

ВОЗМОЖНОСТИ И ПЕРСПЕКТИВЫ ИММУНОТЕРАПИИ В ОНКОГИНЕКОЛОГИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

А.Г. Солопова, А.Ю. Власина, Н.И. Украинцев

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

Цель. Провести анализ данных современной литературы о возможностях и перспективах использования иммунотерапии у пациенток со злокачественными новообразованиями органов репродуктивной системы.

Материал и методы. В аналитический обзор включены данные отечественных и зарубежных авторов.

Результаты. Иммунотерапия представляет собой эффективный метод лечения онкологических заболеваний, в особенности в составе комбинированного лечения. Показана целесообразность изучения и использования методов иммунотерапии у больных онкогинекологического профиля.

Заключение. Необходимы дальнейшие исследования, которые позволят выработать новые стратегии противоопухолевой терапии.

Ключевые слова: онкогинекология, иммунотерапия, адоптивная терапия, блокаторы иммунных контрольных точек, фактор роста эндотелия сосудов, ферменты катаболизма триптофана, вакцинальные стратегии

POSSIBILITIES AND PERSPECTIVES OF IMMUNOTHERAPY IN GYNECOLOGIC ONCOLOGY (LITERATURE REVIEW)

A.G. Solopova, A.Yu. Vlasina, N.I. Ukraintsev

Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, (Sechenov University), Moscow

Objective. To carry out an analysis of the data of current literature on the possibilities and perspectives of the use of immunotherapy in patients with malignant neoplasms of the organs of reproductive system.

Materials and Methods. Analytical review comprises the data from foreign and Russian academic sources.

Results. Immunotherapy is an effective method of the treatment of oncologic diseases, in particular as a part of a combined treatment. The feasibility of the study and use of immunotherapy methods in patients with gynecologic cancers is assessed.

Conclusion. Further research which will provide new strategies of antitumor therapy is required.

Keywords: gynecologic oncology, immunotherapy, adoptive therapy, immune checkpoint inhibitors, vascular endothelial growth factor, tryptophan-catabolizing enzymes, vaccination strategies.

Введение

Ежегодно в мире выявляется около 3 миллионов новых случаев онкогинекологической патологии [1]. Важная роль в процессе канцерогенеза отводится иммунной системе. Методы иммунотерапии используются сравнительно недавно, однако в ряде случаев они зарекомендовали себя в качестве высокоэффективного компонента лечения больных со злокачественными новообразованиями [2]. Задача данной области практической иммунологии заключается в поддержании реактивно-

сти организма, стимуляции противоопухолевых реакций, а также снижении побочных эффектов химио-лучевой терапии за счет прицельного воздействия моноклональных антител, цитокинов, клеточной терапии и других агентов на различные звенья иммунитета [3]. Действие иммунологических факторов направлено, биологически обосновано, универсально в отношении опухолевых клеток, что открывает перспективы иммунотерапии не только на этапе лечения, но и в реабилитационном периоде [4].

Система иммунологического надзора вне онкологического процесса обеспечивает определение и элиминацию клеток с абнормальной антигенной структурой. Стремительная пролиферация мутирующих клонов приводит к снижению иммуногенности опухоли, что позволяет избежать их распознавания и дальнейшего разрушения. Со временем на смену эффективному иммунному ответу приходит неполный контроль канцерогенеза, ведущий к «ускользанию» в виде прогрессии и метастазирования. Параллельно развивается опухоль-специфическая иммунная толерантность. Опухоль становится способной независимым образом выстраивать благоприятное для дальнейшего развития микроокружение [5, 6]. Закрепление неоантигенов и «иммунное редактирование» приводит к гетерогенности опухолевой структуры, отбору резистентных в отношении иммунотерапии клеток [7]. Таким образом, иммунная система реализует двойственные реакции, участвуя в элиминации раковых клеток, а также стимулируя канцерогенез. Структура иммунного ландшафта и основные процессы клеточного взаимодействия в системе «иммунитет-опухоль» продемонстрированы на рисунке 1.

