавлением функции иммунной системы, что может быть причиной неудачи стандартных методов лечения. Иммунный ответ уже давно вызывает большой интерес в самых разных областях, таких как лечение рака и противоопухолевый иммунитет. Поэтому разработка иммунотерапевтических подходов, обладающих противоопухолевой активностью и ведущих к активации иммунной системы, представляется актуальной.

В обзоре описаны основные иммунотерапевтические подходы в лечении КРР.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: колоректальный рак, иммунотерапия, ингибиторы контрольных точек, рецептор программируемой гибели клетки (PD-1), адоптивная иммунотерапия.

DOI: 10.1134/S0320972519070042

Во всем мире, по данным ВОЗ, ежегодно диагностируется ~1,8 миллиона случаев колоректального рака (КРР) (colorectal cancer – CRC), а также >900 000 смертей, вызванных этим заболеванием [1]. Это является второй наиболее распространенной причиной рака у женщин и третьей по распространенности причиной рака у мужчин. Колоректальный рак составляет ~10% от всех опухолевых заболеваний. По РФ на 2017 год рак ободочной и рак прямой кишки находятся на 4 и 7 месте соответственно в структуре онкологической заболеваемости, при этом у мужчин КРР на 5 (6,4%) и 6 (5,3%) месте, а у женщин на 3 (7,2%) и 7 (4,4%) месте соответственно [2]. Динамика показателей заболеваемости КРР на 100 тыс. населения России в период 2007–2017 г.г. охарактеризовалась средне-

годовым приростом в 1,47%. В структуре смертности населения России от злокачественных новообразований рак ободочной кишки находится на 3-м месте с удельным весом 7,9%.

Лечение рака толстой кишки является мультимодальным, включая хирургию, лучевую терапию, химиотерапию и иммунотерапию. Несмотря на наличие новых диагностических и терапевтических подходов средняя 5-летняя общая выживаемость не достигает 60% [3].

Таким образом, для борьбы с таким заболеванием как КРР необходим и очень важен поиск новых научных подходов и лечебных стратегий. Иммунотерапия, как потенциально многообещающий подход к лечению КРР, основана на нескольких фактических данных. Основной задачей современной иммунотерапии с одной стороны является стимуляция противоопухолевого иммунного ответа, а с другой – преодоление супрессорных механизмов, поддерживающих опухолевый рост. Такая терапия способна индуцировать и улучшать иммунологическое состояние при раке, иммуностропное воздействие способствует продлению безрецидивного периода у пациентов и повышает качество жизни. Имму-

Принятые сокращения: КРР – колоректальный рак, ИКИТ – ингибиторы контрольных иммунных точек, РЭА – раковоэмбриональный антиген, ДК – дендритные клетки, АИТ – адоптивная клеточная иммунотерапия, TIL – опухолеинфильтрирующие лимфоциты, TCR – рецепторы Т-клеток высокой avidности, CAR-T-клетки – Т-клетки, основанные на химерных антигенных рецепторах.

* Адресат для корреспонденции.

нотерапия, которая может индуцировать или усиливать оптимальные иммунологические условия при КРР, может быть перспективной для продления жизни больных. Значительный прогресс, достигнутый в настоящее время в онкологии, связан не только с совершенствованием лекарственных средств с непосредственной противоопухолевой направленностью, но и с активным внедрением в лечение пациентов этой группы терапии на основе клеток или антител.

Основные иммунотерапевтические подходы при лечении колоректального рака подразделяются на шесть основных категорий:

- 1) моноклональные антитела,
- 2) ингибиторы контрольных точек,
- 3) терапевтические вакцины,
- 4) адоптивная клеточная терапия,
- 5) адъювантная иммунотерапия и цитокины,
- 6) терапия онколитическими вирусами.

Большинство из этих методов лечения все еще находятся на ранней стадии клинических испытаний (фаза I и II) на предмет КРР, но их успешное использование при других типах рака предполагает, что, в конечном итоге, они могут оказаться полезными и для КРР.

Понятно, что далеко не все опухоли иммуногенны. И причины этого не ограничиваются отсутствием в некоторых из них нео-антигенов. Также может быть нарушено представление антигенов опухолевой клеткой ввиду наличия мутаций или подавления экспрессии $\beta 2$ -микроглобулина или МНС I, других молекул, участвующих в процессинге антигенов [4, 5]. Если опухоль иммуногенна, но иммунный ответ подавлен за счет супрессивных факторов, то можно надеяться, что дальнейшие научные исследования, воздействие на новые мишени позволят добиться успеха, но при отсутствии распознаваемых антигенов опухоль останется невидимой для иммунной системы и иммунотерапия, вероятнее всего, останется бессильной в такой ситуации.

МОНОКЛОНАЛЬНЫЕ АНТИТЕЛА

Было предпринято много попыток повысить общую выживаемость пациентов с КРР, включая комбинированную терапию цитотоксическими агентами и таргетную терапию, в частности, нацеленную на PRR (pattern recognition receptor), – паттерн распознающий рецептор эпидермального фактора роста (EGFR) с помощью цетуксимаба (Erbix[®]) или панитумумаба (Vectibix[®]), которые одобрены для подгрупп пациентов с запущенным, EGFR-положительным колоректальным раком, в том числе в каче-

стве терапии первой линии [6], или на путь рецептора сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGFR) с помощью бевацизумаба (Avastin[®]) или рамуцирумаба (Cytamza[®]), которые ингибируют рост кровеносных сосудов опухоли и одобрены для подгрупп пациентов с запущенным колоректальным раком, в том числе в качестве терапии первой линии [7] (таблица).

Кроме того, альтернативные методы лечения, такие как пробиотики, противовоспалительные препараты и препараты на основе золота, были изучены для уменьшения побочных эффектов комбинированной терапии [8]. Однако некоторые ограничения в их клиническом применении привели к разработке новых терапевтических средств, таких как ингибиторы иммунных контрольных точек.

ИНГИБИТОРЫ КОНТРОЛЬНЫХ ИММУННЫХ ТОЧЕК (ИКИТ)

Иммунный ответ уже давно вызывает большой интерес во многих областях, таких как лечение рака и противоопухолевый иммунитет через ингибиторы контрольных точек.

Костимулирующие молекулы на Т-клетках включают CD28 и индуцибельный костимулятор Т-клеток (ICOS inducible T-cell co-stimulator), взаимодействующий с B7-1 (CD80) или B7-2 (CD86) на поверхности антиген презентующих клеток и лиганда ICOS (ICOSL) соответственно. Напротив, коингибирующие молекулы на Т-клетках включают цитотоксический Т-лимфоцитарный антиген 4 (CTLA-4) и рецептор запрограммированной клеточной смерти-1 (PD-1) или CD279. CTLA-4 связывается с B7-1/B7-2 на антиген презентующих клетках и действует как центральная контрольная точка в лимфоидных органах, в то время как PD-1 является периферической контрольной точкой и взаимодействует со своими лигандами (PD-L1 или B7-H1/CD274/PDL2, или B7-DC/CD273) на мишени, такие как опухолевые клетки [9]. Во время активации Т-клеток PD-1 экспрессируется на поверхности Т-клеток и вызывает их истощение [10]. Он также экспрессируется на клеточной поверхности В-лимфоцитов и NK-клеток; тем не менее, он преимущественно влияет на CD8⁺ Т-клетки, как первую линию защиты от опухолевых клеток [11].

