

О.В. Пономарева¹, Д.Э. Рыспаева², Л.А. Сивак³

Иммунотерапия колоректального рака: современные представления и перспективы

¹Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, Киев²Филиал «Медицинский центр «Кибер Клиника Спиженко» (ООО «Компания Адонис»), Киев³Национальный институт рака, Киев

Получено 06.12.2018

Принято в печать 07.12.2018

Появление иммунотерапевтических агентов открыло путь к новой эре в лечении многих злокачественных опухолей. Ингибиторы иммунной контрольной точки, такие как анти-PD1 и анти-PD-L1, наиболее широко используются при лечении большого спектра злокачественных новообразований. В эпоху прецизионной медицины недавний консенсус в отношении молекулярной классификации колоректального рака проложил путь к персонализированному подходу в лечении этого заболевания. Установлено, что пациенты с подтипом CMS1 колоректального рака (в основном MSI-H) являются лучшими кандидатами на иммунотерапию, а клинические исследования демонстрируют беспрецедентные результаты, которые приводят к одобрению пембролизумаба и ниволумаба для лечения метастатического колоректального рака. В настоящее время продолжаются многие клинические исследования с применением новых комбинированных режимов, включающих препараты различных групп.

Ключевые слова: иммунотерапия; колоректальный рак; противоопухолевая вакцина; ингибитор контрольной точки.

Колоректальный рак (КРР) находится по распространенности на 3-м месте в мире и занимает одну из лидирующих позиций по смертности среди онкологических заболеваний [1]. Значительное число больных раком толстой кишки имеют первично диагностированную IV стадию. Подавляющее количество больных метастатическим КРР ограничены в выборе метода лечения в связи с нецелесообразностью использования хирургии и чрезвычайно узкими возможностями в использовании паллиативной лучевой терапии [2]. Несмотря на активно пополняющийся арсенал средств в борьбе с раком — особенно динамично этот процесс происходит в сфере лекарственной терапии злокачественных опухолей, — число активных молекул, которые возможно использовать в лечении рака толстой кишки, к настоящему времени остается достаточно ограниченным. Потому особый интерес представляет возможность пополнения потенциально результативных медикаментозных подходов к лечению пациентов с КРР благодаря появлению на мировом фармацевтическом рынке иммунотерапевтических препаратов.

За последние несколько лет достижения в сфере молекулярной биологии обеспечили успех анти-PD-1 и анти-PD-L1 препаратов в лечении солидных раковых образований и представили новые потенциальные стратегии терапии для пациентов с метастатическим КРР. PD-1 (Programmed cell death 1; CD279) — мембранный белок надсемейства иммуноглобулинов, играет роль в клеточной дифференцировке иммунных клеток [3].

Как и в случаях других персонализированных подходов к лечению, могут быть выделены конкретные субпопуляции, которые более восприимчивы к иммунотерапии. Пациенты с дефектной системой восстановления несоответствия ДНК, иными словами ошибочно спаренных нуклеотидов (MMR), либо высокой микросателлитной нестабильности (MSI-H) имеют большой иммуногенный потенциал.

Около 85% КРР развиваются в результате хромосомной нестабильности из-за аллельных потерь, потери гетерозиготности, хромосомных амплификаций и транслокаций [4]. Эти аномалии могут быть наследственными или спорадическими.

Остальные 15% КРР имеют дефектные системы восстановления ошибочно спаренных нуклеотидов (MMR), вызванные инактивацией *mutL*-гомолога 1 (MLH1, MLH3, *mutS*), гомолога 2 (MSH2), MSH3, MSH6 или PMS1 *mutS*2 (PMS2). Это может происходить через унаследованные или спорадические

мутации либо через эпигенетическое молчание (гиперметилирование, которое репрессирует транскрипцию промоторных областей). Эти доминирующие геномные особенности приводят к гипермутации и микросателлитной нестабильности (MSI) [5].

Важно отметить, что у пациентов с метастатическим КРР MSI-H с определенной клинико-патологической картиной (расположение опухоли в проксимальном отделе толстой кишки, более молодой возраст пациентов, ранняя стадия и низкая дифференцировка опухоли) выявляется обилие опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов (TIL) [6]. Такие случаи ассоциируются с высокой степенью иммунного ответа, связанного с высокими концентрациями TIL, в частности CD8⁺ и Т-клетками памяти CD45RO⁺, которые обуславливают хороший прогноз для КРР [7].

Недавно определены консенсусные молекулярные подтипы (CMS) КРР, которые отражают различные этиологии [8]. Предложены 4 типа CMS:

1. CMS1 — MSI, иммунный: 14%, гипермутированный, микросателлитно-нестабильный, выраженная иммуногенность, мутации гена *BRAF*, с промежуточным прогнозом.

2. CMS2 — канонический: 37%, эпителиальный, отмеченный активацией сигнальных путей Wnt и MYC, с высокой частотой изменений числа копий в соматических клетках, с хорошим прогнозом.

3. CMS3 — метаболический: 13%, эпителиальный, метаболическая дисрегуляция и мутации гена *KRAS*, гетерогенный по микросателлитной и хромосомной нестабильности, с промежуточным прогнозом.

4. CMS4 — мезенхимальный: 23%, активация TGF- β -зависимого сигнального пути, эпителиально-мезенхимальная трансдифференцировка, выраженная стромальная инфильтрация, активный неоангиогенез и худшая общая выживаемость (плохой прогноз).

5. Подтип со смешанными признаками (13%), возможно, представляет собой фенотип перехода или внутриопухолевую гетерогенность.

Система MMR уже давно является областью активных исследований относительно КРР. Она имеет решающее значение для устранения несоответствий последовательности ДНК во время репликации ДНК. Основная функция белков MMR заключается в поддержании геномной стабильности путем коррекции нуклеотидных несоответствий, вставок или делеций, возникающих во время репликации ДНК [9].

Микросателлиты представляют собой короткие фрагменты ДНК от 1 до 6 оснований, которые повторяются и распределяются по всему геному как в кодирующих, так и не кодирующих областях. Из-за их повторяющихся структур микросателлиты особенно подвержены ошибкам репликации, которые обычно восстанавливаются системой MMR. Потеря функции одного из белков MMR может привести к накоплению ошибок в микросателлитах, что вызовет генетическую нестабильность. Таким образом, дефекты MMR приводят к MSI, которые могут иметь онкогенный потенциал в тех случаях, когда возникают ошибки в кодирующих областях важнейших клеточных функций и путей [10].

MSI-H может быть мишенью для лечения с использованием иммунотерапии. В исследовании I фазы в 2012 г. впервые получен полный ответ у 1 пациента с MMR-дефицитным KPP, используя ингибитор PD-1 ниволумаб. Ответ поддерживался в течение более чем 21 мес [11]. Авторы предположили, что опухоли MSI-H гипермутированы и экспрессируют многочисленные усеченные белки, которые действуют как неоантигены и вызывают иммунный ответ, опосредованный TIL [12]. Таким образом, высказано предположение, что микросателлитно-нестабильные опухоли имеют значительный иммунологический ответ, вызванный неопитопами, образовавшимися вследствие повышенного числа ошибок репарации ДНК. Эти результаты подтвердили практическое значение системы MMR не только в развитии рака и в качестве прогностического маркера, но и как потенциального пути его лечения.

PD-1 представляет собой трансмембранный белок, экспрессируемый на T-клетках, В-клетках и естественных киллерных клетках. Это — ингибирующая молекула, которая связывается с PD-L1 и PD-L2. Взаимодействие PD-1/PD-L1/L2 непосредственно ингибирует апоптоз опухолевой клетки и способствует выведению периферической Т-эффекторной клетки и превращению Т-эффекторных клеток в регуляторные клетки Т (Treg) [13]. Блокада этого пути с антителами к PD-1 или его лигандам привела к высокому уровню ответа на лечение при меланоме, немелкоклеточном раке легкого, почечно-клеточной карциноме, раке мочевого пузыря и лимфоме Ходжкина.

Два дополнительных исследования показали активность блокады PD-1 в метастатическом KPP и способствовали тому, что Национальная всеобщая онкологическая сеть (National Comprehensive Cancer Network — NCCN) рекомендовала пембролизумаб и ниволумаб для лечения метастатического KPP во второй и третьей линиях терапии [14]. В 2015 г. исследование KEYNOTE-164 показало значительную активность пембролизумаба для лечения второй или третьей линии при метастатическом KPP с дефектом репарации MMR и высоким уровнем MSI [15].

Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration — FDA) также одобрило опцию иммунотерапии для пациентов, имеющих опухоли с дефектами репарации ДНК, включая репарацию ошибочно спаренных нуклеотидов (dMMR) и MSI-H; такие опухоли, на основании ряда исследований, могут быть особенно восприимчивы к ингибиторам иммунной контрольной точки [16]. Первым препаратом-ингибитором контрольных точек, одобренным FDA в 2017 г. для лечения опухолей MSI-H или dMMR, независимо от первичной локализации рака, был пембролизумаб [17]. Это было первое одобрение FDA, основанное исключительно на наличии генетических особенностей опухоли. Вскоре после пембролизумаба ниволумаб также получил одобрение для лечения опухолей со сходными молекулярными характеристиками.

Новое одобрение FDA было основано на результатах исследования CheckMate-142 [18]. Клиническое исследование было посвящено сравнению ниволумаба в монотерапевтическом режиме и в комбинации с другими противоопухолевыми препаратами, в том числе с ипилимумабом, у пациентов с dMMR или MSI-H метастатическим KPP, который прогрессировал

после лечения с применением фторпиримидин- и оксалиплатинсодержащей химиотерапии или фторпиримидин- и иринокансодержащей химиотерапии. Ипилимумаб является клеточеческим моноклональным антителом, связывающим антиген CTLA-4 (cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4) — молекулу цитотоксических Т лимфоцитов, которая играет важную роль в регуляции естественных иммунных ответов [19]. Среди 82 пациентов, получивших комбинированную иммунотерапию, у 3 были полные ответы на терапию, а у 35 — частичные ответы, общий показатель ответа на терапию составил 46%. Кроме того, 89% ответов продолжались 6 мес или больше, что позволило рекомендовать такую терапевтическую опцию для лечения больных с dMMR или MSI-H метастатическим KPP.

Продолжается исследование дурвалумаба — еще одного моноклонального антитела против PD-L1 — у пациентов с метастатическим KPP с dMMR [20].

Проводятся несколько других клинических исследований, главным образом I и II фазы, с включением иммунотерапии для лечения метастатического KPP [21]. Авторы представили данные об эффективности и безопасности атезолизумаба (ингибитор PD-L1) с бевацизумабом в исследовании Ib фазы метастатического KPP с MSI-H. Медиана общей выживаемости при наблюдении 11,1 мес не была достигнута.

Пациенты с MSI-H являются наиболее вероятными потенциальными бенефициарами иммунотерапии ингибиторами контрольных точек. Областью активного исследования является потенциальное использование ингибиторов контрольных точек в сочетании с препаратами различных групп в более широкой популяции пациентов с MSI-L (микросателлитно-нестабильные низкого уровня) или MSS (микросателлитно-стабильные) опухолями. На ежегодном конгрессе Американского общества клинической онкологии (American Society of Clinical Oncology — ASCO) 2016 г. представлены обнадеживающие промежуточные результаты клинических исследований I фазы сочетания кобиметиниба и атезолизумаба в лечении метастатического KPP [22].

Когорты больных метастатическим KPP включены в ряд исследований I фазы, предполагающих изучение ингибиторов контрольных точек в сочетании с другими агентами:

1. Пембролизумаб в сочетании с ситацитинибом (INCB039110) и/или пембролизумаб в сочетании с INCB050465 в лечении распространенных злокачественных новообразований. Итацитиниб — ингибитор JAK-киназы с селективным действием на JAK1 (INCB039110); INCB050465 — ингибитор PI3K-δ сигнального пути [23].

2. Эноблитузумаб в сочетании с пембролизумабом. Эноблитузумаб, оптимизированное гуманизированное моноклональное антитело IgG1, которое связывается с B7-H3 (CD276), членом семейства B7. B7-H3 (CD276) является иммунной контрольной точкой из семейства молекул B7, многие из которых взаимодействуют с известными маркерами контрольных точек, включая CTLA4, PD-1 и CD28. Это захватывающая молекула, которая гиперэкспрессируется при многих раках. Первоначально считалось, что B7-H3 стимулирует иммунный ответ, но недавние исследования показали, что она оказывает коингибирующее действие относительно Т-клеток, что способствует развитию иммунодефицита опухолевых клеток. Поэтому гиперэкспрессия B7-H3 была связана с плохим прогнозом у пациентов с инвазивным и метастатическим потенциалом опухолей в моделях *in vitro*. Более того, недавние данные свидетельствуют, что B7-H3 влияет на прогрессию рака вне функций иммунной регуляции. Воздействие на B7-H3 в лечении рака может уменьшить пролиферацию, прогрессирование и метастазирование, что в конечном итоге может привести к улучшению терапевтических возможностей [24].

3. Пембролизумаб в сочетании с зив-афлиберцептом. Зив-афлиберцепт — противоопухолевый препарат с антиангиогенным эффектом, ингибитор фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) человека [25].