Первым одобренным FDA антителом, разработанным для блокады иммунной контрольной точки, был ипилимумаб [12]. Это было антитело против CTLA-4. Затем блокада других иммунных контрольных точек, таких как PD-1, показала, что существуют и другие способы усиления противоопухолевого иммунного ответа [13].

Иммунотерапия КРР, одобренная в настоящее время

Класс соединений	Агент	Показания	Год	Механизм действия
Иммуностимулирующие цитокины	IL-2	меланома почечно-клеточный рак и другие солидные опухоли	<1995	неспецифическая иммуностимуляция
	IFN- α 2a	хронический миелоидный лейкоз меланома солидные опухоли	1999	неспецифическая иммуностимуляция
	IFN- α 2b	множественные гематологические и солидные опухоли	<1995	неспецифическая иммуностимуляция
Ингибиторы контрольных иммунных точек (ИКИТ)	Ipilimumab (Yervoy [®])	меланома колоректальный рак	2010	блокада CTLA-4-зависимого пути
	Nivolumab (Opdivo [®]) (BMS-936558; MDX-1106)	меланома немелкоклеточный рак легкого колоректальный рак MSI	2014	блокада PD-1/PD-L1-зависимого пути
	Pembrolizumab (Keytruda [®])	меланома немелкоклеточный рак легкого солидные опухоли	2014	блокада PD-1/PD-L1-зависимого пути
	Atezolizumab (Tecentriq [®]) (MPDL-3280 A)	меланома немелкоклеточный рак легкого солидные опухоли	2016	блокада PD-1/PD-L1-зависимого пути (антитела к PD-L1)
	Durvalumab (Imfinzi [®]) (MEDI-4736)	немелкоклеточный рак легкого солидные опухоли	2017	блокада PD-1/PD-L1-зависимого пути (антитела к PD-L1)
	Avelumab (Bavencio [®]) (MSB-0010718C)	рак желудка немелкоклеточный рак легкого солидные опухоли	2017	блокада PD-1/PD-L1-зависимого пути (антитела к PD-L1)
Моноклональные антитела (агонисты паттерн распознающих рецепторов)	Bevacizumab (Avastin [®])	колоректальный рак глиобластома рак шейки матки рак легкого рак почки	2004	нейтрализация VEGF-A
	Cetuximab (Erbix [®])	рак головы и шеи колоректальный рак	2004	ингибция сигналинга EGFR
	Panitumumab (Vectibix [®])	колоректальный рак	2006	ингибция сигналинга EGFR
	Ramucirumab (Cyramza [®])	рак желудка немелкоклеточный рак легкого колоректальный рак	2014	нейтрализация VEGFR
Нацеленные на опухоль моноклональные антитела	Trastuzumab (Herceptin [®] , Herzuma [®])	рак молочной железы рак желудка и ЖКТ	1998	селективное распознавание/опсонизация или доставка к HER2 ⁺ раковым клеткам

ИКИТ – ингибиторы контрольных иммунных точек; CTLA-4 – цитотоксический Т-лимфоцитарный антиген 4; MSI – microsatellite instability; PD-1 – рецептор запрограммированной клеточной смерти-1; VEGF-A – фактор роста эндотелия сосудов; EGFR – рецептор эпидермального фактора роста; VEGFR – рецептор фактора роста эндотелия сосудов.

На сегодняшний день ИКИТ показали свое преимущество перед стандартными методами при многих злокачественных опухолях, как по эффективности, так и по переносимости [14]. Например, при немелкоклеточном раке легких (НМРЛ) пембролизумаб, ниволумаб и атезолизумаб оказались более эффективны по сравнению с доцетакселом во второй линии терапии. ИКИТ выигрывали в частоте объективных ответов, длительности ответов и общей выживаемости, причем при отсутствии (кроме пембролизумаба) селекции больных [15].

После успешной разработки анти-PD-1 для меланомы, почечно-клеточного рака и НМРЛ было проведено несколько клинических испытаний моноклональных антител (MAbs) против PD-1 при КРР [16].

Ниволумаб (Opdivo®) (BMS-936558; MDX-1106): ингибитор контрольной точки, представляет собой моноклональное антитело против рецептора PD-1; одобрен для подгрупп пациентов с прогрессирующим колоректальным раком MSI+ (Microsatellite instability), в связи с наличием высокой мутационной нагрузки у этих пациентов. Для оценки безопасности, переносимости, эффективности и фармакокинетики ниволумаба было проведено клиническое исследование I фазы (NCT00441337) у 39 пациентов с различными типами прогрессирующей солидной опухоли, 14 из которых имели КРР. Эти пациенты получали ниволумаб в увеличивающейся дозе 0,3, 1, 3 и 10 мг/кг. У одного пациента с КРР (3 мг/кг) был достигнут длительный полный ответ. Экспрессия PD-L1 (B7-H1) на поверхности опухолевых клеток была указана в качестве возможного предиктивного маркера в ответ на лечение. Ниволумаб хорошо переносился, и ни у одного пациента не выявлялись антитела даже после приема нескольких доз [17].

Открытое исследование фазы II было проведено для оценки ниволумаба у пациентов с метастатическим КРР из 31 академического центра и больниц в восьми странах. Ниволумаб обеспечивал длительные ответы и контроль над заболеванием у пациентов с метастатическим КРР. Из 74 пациентов, которые были включены в исследование, 51 пациент имел контроль над заболеванием в течение 12 недель или дольше, и у восьми был ответ, продолжавшийся 12 месяцев или дольше (12-месячная оценка Каплана-Мейера 86%, 95% ДИ 62-95) [18].

Другой ингибитор ИКИТ пембролизумаб (Keytruda®), нацеленный на путь PD-1/PD-L1, также одобрен для подгрупп пациентов с прогрессирующим MSI+ КРР. В нескольких когортных исследованиях, проведенных на 20 пациентах с PD-L1-позитивной прогрессирующей ко-

лоректальной карциномой, было установлено, что препарат имел желательный профиль безопасности при КРР экспрессирующих PD-L1, и противоопухолевая активность наблюдалась у одного пациента с высоким значением MSI [19]. Эти результаты еще раз подтвердили гипотезу о том, что экспрессия PD-L1 также является прогностическим маркером ответа на пембролизумаб.

Применяют и другие моноклональные антитела (mAb), направленные против PD-L1, такие как MDX-1105 или BMS-936559, MPDL-3280 A или атезолизумаб (Atezolizumab), MEDI-4736 или дурвалумаб (Durvalumab) и MSB-0010718C или авелумаб (Avelumab). MDX-1105, полностью человеческое анти-PD-L1 моноклональное антитело, было протестировано в клиническом испытании I фазы на более чем 200 пациентах с различными солидными опухолями (включая 18 пациентов с КРР). Хотя сообщалось об объективном ответе в 17% случаев, у пациентов с КРР ни одного из них не наблюдалось [20].

Второй лиганд PD-1 – это PD-L2, экспрессируется на некоторых иммунных клетках, включая макрофаги, дендритные клетки и В-клетки [21]. Он выявляется примерно в 40% КРР и его избыточная экспрессия в клетках регулируется IFN- γ и гликозилированием. Путь PD-1/PD-L1 широко изучен, тогда как PD-L2 менее изучен. Тем не менее, ряд данных свидетельствует о том, что PD-L2 является многообещающей терапевтической мишенью при КРР [22].

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ВАКЦИНЫ

Несмотря на попытки определить наиболее значимые опухолевые антигены для большинства злокачественных новообразований, эта проблема остается пока еще недостаточно изученной. Именно по этой причине многие подходы при создании вакцин в онкологии основываются на опухолевых клетках как источнике антигенов. Эффективность клеточной вакцинации зависит от способности организма формировать более стойкий иммунитет против опухолевых антигенов, чем против экспрессируемых в пределах опухоли собственных антигенов.

Однако большинство человеческих злокачественных новообразований обладают крайне слабой иммуногенностью, поэтому при разработке методов вакцинотерапии, основанной на применении немодифицированных опухолевых клеток, необходимо использовать дополнительную стимуляцию. Первые поколения клеточных противораковых вакцин состояли из убитых немодифицированных опухолевых клеток или

опухолевых лизатов, смешанных с адьювантами, такими как BCG (*Bacillus Calmette Guerin*), *Corynebacterium parvum* или вирусом болезни Ньюкастла. Результаты этих исследований, с одной стороны, свидетельствуют о низкой эффективности метода, с другой стороны — о принципиальной возможности получения с помощью противоопухолевых вакцин объективных лечебных эффектов, в том числе с полным исчезновением или уменьшением более чем на 50% клинических проявлений заболевания (полный регресс, частичный регресс). Вместе с тем, зарегистрированная эффективность оказалась значительно ниже, чем ожидалось исследователями, что и привело к ограничению исследований в этом направлении вплоть до временного отказа от использования этого метода [23].

Кроме аутологичных вакцин на основе собственных опухолевых клеток применяются пептидные вакцины и ДНК-вакцины. Также изучают переносимость и эффективность аллогенных и ксеногенных вакцин [24]. Опухоль-ассоциированные антигены, связанные с опухолью антигены, на которые нацелены пептидные вакцины при КРР, включают раковоэмбриональный антиген (РЭА) и хорионический гонадотропин человека бета (ХГЧ), но большинство из них не смогли продемонстрировать преимущества выживания больных [25].

Дендритные клетки (ДК) являются профессиональными антигенпрезентирующими клетками. На их основе в условиях *in vitro* можно приготовить вакцины при использовании антигенов, свойственных КРР [26]. Было продемонстрировано, что вакцинация аутологичными культивированными ДК в присутствии РЭА, полученного с помощью связывающего пептида HLA-A2, либо с помощью мРНК РЭА и электропорации *ex vivo* приводит к индукции опухолеспецифических иммунных ответов у онкологических пациентов, что коррелирует с клиническим ответом [27]. У всех 16 пациентов было продемонстрировано наличие Т-клеточного ответа по реакции гиперчувствительности замедленного типа и кожной биопсии после вакцинации. Специфичные для пептида РЭА Т-клетки были обнаружены у 8 из 11 пациентов группы, но ни у одного из 5 пациентов в группе мРНК РЭА. Медиана выживаемости без прогрессирования после лечения пептидно-импульсными ДК и мРНК-нагруженными ДК было 18 месяцев (диапазон 1–77 месяцев) и 26 месяцев (диапазон 13–41 месяцев) соответственно [27].

Показано, что иммунотерапия дендритными клетками, индуцированными с лизатом аутологичной опухоли, при совместном применении с цитокин индуцированными клетками-киллера-

ми улучшает выживаемость у больных раком желудка и КРР [28]. Однолетняя общая выживаемость составляла 58,1% (230/396) и 76,5% (202/264) в контрольной и комбинированной группах терапии с включением иммунотерапии соответственно.

Очень важно, что применение данных вакцин не сопровождается системной токсичностью и индуцирует пролиферативный и цитолитический ответ лимфоцитов периферической крови против модифицированных и неизмененных опухолевых клеток.

Вирусные и бактериальные антигенные вакцины и адьювантная терапия цитокинами являются возможными путями преодоления ограничений вакцин, описанных ранее. Однако их изучение все еще находится на ранних стадиях.

АДОПТИВНАЯ КЛЕТОЧНАЯ ТЕРАПИЯ (АИТ)

При данном подходе иммунные клетки извлекаются у пациента, генетически модифицируются или обрабатываются химическими веществами *ex vivo* для усиления их активности, а затем повторно вводятся пациенту с целью улучшения противоопухолевого ответа иммунной системы.

Первоначально применение АИТ для лечения рака возникло после обнаружения опухолеинфильтрирующих лимфоцитов (ТИЛ), которые были иницирующими клетками, используемыми для АИТ. ТИЛ могут быть извлечены из опухолевого материала или биопсийных образцов и лимфоцитов лимфатических узлов, дренирующих опухоль (лимфоциты лимфатических узлов, LNL), которые имеют характеристики, аналогичные с ТИЛ. Однако часто бывает нелегко получить свежие образцы опухоли и лимфатических узлов у пациентов с запущенным раком. Также ТИЛ подавлены или дисфункциональны, вследствие иммуносупрессии и негативного влияния на лимфоциты самой опухоли и ее микроокружения.

Мононуклеарные клетки периферической крови (РВМС) в настоящее время используются в качестве основного альтернативного источника клеток для АИТ из-за их легкого выделения из цельной крови от пациентов или доноров. Совсем недавно стволовые клетки были использованы в качестве возможного источника для АИТ. В связи с острой необходимостью промышленного производства клеток для АИТ, было разработано несколько стратегий для индукции дифференцировки различных иммунных клеток из стволовых клеток *in vitro* [29].

Адоптивная иммунотерапия рака развивается с внедрением новых технологий и возможностью генерации большого количества активированных *in vitro* клеток-киллеров, таких как $\alpha\beta$ Т-клетки, $\gamma\delta$ Т-клетки и натуральные киллеры (NK). АИТ была оценена как один из наиболее многообещающих методов лечения больных раком. Это, в свою очередь, послужило причиной для увеличения интереса ученых к такому направлению, как АИТ. Весьма привлекательным в этом отношении является подход с использованием клеток врожденного иммунитета, а именно натуральных киллеров, играющих ключевую роль в противоопухолевом иммунитете [30, 31].