4. Пембролизумаб в сочетании с CPI-006, гуманизированным моноклональным антителом IgG1 типа 2, ингибирующим ферментативную активность CD73 и продуцирование аденозина, и CPI-444 — малой молекулой-ингибитором иммунной контрольной точки аденозинового рецептора A2A (ADORA2A) с потенциальной противоопухолевой активностью. Антагонист аденозин-A2A-рецептора CPI-444 связывается с аденозиновыми рецепторами A2A, экспрессируемыми на поверхности иммунных клеток, включая Т-лимфоциты, естественные киллерные клетки (NK), макрофаги и дендритные клетки [26].

5. Пембролизумаб в сочетании с ингибитором белка теплового шока Hsp90 XL888. Мощный ингибитор Hsp90 XL888 подавляет клеточный рост, индуцирует апоптоз и предотвращает рост клеточных линий и ксенотрансплантатов меланомы, устойчивых к ингибитору *BRAF* вемурафенибу [27].

6. Пембролизумаб с анти-OX40 моноклональным антителом GSK3174998. Агонистическое гуманизированное моноклональное антитело — иммуноглобулин G1 (IgG1) — против клеточного поверхностного рецептора OX40 (CD134, TNFRSF4) с потенциальной противоопухолевой активностью, ингибитор иммунной контрольной точки. Моноклональное антитело против OX40 GSK3174998 избирательно связывается с OX40 и активирует его. Активация рецептора индуцирует пролиферацию клеток памяти и эффекторных Т-лимфоцитов, что приводит к опосредованному Т-клетками иммунному ответу против опухолевых клеток и индуцирует лизис опухолевых клеток. OX40, гликопротеин клеточной поверхности и член надсемейства рецепторов фактора некроза опухоли (TNFRSF), экспрессируется на Т-лимфоцитах и обеспечивает костимулирующий сигнал, который способствует как пролиферации, так и выживанию активированных Т-клеток [28, 29].

7. Пембролизумаб в сочетании с CGX1321. Ингибитор мембран-связанной O-ацилтрансферазы (MBOAT) поркупин (PORCN). При пероральном введении ингибитор PORCN CGX1321 специфически связывается с PORCN в эндоплазматическом ретикулуме (ER), тем самым ингибируя посттрансляционное пальмитоилирование и секрецию лигандов Wnt, таким образом предотвращая активацию Wnt-опосредованного сигнального пути и подавляя рост опухолевых клеток. Сигнальный путь Wnt — один из внутриклеточных сигнальных путей животных, регулирующий эмбриогенез, дифференцировку клеток и развитие злокачественных опухолей [30].

8. Пембролизумаб с цетуксимабом в лечении неоперабельного рака толстой кишки [31].

9. Пембролизумаб в сочетании с ибрутинибом. Основной механизм действия ибрутиниба связан с селективным необратимым ковалентным ингибированием тирозинкиназы Брутона. Тирозинкиназа Брутона является компонентом сигнального пути В-клеточного рецептора и необходима для нормального созревания и функционирования В-лимфоцитов [32].

10. Пембролизумаб в сочетании с азациитидином и/или ромидепсином. Нерешенной проблемой является отсутствие эффективности иммунотерапевтических агентов в микросателлитно-стабильных опухолях. В этом рандомизированном пилотном клиническом исследовании изучаются азациитидин и/или ромидепсин с пембролизумабом для лечения пациентов с метастатическим микросателлитно-стабильным КРР. Результаты исследования дадут возможность оценить изменения в изоформе тирозиновой протеинфосфатазы С рецепторного типа (CD45RO) TIL до и после лечения у пациентов с метастазирующим микросателлитно-стабильным КРР, пролеченных ингибитором ДНК-метилтрансферазы (DNMT), ингибитором гистондеацетилазы (HDAC) или обоими препаратами в сочетании с пембролизумабом [33].

11. Ниволумаб в сочетании с другими противоопухолевыми агентами, избранными на основании наличия специфических биомаркеров в опухолевой ткани [34].

12. Атезолизумаб в сочетании с кабозатинибом. Механизм действия кабозатиниба связан с ингибированием функцио-

нальной активности тирозинкиназы, принимающей участие в опухолевом росте и метастазировании. Наибольшей селективностью обладает в отношении MET (рецептор фактора роста гепатоцитов) и VEGF. В меньшей степени кабозатиниб угнетает действие RET (фактор, регулирующий аспекты функционирования различных отделов нервной системы), протеина GAS6, фактора стволовых клеток (KIT) и Fms-подобную тирозинкиназу-3 (FLT3) [35, 36].

13. Сочетание атезолизумаба с CPI-444. CPI-444, малая молекула, таргетированная на аденозин-A2A-рецептор на Т-лимфоцитах и других клетках иммунной системы. CPI-444 блокирует аденозин от связывания с рецептором A2A. Аденозин подавляет противоопухолевую активность Т-клеток и других иммунных клеток [37].

14. Сочетание авелумаба с M9241 [38]. M9241 — белок, состоящий из тяжелых цепей человеческого антитела NHS76, с потенциальной иммуностимулирующей и противоопухолевой активностью. После введения часть антитела иммуноцитокина NHS-IL-12 связывается с ДНК, высвобождаемой из некротических опухолевых клеток. IL-12 этого агента стимулирует иммунную систему хозяина к иммунной реакции против опухолевых клеток, тем самым ингибируя рост опухоли. IL-12 является провоспалительным цитокином с многочисленными иммунорегуляторными функциями и может усиливать иммунные реакции хозяина на опухолевые клетки.

Изучается активность при КРР также других молекул — ингибиторов контрольной точки:

1. PDR001 — спартализумаб, гуманизированное моноклональное антитело IgG4, связывает PD-1 с субнаномолярной аффинностью и блокирует взаимодействие с PD-L1/PD-L2. Активность молекулы изучается в сочетании с несколькими агентами с иммуномодулирующей активностью для определения доз и графика комбинированной терапии и предварительной оценки безопасности, переносимости, фармакологической и клинической активности этих комбинаций [39]. Изучается применение спартализумаба в сочетании с LCL-161. LCL-161 представляет собой малую молекулу — миметик митохондриального активатора каспазы-2 (SMAC), которая приводит к измененной передаче сигналов через путь NF-κB, усилению продуцирования TNF и сенсibilизации к апоптозу, опосредуемому внешним путем.

2. MGA012 — молекула с анти-PD-1 активностью [40]. Изучается использование молекулы в сочетании с MGP007 — антигликопротеином A33 (gpA33)/анти-CD3-биспецифическим гуманизированным моноклональным антителом с потенциальной иммуностимулирующей и противоопухолевой активностью. Моноклональное антитело MGP007 против gpA33/CD3 обладает двумя сайтами, распознающими антиген: один — для комплекса CD3, группы гликопротеинов поверхности Т-клеток, которые связаны с рецептором Т-клеток (TCR), и второй — для gpA33, связанного с опухолью антигена (ТАА), гиперэкспрессируемого на поверхности некоторых опухолевых клеток. Антиген gpA33, член надсемейства иммуноглобулина, экспрессируется в некоторых злокачественных новообразованиях, включая рак толстой кишки.

ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЕ ВАКЦИНЫ

Противоопухолевые вакцины исследовались в лечении нескольких типов злокачественных новообразований для изучения противоопухолевого иммунного ответа, который потенциально способен ликвидировать опухоль и обеспечить контроль течения болезни. Типы вакцин, используемых в терапии КРР в последнее десятилетие, включают аутологичную, пептидную, содержащую вирусный вектор и дендритную вакцину [41].

АУТОЛОГИЧНЫЕ ВАКЦИНЫ

Для производства аутологичных вакцин используют собственные опухолевые клетки пациента, и по определению они включают все опухоль-ассоциированные антигены. По сравнению с пептидными вакцинами аутологичные опу-

холевые клетки могут генерировать адаптивный иммунитет против нескольких опухолевых антигенов [42]. Тем не менее аутовакцины показали ограниченный клинический эффект, поскольку большинство антигенов присутствует также в нормальных клетках и генерируемый иммунный ответ не является специфичным [43]. Предпринято несколько попыток повысить эффективность аутологических вакцин. Один из примеров такой модификации продемонстрирован во многоцентровом рандомизированном исследовании III фазы, в котором вакцину, специфичную для пациента, создавали с использованием аутологических раковых клеток в сочетании с вакциной БЦЖ [44]. При длительном наблюдении анализ выявил статистически значимые улучшения во всех конечных точках, включая безрецидивную и общую выживаемость, но только у больных раком толстой кишки II стадии [45].

Другой подход к улучшению иммуногенности аутологических вакцин при КРР использует аутологичную опухолевую клеточную вакцину, модифицированную нелитическим, низкопатогенным штаммом вируса болезни Ньюкасла (NDV). Исследование II фазы, в котором у 23 пациентов с метастатическим КРР получали опухолевые клетки, инкубированные с NDV, показало снижение частоты рецидивов в 61% по сравнению с 87% в контрольной группе [46]. В исследовании III фазы пациенты с раком толстой кишки или прямой кишки и метастазами в печени получали NDV-инфицированные аутологичные опухолевые клетки [47]. Выявлено улучшение общей и безрецидивной выживаемости у пациентов с раком толстой кишки в отличие от пациентов с раком прямой кишки. Из-за ограниченной эффективности, продемонстрированной в большинстве клинических исследований, аутологичные вакцины на сегодня не изменили клиническую практику.

ПЕПТИДНЫЕ ВАКЦИНЫ

Использование пептидной вакцины основано на идентификации и синтезе длинных пептидов протяженностью 8–11 аминокислот, которые являются антигенными эпитопами, полученными из опухолесодержащих антигенов (ТАА) или опухолеспецифических антигенов (ТSA). Пептидные вакцины способны активировать специфические Т-клетки против TSA и могут вводиться сочетанно с адьювантами для усиления специфического иммунного ответа опухоли [48]. Вакцины ТАА при КРР обычно включают раково-эмбриональный антиген (СЕА) [49], рецептор эпидермального фактора роста (EGFR) [50], муцин 1 [51], антиген плоскоклеточной карциномы, распознаваемый Т-клетками 3 (SART3) [52] и сурвивин-2В [53]. Важными преимуществами пептидных вакцин являются их профиль безопасности, низкая стоимость производства и хранения, а также способность индуцировать очень специфический противоопухолевый иммунный ответ. Однако существует несколько недостатков, которые снижают эффективность пептидных вакцин, включая слабую иммуногенность, эффект, ограниченный клеткой с конкретным гаплотипом HLA, и способность опухолевых клеток уклоняться от специфического противоопухолевого иммунного ответа [54]. В результате этих ограничений большинство клинических исследований не смогли продемонстрировать преимущества выживания при использовании пептидной вакциной терапии.

С разработкой пептидных вакцин, направленных против множественных эпитопов с более длинными аминокислотными последовательностями, исследователи попытались устранить эти ограничения. Получены данные, свидетельствующие, что трехпептидная вакцина безопасна и эффективна; исследование проводилось в группе из шести пациентов с КРР с HLA-A24⁺ [55]. Исследование II фазы с участием 96 пациентов с метастатическим КРР показало, что «пептидный коктейль», состоящий из пяти пептидов с HLA*2402, может безопасно вводиться при одновременном применении с химиотерапией [56], однако результаты этого

исследования оказались отрицательными. Сообщается о положительном исследовании, в котором 7-пептидную вакцину вводили сочетанно с пероральной химиотерапией пациентам с метастатическим КРР, что привело к улучшению общей выживаемости [57]. В настоящее время проводятся дополнительные клинические исследования, в ходе которых тестируются мультиантигенные пептидные вакцины в сочетании с адьювантом [58].

ДЕНДРИТНЫЕ ВАКЦИНЫ

Дендритные клетки (DC) являются неотъемлемой частью противоопухолевого иммунного ответа. В качестве мощных антигенпрезентирующих клеток (APC) DC могут представлять множественные ТАА молекулами главного комплекса гистосовместимости класса I и II [59]. Они также играют решающую роль в программировании и регулировании противоопухолевого ответа путем предоставления соответствующих костимулирующих сигналов и направления производства цитокинов. Изучение вакцин на основе DC для лечения рака продолжается уже несколько десятилетий [60]. В результате нескольких исследований ранних фаз получены данные о том, что дендритные вакцины являются безопасными и эффективными при формировании специфического ответа опухоли [61]. Однако до сих пор не проведено никаких исследований III фазы, подтверждающих эффективность или улучшение выживаемости вследствие применения этих вакцин у пациентов с КРР. Исследование II фазы аутологичной вакцины у больных с метастатическим КРР прекращено досрочно в связи с отсутствием преимуществ для пациентов [62]. Проведено исследование I фазы, в котором оценивается безопасность и иммуногенность вакцины DC на основе пептидов класса I (II) Вильмса (WT1) для пациентов с распространенным КРР [63]. В этом исследовании подтверждена эффективность DC-вакцины на основе экспрессии WT1 в ткани с использованием иммуногистохимического исследования и идентификации специфичных к WT1 цитотоксических Т-клеток [64]. Иммунитет после применения DC-вакцины сохранялся в течение двух лет и ассоциирован с увеличением выживаемости. В настоящее время продолжается исследование с участием пациентов с КРР, посвященное комбинированному воздействию дендритной вакцины с препаратами различных групп [65]. В этом исследовании I/II фазы изучаются побочные эффекты и оптимальная доза рекомбинантного интерферона альфа при назначении вместе с DC-вакциной, ринтатолимомом и целекоксибом после операции при лечении пациентов с карциноматозом брюшины, исходящий из аппендикса, толстой или прямой кишки. Вакцины, произведенные из DC человека, культивированных с опухолевыми белками, потенцируют иммунный ответ для уничтожения опухолевых клеток. Целекоксиб и ринтатолимомод могут стимулировать иммунную систему. Сочетанное лечение DC-вакциной, рекомбинантным интерфероном альфа, целекоксибом и ринтатолимомодом потенцирует цитотоксические возможности иммунной системы. В настоящее время проводится исследование аденовирусной HER2-трандуцированной аутологичной DC-вакцины [66].