Иммунотерапия, нацеленная на Т-лимфоциты, революционизирует лечение рака, но эффективна только в подгруппах пациентов, особенно при колоректальном раке. В фазе I/II исследования адъювантной терапии, когда при АИТ использовали генерированные *ex vivo* Т-лимфоциты сторожевого лимфатического узла (SLN), медиана общей выживаемости составляла 28 против 14 месяцев (контроль), а АИТ хорошо переносилась [32]. Это показывает перспективу адоптивной Т-клеточной терапии и требует дальнейшего изучения.

Генно-инженерные Т-клетки, экспрессирующие рецепторы антигена с заданной аффинностью, облегчают нацеливание практически на любой тип опухоли. В самом деле, Т-клетки, сконструированные для экспрессии рецепторов Т-клеток высокой avidности (TCR), нацелены на опухоли различного гистологического происхождения. Однако эти TCR будут ограничены по молекулам MHC у пациентов с соответствующим гаплотипом. Как альтернативу можно использовать CAR-T-клетки, основанные на антителах химерных антигенных рецепторов (CAR), которые экспрессируют одноцепочечный вариабельный фрагмент, полученный из моноклонального антитела распознающего антиген опухоли, слитого с внутриклеточными доменами, которые участвуют в передаче сигналов Т-клетке. В этом контексте в фазе I клинического испытания при раке толстой кишки были исследованы человеческие Т-клетки, сконструированные для экспрессии специфичного к РЭА мышинового TCR высокой avidности [33]. Три пациента с метастатическим раком толстой кишки лечились этими сконструированными Т-клетками, у всех больных наблюдалось снижение уровня РЭА в сыворотке, и у одного из них наблюдался объективный клинический ответ. Однако у всех пациентов развился тяжелый колит. Серьезные побочные эффекты также наблюдались у одного пациента, получавшего Her2-специфичные CAR-T-клетки от метаста-

тического рака толстой кишки [34]. Таким образом, АИТ не удалось продемонстрировать полную безопасность и эффективность у пациентов с колоректальным раком, и будущие исследования должны будут выявить механизмы, которые позволят CAR-T-клеткам избирательно уничтожать раковые клетки, но не затрагивать нормальные ткани.

Последнее время при КРР проводятся многочисленные клинические испытания, которые включают: исследование фазы II с использованием инфильтрирующих опухоль лимфоцитов при метастатическом раке пищеварительного тракта (NCT01174121), фаза II исследования Т-клеток, генетически сконструированных для нацеливания на специфичный для рака антиген NY-ESO-1, в сочетании с вакциной на основе дендритных клеток с использованием антигена NY-ESO-1 (NCT01697527), фаза II исследования Т-клеток, генетически измененных для нацеливания на антиген NY-ESO-1 у пациентов с NY-ESO-1-позитивным раком (NCT01967823), фаза I/II исследования Т-клеток, разработанных для нацеливания на MAGE-A3 у пациентов с метастатическим раком, который экспрессирует MAGE-A3, включая колоректальный рак (NCT02111850), фаза I/II исследования CAR-T-клеток у пациентов с MUC1-положительной солидной опухолью, включая колоректальный рак (NCT02617134), фаза I исследования Т-клеток, генетически сконструированных для нацеливания на NY-ESO-1 в сочетании с ингибитором контрольной точки ипилимумабом (Yervoy®) (NCT02070406), фаза I испытания для тестирования NK-клеток, в сочетании с бортезомибом у пациентов с распространенным раком, включая колоректальный рак (NCT00720785). Кроме того, минувший год ознаменовался введением в клиническую практику препаратов на основе CAR-T-лимфоцитов.

Во многих работах описаны эффекты комбинации адоптивной иммунотерапии с другими методами лечения. Для того, чтобы систематизировать описанные в литературе эффекты ИТ в Китае было проведено 29 исследований с участием 2610 пациентов с КРР. Сравнение проводили с химиотерапией и комбинацию химиотерапии с иммунотерапией CIK/DC-CIK. Показано, что АИТ значительно продлевает общую выживаемость (OS) и выживаемость без заболевания (DFS) (1–5 лет OS, $p < 0,01$; 1-, 2- 3- и 5-летняя DFS, $p < 0,01$). Комбинированная терапия также улучшала общий ответ пациентов на лечение, уровень контроля над заболеванием и качество жизни ($p < 0,05$). После иммунотерапии процентное соотношение субпопуляций лимфоцитов CD3⁺, CD3⁺CD56⁺, CD3⁺CD56⁺ и

CD16⁺CD56⁺ ($p < 0,01$) и цитокинов IL-2 и IFN- γ ($p < 0,05$) увеличивалось, тогда как CD4⁺, CD8⁺ и CD4⁺CD25⁺ и IL-6 и TNF- α не показали значительных изменений ($p < 0,05$) [35]. Показано, что сочетание иммунотерапии СИК/DC-СИК и химиотерапии продлевает время выживания пациентов с КРР, активизирует иммунитет пациентов и смягчает побочные эффекты, вызванные химиотерапией.

В последнее время уделяют особое внимание сочетанию новых форм персонализированного лечения рака толстой кишки и комбинированию основных подходов к иммунотерапии при КРР. Одним из подходов является иммунотерапия и фотодинамическая терапия [36, 37].

В пилотном проспективном исследовании COMVI были получены положительные результаты и показано, что комбинация адоптивной иммунотерапии с химиотерапией при КРР IV стадии возможна и безопасна. В каждом 21-дневном цикле лечения проводили терапию, которая состояла из XELOX (130 мг/м² оксалиплатина в 1-й день плюс 1000 мг/м² капецитабина два раза в 1–14 дни), бевацизумаба (7,5 мг/кг в 1-й день) и $\alpha\beta$ Т-лимфоцитов (более 5×10^9 на 18 день) культивированных *ex vivo* с иммобилизованным анти-CD3-антителами и IL-2. Общий ответ составил 100% (CR 33,3%, PR 66,7%, SD 0%, PD 0%). Частота уменьшения опухоли составила 53% (38,0–100%). Большинство побочных эффектов были легкой или умеренной степени выраженности, ни у кого из 6 пациентов не было побочных явлений 4 степени [38].

Российские ученые проводят исследования по изучению переносимости и эффективности сопроводительной АИТ активированными цитотоксическими лимфоцитами при лечении КРР [39]. В исследование включен 21 пациент с диссеминированными формами рака ЖКТ в возрасте от 25 до 79 лет (средний возраст 54 года). У 13 пациентов диагностирован КРР. АИТ состояла из нескольких последовательных внутривенных введений, активированных с помощью IL-2 *in vitro* лимфоцитов в несколько точек паравертебрально на 3, 5, 7, 9 дни после активации в количестве 2–10 млн. Продолжительность одного курса АИТ в среднем длилась 1–3 месяца. Всем больным было проведено от 1 до 8 курсов АИТ. Выявлена безопасность использования активированных лимфоцитов для адоптивной иммунотерапии. У 1 пациента (4,8%) был зафиксирован частичный регресс (уменьшение первичного очага и метастатических очагов более чем на 30%) продолжительностью 7 месяцев. Эта первично неоперабельная больная раком поджелудочной железы IV стадии получила 8 курсов АИТ параллельно с химиотерапией. У 9

больных (42,9%) зафиксирована стабилизация болезни. Продолжительность эффекта составила от 2 до 21 месяцев. Максимальное время наблюдения было 37 месяцев. Среди больных с достигнутым ответом на лечение медиана длительности ответа составила 8,7 мес. Медиана времени до достижения клинического ответа составила в среднем 2,1 мес. Среди больных КРР объективного ответа на АИТ не наблюдали.

Особенности ответа на клеточную иммунотерапию связаны с многими факторами, один из которых наличие опухолевого микроокружения (tumor microenvironment – ТМЕ) и проявление иммуносупрессии за счет негативного влияния Treg и самих клеток опухоли. Микроокружение опухоли состоит из различных иммунных клеток, в том числе В- и Т-лимфоцитов, ассоциированных с опухолью макрофагов, ДК и фибробластов.

Недавно была установлена противоопухолевая роль эозинофилов при колоректальном раке [40]. Показано, что у мышей с генотипом Arc^{min/+} эозинофилы рекрутируются в развивающуюся опухоль при спонтанных кишечных аденомах во время индукции воспалительного КРР. Используя эксперименты по адоптивному переносу и нейтрализации цитокинов, авторы продемонстрировали, что ТМЕ поддерживает длительную выживаемость эозинофилов независимо от IL-5, цитокина выживания эозинофилов. Инфильтрирующие опухоль эозинофилы состояли из дегранулирующих эозинофилов и были необходимы для отторжения опухоли независимо от CD8⁺ Т-клеток.

Приведенные результаты доказывают положительный эффект АИТ, который может способствовать снижению риска метастазирования и рецидива опухолевого роста. Можно заключить, что сопроводительная иммунотерапия у онкологических больных с неблагоприятным прогнозом, как в комбинации с химиотерапией, так и в самостоятельном режиме, является перспективным методом лечения, позволяющим увеличить продолжительность жизни пациентов и уменьшить количество побочных эффектов химиотерапии, что подтверждает данные международных исследований. Таким образом, комбинированная терапия с включением АИТ будет приоритетным выбором для терапии онкологических заболеваний в будущем.

АДЬЮВАНТНАЯ ИММУНОТЕРАПИЯ И ЦИТОКИНЫ

Основным принципом воздействия адьювантов при применении противоопухолевой терапии является их свойство инициировать,

поддерживать и удлинять во временном отношении иммунный ответ, возникающий у пациента в процессе лечения. В основном адьюванты применяют в случае слабой иммуногенности опухолевых клеток, не позволяющей развить достаточный противоопухолевый иммунный ответ. В результате использования адьювантов могут происходить следующие процессы: увеличение эффективности вакцинотерапии и поддержание активности цитотоксических CD8⁺ Т-клеток и NK-клеток без угнетения гуморального ответа.

Данные экспериментальных исследований применения цитокинов в составе комплексной терапии КРР вселяют надежду. Были показаны иммуномодулирующие свойства гемцитабина в сочетании с IFN- α *in vitro* [41]. На клеточных линиях колоректальной карциномы установлена эффективность химиотерапии с IFN- α [42]. Однако клинические испытания сочетания 5-фторурацила с IFN- α , с левамизолом, а также сочетания с IFN- β или IFN- γ не дали положительных результатов и показали токсичность такого комбинированного лечения [43].

Результаты недавних клинических испытаний показали, что добавление к традиционной химиотерапии гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (GM-CSF) и IL-2 (режим GOLFIG) приводит к увеличению общей выживаемости и длительной ремиссии у больных КРР [44].

Опыт российских ученых показал, что включение рекомбинантного IL-2 (Ронколейкин) в схемы комплексной терапии распространенного КРР совместно с традиционной химиотерапией позволяет добиться положительного эффекта у 77,2% пациентов, а также приводит к задержке роста печеночных метастазов и уменьшению их размеров при комбинации этого иммунопрепарата с регионарной артериальной химиоэмболизацией [43, 45].

Чтобы определить влияние IL-15 на иммунный ответ, на мышинной модели метастатического рака ободочной кишки СТ26 было показано влияние комбинации анти-PD-L1, анти-CTLA-4 и IL-15. Удивительно, что это сочетание вызывало большее уничтожение цитотоксических Т-лимфоцитов и секрецию IFN- γ , снижение поверхностной экспрессии PD-1 на CD8⁺ Т-клетках и секрецию IL-10, а также более длительную выживаемость животных опухоленосителей [46]. Также сообщалось, что лечение карциномы ободочной кишки PD-L1 + СТ26 *in vivo* CD80-Fc задерживает рост опухоли и увеличивает количество инфильтрирующих опухоль Т-клеток [47].

ТЕРАПИЯ ОНКОЛИТИЧЕСКИМИ ВИРУСАМИ

К настоящему времени показана онколитическая активность реовирусов в отношении разнообразных онкологических заболеваний, таких как рак толстой кишки, яичников, головного мозга, молочной железы, мочевого пузыря, поджелудочной железы, простаты и гематологических злокачественных новообразований [48].

В фазе I и II клинических испытаний находится штамм NV1020 для пациентов с раком кишечника и метастазами в печень, и имеют доказанную устойчивость к химиотерапии [49]. Это также первое успешное клиническое исследование метода внутрисосудистой доставки онколитических вирусов. На основе штамма NV1020 в настоящее время ведется создание целого ряда других противоопухолевых вариантов, которые успешно проходят доклинические испытания (NV1023, OncSyn и OncdSyn) [50].

Сообщалось также, что вирусы *in vivo* стимулируют ответ на терапию анти-PD-1 [51]. В ходе исследования влияния онколитических вирусов на клетки рака толстой кишки было обнаружено, что вирус ньюкасла (NDV) обладает онколитической активностью в отношении аденокарциномы толстой кишки [52].

В последние десятилетия противоопухолевая иммунотерапия превратилась из многообещающего терапевтического варианта в надежную клиническую реальность. Многие схемы иммунотерапии в настоящее время одобрены Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США и Европейским агентством по лекарственным средствам для применения у больных раком, а многие другие исследуются как самостоятельные терапевтические вмешательства или сочетаются с традиционными методами лечения в клинических исследованиях. Дальнейшее изучение клинической эффективности и противоопухолевого иммунитета является оправданным [53].