ВИРУСНЫЕ ВЕКТОРНЫЕ ВАКЦИНЫ

Обоснованием применения вирусных антигенных вакцин является использование патогенности вируса для создания надежного опухолеспецифического иммунного ответа. Преимущества рекомбинантных вирусных векторов заключаются в том, что они могут быть сконструированы таким образом, чтобы представлять любое количество интересующих антигенов, обеспечивая при этом провоспалительные сигналы, которые увеличивают ТАА-специфический иммунный ответ [67]. Эти вакцины показали высокую эффективность при генерации опухолевого ответа по сравнению с пептидными вакцинами, поскольку они включают вирусы с высокой эффективностью трансфекции, такие как рекомбинантные лентивирусы, поксвирусы, аденовирусы и ретровирусы.

Значимые исследования включают I фазу, в ходе которой последовательную вакцинацию с помощью Fowlpox-CEA (6D)-TRICOM с вакцинацией CEA (6D)-TRICOM с и без гранулоцитарного макрофагального колониястимулирующего фактора (GM-CSF) оценивали у пациентов с карциномами, экспрессирующими CEA [68]. Результаты показали, что вакцина была безопасной и имела ограниченную эффективность у пациентов с резистентным заболеванием в 40% случаев и продолжительностью ответа не менее 4 мес. В аналогичном клиническом исследовании II фазы была изучена эффективность химиотерапии (IFL/FOLFIRI) в сочетании с вакциной ALVAC, экспрессирующей CEA и B7-1 (ALVACCEA/B7-1) [69]. У 50% пациентов наблюдались анти-CEA-специфичные Т-клеточные ответы, а у 40% пациентов отмечался объективный клинический ответ, однако никаких различий между основной и контрольной группами в выживаемости не зафиксировано. Объектом изучения в последние годы является белок 5T — онкофетальный антиген и трансмембранный гликопротеин, который высоко экспрессируется в раке толстой кишки, но не в нормальной ткани; он стал успешной мишенью для использования аттенуированного вируса коровьей оспы, известного как TvoVax. В небольших клинических исследованиях TvoVax показал активность в лечении метастатического КРП, поскольку он может приводить к образованию антител против антигена 5T4 [70].

ОНКОЛИТИЧЕСКАЯ ВИРУСНАЯ ТЕРАПИЯ

Концепция онколитической вирусной терапии, в которой вирус используется как активный противораковый агент, существует более полувека [71]. Термин «онколитический вирус» относится к генетически модифицированному или естественному вирусу, который избирательно реплицирует и разрушает раковые клетки, не нанося вреда нормальной ткани. Это было недавно признано в качестве перспективного нового подхода к противораковой терапии из-за значительных изменений в методах геномной инженерии и расширения понимания функций и структур вирусных генов. Новый интерес к онколитической вирусной терапии привел к разработке нескольких доклинических моделей и большого количества клинических исследований в последние годы [72]. Недавно проведенное исследование OPTiM показало клиническую эффективность талимогена laherparepvec (T-VEC), варианта экспрессии GM-CSF вируса простого герпеса 1 (HSV-1) [73]. Это рандомизированное исследование III фазы показало высокую клиническую активность, улучшение общей выживаемости и допустимый профиль токсичности для T-VEC по сравнению с подкожным введением GM-CSF для лечения неоперабельной меланомы IIIb/IV стадии. Результаты исследования OPTiM обусловили регистрацию T-VEC (IMLYGIC) для лечения меланомы в США к октябрю 2015 г. и последующее одобрение в Европе в январе 2016 г. и в Австралии в мае 2016 г. [74].

Для КРП в настоящее время нет одобренной FDA онколитической терапии. Тем не менее существует несколько стратегий, которые в настоящее время разрабатываются, особенно у больных с метастатическим поражением печени. В доклинических условиях D.A. Kooby и соавторы продемонстрировали, что G207 (мутантный вирус простого герпеса типа 1) эффективен для инфицирования и уничтожения клеток пяти различных человеческих КРП-клеточных линий [75]. S.G. Warner и соавторы описали доказательство принципа, состоящего в том, что стволовые опухолевые иницирующие клетки (TIC) ободочной кишки аденокарциномы чувствительны к вирусу NV1066 на основе HSV-1 [76]. Из доступных ограниченных клинических данных известно следующее: во многоцентровом исследовании I/II фазы оценивали повторные дозы генетически модифицированного онколитического вируса простого герпеса (NV1020) у пациентов с метастазами КРП в печени [77]. Пациентов лечили четырьмя фиксирован-

ными дозами NV1020 методом инфузии через печеночную артерию с последующей химиотерапией. Токсичность была минимальна, а среднее время до прогрессирования составило 6,4 мес; средняя выживаемость — 11,8 мес, а выживаемость до года — 47,2%. Еще в одном исследовании Ib фазы Pexa-Vec (pexastimogene devacirpvec; JX-594) вирусная онколитическая вакцина, используемая у пациентов с рефрактерным КРП, приводила к стабилизации заболевания у 67% пациентов [78]. Продолжается изучение Pexa-Vec в сочетании с ингибитором контрольных точек дурвалумабом ± тремелимуабом в лечении больных с рефрактерным метастатическим КРП [79].

Изучается активность энаденотурицева (онколитический аденовирус A11/Ad3 химерической группы В, ранее описанный как онколитическая вакцина против типов опухолей, включая метастатический КРП) [80]. В настоящее время исследование препарата продолжается в сочетании с ниволумабом [81].

Изучается интратуморальное введение онколитической вакцины T-Vec в сочетании с внутривенным применением пембролизумаба [82].