Необходимы дополнительные исследования с использованием контролируемых клинических испытаний, чтобы новые открытия могли обеспечить дальнейший успех иммунной терапии в отношении будущих подходов к лечению больных с КРР.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Соблюдение этических норм. Все процедуры, выполненные в исследовании с участием людей,

соответствуют этическим стандартам институционального и/или национального комитета по исследовательской этике и Хельсинкской декларации 1964 года и ее последующим изменени-

ям или сопоставимым нормам этики. От каждого из включенных в исследование участников было получено информированное добровольное согласие.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- World Health Organization, International Agency for Research on Cancer. GLOBOCAN 2012: Estimated cancer incidence, mortality, and prevalence worldwide in 2012. Cancer fact sheets (http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx). Accessed June 5, 2018.
- Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. (2017) Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность), МНИОИ им. П.А. Герцена филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва.
- Raskov, H., Pommergaard, H.C., Burcharth, J., and Rosenberg, J. (2014) Colorectal carcinogenesis-update and perspectives, *World J. Gastroenterol.*, **20**, 18151–18164, doi: 10.3748/wjg.v20.i48.18151.
- Wang, Q., and Wu, X. (2017) Primary and acquired resistance to PD-1/PD-L1 blockade in cancer treatment, *Int. Immunopharmacol.*, **46**, 210–219, doi: 10.1016/j.intimp.2017.03.015.
- Nowicki, T.S., Hu-Lieskovan, S., Ribas, A. (2018) Mechanisms of Resistance to PD-1 and PD-L1 Blockade, *Cancer J.*, **24**, 47–53, doi: 10.1097/PP0.0000000000000303.
- Seow, H.F., Yip, W.K., and Ffifis, T. (2016) Advances in targeted and immunobased therapies for colorectal cancer in the genomic era, *OncoTargets Ther.*, **9**, 1899–1920, doi: 10.2147/OTT.S95101.
- Grothey, A., Flick, E.D., Cohn, A.L., Bekaii-Saab, T.S., Bendell, J.C., Kozloff, M., Roach, N., Mun, Y., Fish, S., and Hurwitz Bevacizumab, H.I. (2014) Exposure beyond first disease progression in patients with metastatic colorectal cancer: analyses of the ARIES observational cohort study, *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.*, **23**, 726–734, doi: 10.1002/pds.3633.
- Marmol, I., Sanchez-de-Diego, C., Pradilla Dieste, A., Cerrada, E., and Rodriguez Yoldi, M.J. (2017) Colorectal carcinoma: a general overview and future perspectives in colorectal cancer, *Int. J. Mol. Sci.*, **18**, 197, doi: 10.3390/ijms18010197.
- Rezaeeyan, H., Hassani, S.N., Barati, M., Shahjehani, M., and Saki, N. (2017) PD-1/PD-L1 as a prognostic factor in leukemia, *J. Hematopathol.*, **10**, 17–24, doi: 10.1007/s12308-017-0293-z.
- Giancchetti, E., Delfino, D.V., and Fierabracci, A. (2013) Recent insights into the role of the PD-1/PD-L1 pathway in immunological tolerance and autoimmunity, *Autoimmun. Rev.*, **12**, 1091–1100, doi: 10.1016/j.autrev.2013.05.003.
- Kamphorst, A.O., Wieland, A., Nasti, T., Yang, S., Zhang, R., Barber, D.L., Konieczny, B.T., Daugherty, C.Z., Koenig, L., Yu, K., Sica, G.L., Sharpe, A.H., Freeman, G.J., Blazar, B.R., Turka, L.A., Owonikoko, T.K., Pillai, R.N., Ramalingam, S.S., Araki, K., and Ahmed, R. (2017) Rescue of exhausted CD8 T cells by PD-1-targeted therapies is CD28-dependent, *Science*, **355**, 1423–1427, doi: 10.1126/science.aaf0683.
- Hoos, A., Ibrahim, R., Korman, A., Abdallah, K., Berman, D., Shahabi, V., Chin, K., Canetta, R., and Humphrey, R. (2010) Development of ipilimumab: contribution to a new paradigm for cancer immunotherapy, *Semin. Oncol.*, **37**, 533–546, doi: 10.1053/j.seminoncol.2010.09.015.
- Pardoll, D.M. (2012) The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy, *Nat. Rev. Cancer*, **12**, 252–264, doi: 10.1038/nrc3239.
- Xu-Monette, Z.Y., Zhang, M., Li, J., Young, K.H. (2017) PD-1/PD-L1 Blockade: Have We Found the Key to Unleash the Antitumor Immune Response? *Front. Immunol.*, **8**, 1597, doi: 10.3389/fimmu.2017.01597.
- Волков Н.М. (2018) Иммуноterapia, *Практическая онкология*, **19**, 3, 226–235.
- Yaghoubi, N., Soltani, A., Ghazvini, K., Hassanian, S.M., and Hashemy, S.I. (2019) PD-1/PD-L1 blockade as a novel treatment for colorectal cancer, *Biomed. Pharmacother.*, **110**, 312–318, doi: 10.1016/j.biopha.2018.11.105.
- Brahmer, J.R., Drake, C.G., Wollner, I., Powderly, J.D., Picus, J., Sharfman, W.H., Stankevich, E., Pons, A., Salay, T.M., McMiller, T.L., Gilson, M.M., Wang, C., Selby, M., Taube, J.M., Anders, R., Chen, L., Korman, A.J., Pardoll, D.M., Lowy, I., and Topalian, S.L. (2010) Phase I study of single-agent anti-programmed death-1 (MDX-1106) in refractory solid tumors: safety, clinical activity, pharmacodynamics, and immunologic correlates, *J. Clin. Oncol.*, **28**, 3167–3175, doi: 10.1200/JCO.2009.26.7609.
- Overman, M.J., McDermott, R., Leach, J.L., Lonardi, S., Lenz, H.J., Morse, M.A., Desai, J., Hill, A., Axelson, M., and Moss, R.A. (2017) Nivolumab in patients with metastatic DNA mismatch repair-deficient or microsatellite instability-high colorectal cancer (CheckMate 142): an open-label, multicentre, phase 2 study, *Lancet. Oncol.*, **18**, 1182–1191, doi: 10.1016/S1470-2045(17)30422-9.
- O'Neil, B.H., Wallmark, J.M., Lorente, D., Elez, E., Raimbourg, J., Gomez-Roca C., Ejadi, S., Piha-Paul, S.A., Stein, M.N., and Abdul Razak, R.A. (2017) Safety and antitumor activity of the anti-PD-1 antibody pembrolizumab in patients with advanced colorectal carcinoma, *PLoS One*, **12**, doi: 10.1371/journal.pone.0189848.
- Brahmer, J.R., Tykodi, S.S., Chow, L.Q., Hwu, W.J., Topalian, S.L., Hwu, P., Drake, C.G., Camacho, L.H., Kauh, J., and Odunsi, K. (2012) Safety and activity of anti-PD-L1 antibody in patients with advanced cancer, *N. Engl. J. Med.*, **366**, 26, 2455–2465, doi: 10.1056/NEJMoa1200694.
- Zhong, X., Tumang, J.R., Gao, W., Bai, C., and Rothstein T.L. (2007) PD-L2 expression extends beyond dendritic cells/macrophages to B1 cells enriched for V(H)11/V(H)12 and phosphatidylcholine binding, *Eur. J. Immunol.*, **37**, 2405–2410, doi: 10.1002/eji.200737461.
- Wang H., Yao, H., Li, C., Liang, L., Zhang, Y., Shi, H., Zhou, C., Chen, Y., Fang, J.Y., and Xu J. (2017) PD-L2 expression in colorectal cancer: independent prognostic effect and targetability by deglycosylation, *Oncoimmunology*, **6**, 7, doi: 10.1080/2162402X.2017.1327494.
- Arora, S.P., and Mahalingam, D. (2018) Immunotherapy in colorectal cancer: for the select few or all, *Gastrointest Oncol.*, **9**, 170–179, doi: 10.21037/jgo.2017.06.10.
- Seledtsova, G.V., Shishkov, A.A., Kaschenko, E.A., and Seledtsov, V.I. (2016) Xenogeneic cell-based vaccine therapy for colorectal cancer: safety, association of clinical effects with vaccine-induced immune responses, *Biomedicine and Pharmacotherapy*, **83**, 1247–1252, doi: 10.1016/j.biopha.2016.08.050.

25. Bilusic, M., Heery, C.R., Arlen, P.M., Rauckhorst, M., Apelian, D., Tsang, K.Y., Tucker, J.A., Jochems, C., Schlom, J., Gulley, J.L., and Madan, R.A. (2014) Phase I trial of a recombinant yeast-CEA vaccine (GI-6207) in adults with metastatic CEA-expressing carcinoma, *Cancer Immunol. Immunother.*, **63**, 225–234, doi: 10.1007/s00262-013-1505-8.
26. Марков О.В., Миронова Н.Л., Власов В.В., Зенкова М.А. (2017) Противоопухолевые вакцины на основе дендритных клеток: от экспериментов на животных моделях до клинических испытаний, *Acta Naturae*, **9**, 29–41.
27. Lesterhuis, W.J., De Vries, I.J., Schreiber, G., Schuurhuis, D.H., Aarntzen, E.H., De Boer, A., Scharenborg, N.M., van De Rakt, M., Hesselink, E.J., Figdor, C.G., Adema, G.J., and Punt, C.J. (2010) Immunogenicity of dendritic cells pulsed with CEA peptide or transfected with CEA mRNA for vaccination of colorectal cancer patients, *Anticancer Res.*, **30**, 5091–5097.
28. Zhou, X., Mo, X., Qiu, J., Zhao, J., Wang, S., Zhou, C., Su, Y., Lin, Z., and Ma, H. (2018) Chemotherapy combined with dendritic cell vaccine and cytokine-induced killer cells in the treatment of colorectal carcinoma: a meta-analysis, *Cancer Manag. Res.*, **10**, doi: 10.2147/CMAR.S173201.
29. Fan, J., Shang, D., Han, B., Song, J., Chen, H., and Yang, J.M. (2018) Adoptive cell transfer: is it a promising immunotherapy for colorectal cancer, *Theranostics*, **8**, 5784–5800, doi: 10.7150/thno.29035.
30. Абакушина Е.В., Козлов И.Г. (2016) Иммуноterapia с использованием естественных киллеров в лечении онкологических заболеваний, *Российский иммунологический журнал*, **10**, 131–142.
31. Borobova, E.A., and Zheravin, A.A. (2018) Natural killer cells in immunotherapy for cancer, *Siberian J. Oncology*, **17**, 97–104, doi: 10.21294/1814-4861-2018-17-6-97-104.
32. Zhen, Y.H., Liu, X.H., Yang, Y., Li, B., Tang, J.L., Zeng, Q.X., Hu, J., Zeng, X.N., Zhang, L., Wang, Z.J., Li, X.Y., Ge, H.X., Winqvist, O., Hu, P.S., and Xiu, J. (2015) Phase I/II study of adjuvant immunotherapy with sentinel lymph node T lymphocytes in patients with colorectal cancer, *Cancer Immunol. Immunother.*, **64**, 1083–1093, doi: 10.1007/s00262-015-1715-3.
33. Parkhurst, M.R., Yang, J.C., Langan, R.C., Dudley, M.E., Nathan, D.A., Feldman, S.A., Davis, J.L., Morgan, R.A., Merino, M.J., Sherry, R.M., Hughes, M.S., Kammula, U.S., Phan, G.Q., Lim, R.M., Wank, S.A., Restifo, N.P., Robbins, P.F., Laurencot, C.M., and Rosenberg, S.A. (2011) T cells targeting carcinoembryonic antigen can mediate regression of metastatic colorectal cancer but induce severe transient colitis, *Mol. Ther.*, **19**, 620–626, doi: 10.1038/mt.2010.272.
34. Morgan, R.A., Yang, J.C., Kitano, M., Dudley, M.E., Laurencot, C.M., and Rosenberg, S.A. (2010) Case report of a serious adverse event following the administration of T cells transduced with a chimeric antigen receptor recognizing ERBB2, *Mol. Ther.*, **18**, 843–851, doi: 10.1038/mt.2010.24.
35. Zhang, L., Mu, Y., Zhang, A., Xie, J., Chen, S., Xu, F., Wang, W., Zhang, Y., Ren, S., and Zhou, C. (2017) Cytokine-induced killer cells/dendritic cells-cytokine induced killer cells immunotherapy combined with chemotherapy for treatment of colorectal cancer in China: a meta-analysis of 29 trials involving 2,610 patients, *Oncotarget*, **8**, 45164–45177, doi: 10.18632/oncotarget.16665.
36. Kaleta-Richter, M., Kawczyk-Krupka, A., Aebisher, D., Bartusik-Aebisher, D., Czuba, Z., and Cieslar, G. (2019) The capabilities and hope of the combination the new forms of personalized colon cancer treatment – immunotherapy and immune photodynamic therapy, *Photodiagnosis Photodyn. Ther.*, **25**, 253–258, doi: 10.1016/j.pdpdt.2019.01.004.
37. Анохин Ю.Н., Абакушина Е.В. (2016) Опухольеспецифический иммунный ответ после фотодинамической терапии, *Медицинская иммунология*, **18**, 405–416, doi: 10.15789/1563-0625-2016-5-405-416.
38. Yoshida, Y., Naito, M., Yamada, T., Aisu, N., Kojima, D., Mera, T., Tanaka, T., Naito, K., Yasumoto, K., Kamigaki, T., Gotoh, S., Kodama, S., Yamashita, Y., and Hasegawa, S. (2017) Clinical study on medical value of adoptive immunotherapy with chemotherapy for stage IV colorectal cancer (COMVI study), *Anticancer Res.*, **37**, 3941–3946, doi: 10.21873/anticancer.11777.
39. Абакушина Е.В., Пасова И.А., Почуев Т.П., Евдокимов Л.В., Бердов Б.А., Каприн А.Д. (2017) Адоптивная иммунотерапия активированными лимфоцитами в комплексной терапии больных раком желудочно-кишечного тракта, *Российский биотерапевтический журнал*, **16**, S1, 3.
40. Reichman, H., Itan, M., Rozenberg, P., Yarmolovski, T., Brazowski, E., Varol, C., Gluck, N., Shapira, S., Arber, N., Qimron, U., Karo-Atar, D., Lee, J.J., and Munitz, A. (2019) Activated Eosinophils Exert Antitumorogenic Activities in Colorectal Cancer, *Cancer Immunol. Res.*, **7**, 388–400, doi: 10.1158/2326-6066.CIR-18-0494.
41. Fritz, J., Karakhanova, S., Brecht, R., Schwaab, K., Nachtigall, I., Werner, J., and Bazhin, A.V. (2015) *In vitro* immunomodulatory properties of gemcitabine alone and in combination with interferon-alpha, *Immunol. Lett.*, **168**, 111–119, doi: 10.1016/j.imlet.2015.09.017.
42. Yang, J.L., Qu, X.J., Russell, P.J., and Goldstein, D. (2005) Interferon-alpha promotes the anti-proliferative effect of gefitinib (ZD 1839) on human colon cancer cell lines, *Oncology*, **69**, 224–238, doi: 10.1159/000088070.
43. Kit, O.I., Maksimov, A.Y., Novikova, I.A., Grankina, A.O., Zlatnik, E.Y., Kirichenko, E.Y., and Filippova, S.Y. (2017) Colorectal cancer immunotherapy: current state and prospects (review), *Sovremennye Tehnologii v Meditsine*, **9**, 138–148, doi: 10.17691/stm2017.9.3.18.
44. Correale, P., Botta, C., Rotundo, M.S., Guglielmo, A., Conca, R., Licchetta, A., Pastina, P., Bestoso, E., Ciliberto, D., Cusi, M.G., Fioravanti, A., Guidelli, G.M., Bianco, M.T., Misso, G., Martino, E., Caraglia, M., Tassone, P., Mini, E., Mantovani, G., Ridolfi, R., Pirtoli, L., and Tagliaferri, P. (2014) Gemcitabine, oxaliplatin, levo-folinat, 5-fluorouracil, granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, and interleukin-2 (GOLFIG) versus FOLFOX chemotherapy in metastatic colorectal cancer patients: the GOLFIG-2 multicentric open-label randomized phase III trial, *Immunother.*, **37**, 26–35, doi: 10.1097/SJI.0000000000000004.
45. Goloshchapov, R.S., Kokov, L.S., Vishnevskiy, V.A., Ionkin, D.A., and Elagina, L.V. (2003) Regional arterial chemoembolization and chemoimmunembolization in complex treatment of colon cancer with liver metastases, *Khirurgiya*, **7**, 66–71.
46. Yu, P., Steel, J.C., Zhang, M., Morris, J.C., and Waldmann, T.A. (2010) Simultaneous blockade of multiple immune inhibitory checkpoints enhance anti-tumor activity mediated by interleukin-15 in a murine metastatic colon carcinoma model, *Clin. Cancer Res.*, **16**, 6019–6028, doi: 10.1158/1078-0432.CCR-10-1966.
47. Horn, L.A., Long, T.M., Atkinson, R.V., and Clements, S. (2018) Ostrand-Rosenberg Soluble CD80 protein delays tumor growth and promotes tumor-infiltrating lymphocytes, *Cancer Immunol. Res.*, **6**, 59–68, doi: 10.1158/2326-6066.CIR-17-0026.
48. Нетесов С.В., Кочнева Г.В., Локтев В.Б., Святченко В.А., Сергеев А.Н., Терновой В.А., Тикунова Н.В., Шишки-