Появление иммунотерапевтических агентов открыло путь к новой эре в лечении многих злокачественных опухолей. Однако, несмотря на ощутимые улучшения в прогнозе, в большинстве случаев развивается приобретенная резистентность, что приводит к клинической прогрессии и смерти. Ингибиторы иммунной контрольной точки, такие как анти-PD1 и анти-PD-L1, наиболее широко используются при лечении большого спектра злокачественных новообразований. В ближайшем будущем выявление молекулярных механизмов, ответственных за первичную и приобретенную устойчивость к этим агентам, несомненно, будет иметь первостепенное значение. В эпоху прецизионной медицины недавний консенсус в отношении молекулярной классификации КРП проложил путь к персонализированному подходу в лечении этого заболевания. Установлено, что пациенты с подтипом CMS1 КРП (в основном MSI-H) являются лучшими кандидатами на иммунотерапию, а клинические исследования демонстрируют беспрецедентные результаты, которые приводят к одобрению пембролизумаба и ниволумаба для лечения метастатического КРП. В настоящее время продолжают многие клинические исследования с применением новых комбинированных режимов, включающих препараты различных групп.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Arnold M., Sierra M.S., Laversanne M. et al. (2017) Global patterns and trends in colorectal cancer incidence and mortality. *Gut*, 66: 683–691.
2. Adam R., de Gramont A., Figueras J. et al. (2015) Managing synchronous liver metastases from colorectal cancer: a multidisciplinary international consensus. *Cancer Treat. Rev.*, 41(9): 729–741.
3. Mamelis A., Garcha M., Jagdeo J. (2014) Targeting the PD-1 pathway: a promising future for the treatment of melanoma. *Arch. Dermatol. Res.*, 306(6): 511–519.
4. Cancer Genome Atlas Network (2012) Comprehensive molecular characterization of human colon and rectal cancer. *Nature*, 487(7407): 330–337.
5. Birendra K.C., Hwang J.J., Farhangfar C.J. et al. (2017) Advances in immunotherapy in the treatment of colorectal cancer. *AJCO*, 13(7): 4–8.
6. Greenson J.K., Bonner J.D., Ben-Yzhak O. et al. (2003) Phenotype of microsatellite unstable colorectal carcinomas: Well differentiated and focally mucinous tumors and the absence of dirty necrosis correlate with microsatellite instability. *Am. J. Surg. Pathol.*, 27: 563–570.
7. Watanabe T., Wu T.T., Catalan P.J. et al. (2001) Molecular predictors of survival after adjuvant chemotherapy for colon cancer. *N. Engl. J. Med.*, 344: 1196–1206.
8. Guinney J., Dienstmann R., Wang X. et al. (2015) The consensus molecular subtypes of colorectal cancer. *Nat. Med.*, 21(11): 1350–1356.
9. Modrich P. (2006) Mechanisms in eukaryotic mismatch repair. *J. Biol. Chem.*, 281(41): 30305–30309.
10. Duval A., Hamelin R. (2002) Mutations at coding repeat sequences in mismatch repair deficient human cancers: toward a new concept of target genes for instability. *Cancer Res.*, 62(9): 2447–2454.
11. Brahmer J.R., Tykodi S.S., Chow L.Q. et al. (2012) Safety and activity of anti-PD-L1 antibody in patients with advanced cancer. *N. Engl. J. Med.*, 366(26): 2455–2465.
12. Schwitalle Y., Kloor M., Eiermann S. et al. (2008) Immune response against frameshift-induced neopeptides in HNPCC patients and healthy HNPCC mutation carriers. *Gastroenterology*, 34(4): 988–997.
13. Francisco L.M., Salinas V.H., Brown K.E. et al. (2009) PD-L1 regulates the development, maintenance, and function of induced regulatory T cells. *J. Exp. Med.*, 206(13): 3015–3029.
14. National Comprehensive Cancer Network. *Colorectal Cancer* (Version 4.2018) (nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colon.pdf. Accessed 05.11.2018).
15. Le D.T., Uram J.N., Wang H. et al. (2015) PD-1 Blockade in tumors with mismatch-repair deficiency. *N. Engl. J. Med.*, 372: 2509–2520.