- на Л.Н., Чумаков П.М. (2011) Онколитические вирусы: достижения и проблемы, *Медицинский алфавит*, **3**, 26–33.
49. Geevarghese, S.K., Geller, D.A., de Haan, H.A., Horer, M., Knoll, A.E., Mescheder, A., Nemunaitis, J., Reid, T.R., Sze, D.Y., Tanabe, K.K., and Tawfik, H. (2010) Phase I/II study of oncolytic herpes simplex virus NV1020 in patients with extensively pretreated refractory colorectal cancer metastatic to the liver, *Hum. Gene Ther.*, **21**, 1119–1128, doi: 10.1089/hum.2010.020.
 50. Manservigi, R., Argnani, R., and Marconi, P. (2010) HSV recombinant vectors for gene therapy, *Open Virol. J.*, **4**, 123–156, doi: 10.2174/1874357901004010123.
 51. Woller, N., Gurlevik, E., Fleischmann-Mundt, B., Schumacher, A., Knocke, S., Kloos, A.M., Saborowski, M., Geffers, R., Manns, M.P., Wirth, T.C., Kubicka, S., and Kuhnel, F. (2015) Viral infection of tumors overcomes resistance to PD-1-immunotherapy by broadening neoantigenome-directed T-cell responses, *Mol. Ther.*, **23**, 1630–1640, doi: 10.1038/mt.2015.115.
 52. Sharma, K.K., Kalyani, I.H., Mohapatra, J., Patel, S.D., Patel, D.R., Vihol, P.D., Chatterjee, A., Patel, D.R., and Vyas, B. (2017) Evaluation of the oncolytic potential of R2B Mukteshwar vaccine strain of Newcastle disease virus (NDV) in a colon cancer cell line (SW-620), *Arch. Virol.*, **162**, 2705–2713, doi: 10.1007/s00705-017-3411-4.
 53. Rusch, T., Bayry, J., Werner, J., Shechenko, I., and Bazhin, A.V. (2018) Immunotherapy as an option for cancer treatment, *Arch. Immunol. Ther. Exp.*, **66**, 89–96, doi: 10.1007/s00005-017-0491-5.

IMMUNOTHERAPEUTIC APPROACHES FOR THE TREATMENT OF COLORECTAL CANCER

E. V. Abakushina^{1*}, Yu. V. Gelm¹, I. A. Pasova¹, and A. V. Bazhin²

¹ *Tsyb Medical Radiological Research Center, Branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of the Russian Federation, 249036 Obninsk, Kaluga Region, Russia; E-mail: abakushina@mail.ru*

² *Ludwig-Maximilians-University Munich, 81377 Munich, Germany; E-mail: Alexandr.bazhin@med.uni-muenchen.de*

Received February 26, 2019

Revised April 10, 2019

Accepted April 10, 2019

Colorectal cancer (CRC) originating in the cells of the colon or rectum has a high mortality rate worldwide. Numerous attempts have been made to raise the overall survival rates of CRC patients. It is well-known that the development of malignant neoplasms is accompanied by the suppression of immune system, which is likely the cause for the failure of standard treatment methods. Immune response has long been an issue of great interest in cancer therapy and anti-tumor immunity that consider the development of immunotherapeutic methods resulting in the immune system activation as an important issue. This review presents main immunotherapeutic approaches available for the CRC treatment.

Keywords: colorectal cancer (CRC), immunotherapy, checkpoint inhibition, programmed death-1 (PD-1), adoptive cell immunotherapy