16. Westdorp H., Fennemann F.L., Weren R.D. et al. (2016) Opportunities for immunotherapy in microsatellite instable colorectal cancer. *Cancer Immunol. Immunother.*, 65(10): 1249–1259.
17. Le D.T., Uram J.N., Wang H. et al. (2015) PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency. *N. Engl. J. Med.*, 372: 2509–2520.
18. Overman M.J., Lonardi S., Wong K.Y.M. et al. (2018) Durable clinical benefit with nivolumab plus ipilimumab in DNA mismatch repair-deficient/microsatellite instability-high metastatic colorectal cancer. *J. Clin. Oncol.*, 36(8): 773–779.
19. Tarhini A.A., Iqbal F. (2010) CTLA-4 blockade: therapeutic potential in cancer treatments. *Onco. Targets Ther.*, 3: 15–25.
20. NCT02227667 — Evaluate the Efficacy of MEDI4736 in Immunological Subsets of Advanced Colorectal Cancer.
21. Hochster H.S., Bendell J.C., Cleary J.M. et al. (2017) Efficacy and safety of atezolizumab (atezo) and bevacizumab (bev) in a phase Ib study of microsatellite instability (MSI)-high metastatic colorectal cancer (mCRC) Gastroenterology Cancers Symposium 2017. [ASCO abstract 673]. *J. Clin. Oncol.*, 35(suppl 4S) (meetinglibrary.asco.org/record/138924/abstract).
22. Bendell J.C., Kim T.W., Goh B.C. et al. (2016) Clinical activity and safety of cobimetinib (cobi) and atezolizumab in colorectal cancer (CRC) [abstract]. *J. Clin. Oncol.*, 34(suppl; abstr 3502).
23. NCT02646748 Pembrolizumab Combined With Itacitinib (INCB039110) and/or Pembrolizumab Combined With INCB050465 in Advanced Solid Tumors.
24. NCT02475213 Safety Study of Enoblituzumab (MGA271) in Combination With Pembrolizumab in Refractory Cancer.
25. NCT02298959 — Pembrolizumab and Ziv-aflibercept in Treating Patients with Advanced Solid Tumors.
26. NCT03454451 — CPI-006 Alone and in Combination With CPI-444 and With Pembrolizumab for Patients With Advanced Cancers.
27. NCT03095781 — Pembrolizumab and Hsp90 inhibitor XL888 in Treating Patients with Advanced Gastrointestinal Cancer.
28. NCT02528357 — GSK3174998 Alone or With Pembrolizumab in Subjects With Advanced Solid Tumors (ENGAGE-1).
29. Infante J.R., Ahlers C.M., Hodi F.S. et al. (2017) ENGAGE-1: A first in human study of the OX40 agonist GSK3174998 alone and in combination with pembrolizumab in patients with advanced solid tumors. *J. Clin. Oncol.*, 34, no. 15_suppl. DOI: 10.1200/JCO.2016.34.15_suppl.TPS3107
30. NCT02675946 — CGX1321 in Subjects With Advanced Solid Tumors and CGX1321 With Pembrolizumab in Subjects With Advanced GI Tumors (Keynote 596).
31. NCT02713373 — Cetuximab and Pembrolizumab in Treating Patients with Colorectal Cancer That is Metastatic or Cannot Be Removed by Surgery.
32. NCT0332498 — Pembrolizumab and Ibrutinib in Treating Patients with Stage IV Colorectal Cancer.
33. NCT02512172 — Azacitidine and/or Romidepsin with Pembrolizumab in Treating Patients with Microsatellite Stable Metastatic Colorectal Cancer.
34. NCT02060188 — An Investigational Immuno-therapy Study of Nivolumab, and Nivolumab in Combination With Other Anti-cancer Drugs, in Colon Cancer That Has Come Back or Has Spread.
35. Cochin V., Gross-Goupil M., Ravaud A. et al. (2017) Cabozantinib: Mechanism of action, efficacy and indications. *Bull. Cancer*, 104(5): 393–401.
36. NCT03170960 — Study of Cabozantinib in Combination With Atezolizumab to Subjects With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors.
37. NCT02655822 — Phase 1/1b Study to Evaluate the Safety and Tolerability of CPI-444 Alone and in Combination With Atezolizumab in Advanced Cancers.
38. A Phase Ib Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics (PK) of Avelumab in Combination With M9241 (NHS-IL12) (JAVELIN IL-12).
39. NCT02890069 — A Study of PDR001 in Combination With LCL161, Everolimus or Panobinostat.
40. NCT03531632 — MGD007 Combined With MGA012 in Relapsed/Refractory Metastatic Colorectal Cancer.
41. Kalyan A., Kircher S., Shah H. et al. (2018) Updates on immunotherapy for colorectal cancer. *J. Gastrointest. Oncol.*, 9(1): 160–169.
42. Mosolits S., Nilsson B., Mellstedt H. (2005) Towards therapeutic vaccines for colorectal carcinoma: a review of clinical trials. *Expert. Rev. Vaccines*, 4: 329–350.
43. Klebanoff C.A., Acquavella N., Yu Z. et al. (2011) Therapeutic cancer vaccines: are we there yet? *Immunol. Rev.*, 239: 27–44.
44. Vermorken J.B., Claessen A.M., van Tinteren H. et al. (1999) Active specific immunotherapy for stage II and stage III human colon cancer: a randomised trial. *Lancet*, 353: 345–350.
45. Uyl-de Groot C.A., Vermorken J.B., Hanna M.G. Jr. et al. (2005) Immunotherapy with autologous tumor cell-BCG vaccine in patients with colon cancer: a prospective study of medical and economic benefits. *Vaccine*, 23: 2379–2387.
46. Schlag P., Manasterski M., Gerneth T. et al. (1992) Active specific immunotherapy with Newcastle-disease-virus-modified autologous tumor cells following resection of liver metastases in colorectal cancer. First evaluation of clinical response of a phase II-trial. *Cancer Immunol. Immunother.*, 35: 325–330.
47. Schulze T., Kemmer W., Weitz J. et al. (2009) Efficiency of adjuvant active specific immunization with Newcastle disease virus modified tumor cells in colorectal cancer patients following resection of liver metastases: results of a prospective randomized trial. *Cancer Immunol. Immunother.*, 58: 61–69.
48. Lazoura E., Apostolopoulos V. (2005) Rational peptide-based vaccine design for cancer immunotherapeutic applications. *Curr. Med. Chem.*, 12: 629–639.
49. Berinstein N.L. (2002) Carcinoembryonic antigen as a target for therapeutic anticancer vaccines: a review. *J. Clin. Oncol.*, 20: 2197–2207.
50. Ahsan A., Ramanand S.G., Bergin I.L. et al. (2014) Efficacy of an EGFR-specific peptide against EGFR-dependent cancer cell lines and tumor xenografts. *Neoplasia*, 16: 105–114.
51. Kimura T., McKolanis J.R., Dzubinski L.A. et al. (2013) MUC1 vaccine for individuals with advanced adenoma of the colon: a cancer immunoprevention feasibility study. *Cancer Prev. Res. (Phila)*, 6: 18–26.
52. Miyagi Y., Imai N., Sasatomi T. et al. (2001) Induction of cellular immune responses to tumor cells and peptides in colorectal cancer patients by vaccination with SART3 peptides. *Clin. Cancer Res.*, 7: 3950–3962.
53. Tsuruma T., Hata F., Torigoe T. et al. (2004) Phase I clinical study of anti-apoptosis protein, survivin-derived peptide vaccine therapy for patients with advanced or recurrent colorectal cancer. *J. Transl. Med.*, 2: 19.
54. Mohme M., Neidert M.C., Regli L. et al. (2014) Immunological challenges for peptide-based immunotherapy in glioblastoma. *Cancer Treat. Rev.*, 40: 248–258.
55. Inoda S., Morita R., Hirohashi Y. et al. (2011) The feasibility of Cep55/c10orf3 derived peptide vaccine therapy for colorectal carcinoma. *Exp. Mol. Pathol.*, 90: 55–60.
56. Hazama S., Nakamura Y., Tanaka H. et al. (2014) A phase I trial study of five peptides combination with oxaliplatin-based chemotherapy as a first-line therapy for advanced colorectal cancer (FXV study). *J. Transl. Med.*, 12: 108.
57. Okuno K., Sugiura F., Inoue K. et al. (2014) Clinical trial of a 7-peptide cocktail vaccine with oral chemotherapy for patients with metastatic colorectal cancer. *Anticancer Res.*, 34: 3045–3052.
58. Pol J., Bloy N., Buque A. et al. (2015) Trial Watch: Peptide-based anticancer vaccines. *Oncoimmunology*, 4: e974411.
59. Sabado R.L., Balan S., Bhardwaj N. (2017) Dendritic cell-based immunotherapy. *Cell. Res.*, 27: 74–95.
60. Sabado R.L., Meseck M., Bhardwaj N. (2016) Dendritic Cell Vaccines. *Methods Mol. Biol.*, 1403: 763–777.
61. Itoh T., Ueda Y., Kawashima I. et al. (2002) Immunotherapy of solid cancer using dendritic cells pulsed with the HLA-A24-restricted peptide of carcinoembryonic antigen. *Cancer Immunol. Immunother.*, 51: 99–106.
62. Caballero-Banos M., Benitez-Ribas D., Tabera J. et al. (2016) Phase II randomized trial of autologous tumour lysate dendritic cell plus best supportive care compared with best supportive care in pre-treated advanced colorectal cancer patients. *Eur. J. Cancer*, 64: 167–174.
63. Shimodaira S., Sano K., Hirabayashi K. et al. (2015) Dendritic cell-based adjuvant vaccination targeting wilm's tumor 1 in patients with advanced colorectal cancer. *Vaccines (Basel)*, 3: 1004–1018.
64. Higuchi Y., Koya T., Yuzawa M. et al. (2015) Enzyme-linked immunosorbent spot assay for the detection of wilm's tumor 1-specific t cells induced by dendritic cell vaccination. *Biomedicine*, 3: 304–315.
65. NCT02151448 — Dendritic Cell Vaccine, Recombinant Interferon Alfa, Rintatolimod, and Celecoxib After Surgery in Treating Patients with Peritoneal Surface Cancers.
66. 13-C-0016 — Vaccine Therapy in Treating Patients with HER2-Positive Solid Tumors.
67. Sinicrope F.A., Rego R.L., Ansell S.M. et al. (2009) Intraepithelial effector (CD3+) regulatory (FoxP3+) T-cell ratio predicts a clinical outcome of human colon carcinoma. *Gastroenterology*, 137: 1270–1279.
68. Marshall J.L., Gulley J.L., Arlen P.M. et al. (2005) Phase I study of sequential vaccinations with fowlpox-CEA(6D)-TRICOM alone and sequentially with vaccinia-CEA(6D)-TRICOM, with and without granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, in patients with carcinoembryonic antigen-expressing carcinomas. *J. Clin. Oncol.*, 23: 720–731.
69. Kaufman H.L., Lenz H.J., Marshall J. et al. (2008) Combination chemotherapy and ALVAC-CEA/B7.1 vaccine in patients with metastatic colorectal cancer. *Clin. Cancer Res.*, 14: 4843–4849.
70. Rowe J., Cen P. (2014) TroVax in colorectal cancer. *Hum. Vaccin. Immunother.*, 10: 3196–3200.
71. Hoster H.A., Zanes R.P. Jr., Von Haam E. (1949) Studies in Hodgkin's syndrome; the association of viral hepatitis and Hodgkin's disease; a preliminary report. *Cancer Res.*, 9: 473–480.
72. Pol J., Buque A., Aranda F. et al. (2015) Trial Watch-Oncolytic viruses and cancer therapy. *Oncoimmunology*, 5: e1117740.
73. Andtbacka R.H., Kaufman H.L., Collichio F. et al. (2015) Talimogene laherparepvec improves durable response rate in patients with advanced melanoma. *J. Clin. Oncol.*, 33: 2780–2788.
74. Coffin R. (2016) Interview with Robert Coffin, inventor of T-VEC: the first oncolytic immunotherapy approved for the treatment of cancer. *Immunotherapy*, 8: 103–106.
75. Kooby D.A., Carew J.F., Halterman M.W. et al. (1999) Oncolytic viral therapy for human colorectal cancer and liver metastases using a multi-mutated herpes simplex virus type-1 (G207). *FASEB J.*, 13: 1325–1334.
76. Warner S.G., Haddad D., Au J. et al. (2016) Oncolytic herpes simplex virus kills stem-like tumor-initiating colon cancer cells. *Mol. Ther. Oncolytics*, 3: 16013.
77. Geevarghese S.K., Geller D.A., de Haan H.A. et al. (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.
78. Park S.H., Breitbach C.J., Lee J. et al. (2015) Phase 1b Trial of Biweekly Intravenous Pexa-Vec (JX-594), an Oncolytic and Immunotherapeutic Vaccinia Virus in Colorectal Cancer. *Mol. Ther.*, 23: 1532–1540.
79. NCT03206073 — Pexastimogene-devacirepvec and Durvalumab with or without Tremelimumab in Treating Patients with Refractory Metastatic Colorectal Cancer.
80. Garcia-Carbonero R., Salazar R., Duran I. et al. (2017) Phase 1 study of intravenous administration of the chimeric adenovirus enadenotucirev in patients undergoing primary tumor resection. *J. Immunother. Cancer*, 5: 71. <https://doi.org/10.1186/s40425-017-0277-7>
81. NCT02636036 Phase I Study of Enadenotucirev and PD-1 Inhibitor in Subjects With Metastatic or Advanced Epithelial Tumors.
82. NCT02509507 — Trial to Evaluate the Safety of Talimogene Laherparepvec Injected Into Liver Tumors Alone and in Combination With Systemic Pembrolizumab.

Імуноterapia колоректального раку: сучасні уявлення і перспективи

О.В. Пономарьова¹, Д.Е. Ріспасва², Л.А. Сивак³

¹Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, Київ

²Філіал «Медичний центр «Кібер Клініка Співженка» (ТОВ «Компанія Адоніс»), Київ

³Національний інститут раку, Київ

Резюме. Поява імунотерапевтичних агентів відкрила шлях до нової ери в лікуванні багатьох злоякісних пухлин. Інгібітори імунної контрольної точки, такі як анти-PD1 і анти-PD-L1, найбільш широко використовуються при лікуванні великого спектра злоякісних новоутворень. В епоху прецизійної медицини недавній консенсус щодо молекулярної класифікації колоректального раку проклав шлях до персоналізованого підходу в лікуванні цього захво-

рювання. Встановлено, що пацієнти з підтипом CMS1 колоректального раку (в основному MSI-H) є кращими кандидатами на імунотерапію, а клінічні дослідження демонструють безпрецедентні результати, які приводять до схвалення пембролізумабу і ніволумабу для лікування метастатичного колоректального раку. Наразі триває багато клінічних досліджень із застосуванням нових комбінованих режимів, що включають препарати різних груп.

Ключові слова: імунотерапія; колоректальний рак; проти-пухлинна вакцина; інгібітор контрольної точки.

Immunotherapy for colorectal cancer: current views and perspectives

O.V. Ponomarova¹, D.E. Ryspayeva², L.A. Syvak³

¹*P.L. Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv*

²*Branch «Medical Center «Cyber Clinic Spizhenko» (LLC «Company Adonis»), Kyiv*

³*National Cancer Institute, Kyiv*

Summary. The emergence of immunotherapeutic agents has opened the way to a new era in the treatment of many malignant tumors. Immune checkpoint inhibitors, such as anti-PD1 and anti-PD-L1, are the most widely used in the treatment of a different

cancer types. In the era of precision medicine, the recent consensus on the molecular classification of colorectal cancer paved the way for a personalized approach to treating this disease. Patients with the CMS1 colorectal cancer subtype (mainly MSI-H) have been found to be the best candidates for immunotherapy, and clinical trials demonstrate unprecedented results that lead to the approval of pembrolizumab and nivolumab for treatment of metastatic colorectal cancer. Currently, many clinical trials are continuing with the use of new combined regimens, including drugs of various groups.

Key words: immunotherapy; colorectal cancer; anti-tumor vaccine; checkpoint inhibitor.

Адрес:

*Пономарева Ольга Владимировна
04112, Киев, ул. Дорогожицкая, 9*

*Национальная медицинская академия последилового образования
имени П.Л. Шупика*

E-mail: pola.pola59@gmail.com

Correspondence:

Ponomarova Olga

9 Dorogozhytska, Kyiv 04112

P.L. Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education

E-mail: pola.pola59@gmail.com

Настоящая публикация издана при поддержке компании MSD

Настоящая информация предоставлена компанией MSD в качестве профессиональной поддержки специалистам здравоохранения. Информация, относящаяся к любому продукту(-ам), может не совпадать с инструкцией по применению препарата.

Пожалуйста, ознакомьтесь с полным текстом инструкции для получения точной информации или данных по продуктам, рассматриваемым в настоящей публикации, до назначения.

ONCO-1278252-0000