Методы иммунотерапии

Значимость иммунных реакций в процессе канцерогенеза объясняет активную разработку и исследование методов воздействия на опухоль с помощью иммунотерапии. Наиболее перспективные, на наш взгляд, иммунотерапевтические стратегии в онкогинекологии:

1. Адоптивная терапия

Пассивный перенос в организм больного «ex vivo» активированных аутологических, аллогенных иммунных эффекторов, или, другими словами, адоптивная клеточная терапия представляет собой одно из главных направлений иммунологического воздействия, позволяющее модулировать противоопухолевые эффекты клеток врожденного и адаптивного звена иммунитета [3]. В рамках этого метода известны несколько направлений: лимфокин-активированные киллеры (ЛАК), опухоль-инфильтрирующие лимфоциты (ТИЛ), цитокин-индуциро-

ванные киллеры (CIK), а также генетически модифицированные иммунокомпетентные клетки (CAR-T) [4].

CAR-T. Обособленное и наиболее перспективное направление адоптивной клеточной терапии — применение Т-клеток с генетически модифицированным химерным антиген-рецептором (Chimeric antigen receptor, CAR). Сущность «ex vivo» инжиниринга рецептора — внедрение опухоль-специфического фрагмента и ко-стимулирующих молекул в его

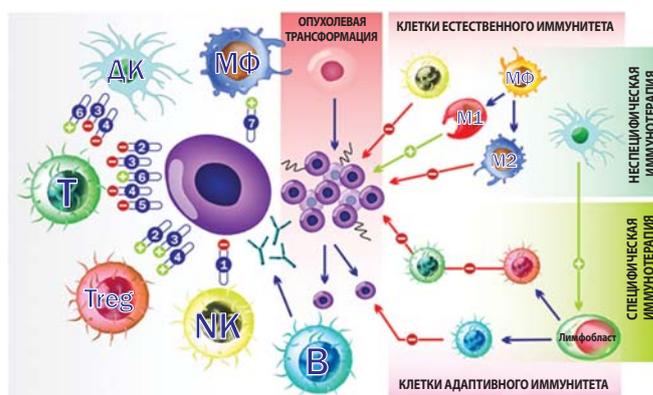


Рис. 1. Структура и особенности иммунных взаимодействий опухолевого микроокружения.

ДК — дендритная клетка; **МФ** — макрофаг; **М1** — субпопуляция макрофагов с противоопухолевыми свойствами; **М2** — Субпопуляция макрофагов с проопухолевой активностью; **Т** — Т-лимфоцит; **Treg** — Незрелый регуляторный Т-лимфоцит; **В** — В-лимфоцит; **1** — лизирующее действие NK-клеток, направленное на опухолевые клетки, опосредованное активацией трансмембранного рецептора NK-клеток NKG2D через связывание с опухоль-ассоциированным антигеном через MHC-I (главный комплекс гистосовместимости); **2** — взаимодействие LAG-3 рецептора и молекул MHC-II обуславливает торможение дифференцировки Т-клеток, приводя к генерации **Treg**; **3** — лиганд-рецепторное стимулирующее взаимодействие рецептора CTLA-4 с мембранным белком CD80 или сходным по структуре CD86 протекает аналогичным с LAG-3 образом; **4** — активация PD-1 рецептора специфическими лигандами PD-L1 и PD-L2 оказывает схожий с активацией LAG-3 и CTLA-4 эффект; **5** — активация TIM-3 основным лигандом — галектином-9 опосредует истощение и апоптоз Т-лимфоцитов, угнетает активацию макрофагов; **6** — взаимодействие поверхностного белкового комплекса Т-клеток TCR с MHC-II обладает противоположным TIM-3 активирующим действием на Т-клетки; **7** — прямой контакт опухоль-ассоциированных антигенов с системой MHC также обладает активирующим влиянием, в частности на макрофаги; «+» — активация; «-» — ингибция.

структуру. CAR-T клетки способны генерировать мощную и длительную противоопухолевую реакцию [8].

Изначально было разработано несколько поколений клеток, направленных на целевые антигены при раке яичников. Barber с соавторами исследовали CAR-T клетки первого поколения, нацеленные на NKG2D (трансмембранный белок, принадлежащий к семейству NKG2 C-типа лектиноподобных рецепторов) рецептор клеточных линий рака яичников [9]. Также была показана *in vitro* эффективность применения HER2-ориентированных (рецептор эпидермального фактора роста, тип 2) CAR-T клеток второго поколения, но они были недостаточно успешны в отношении солидных образований [10].

Для того чтобы адоптивная клеточная терапия была действенной при солидных новообразованиях, необходимо определение соответствующей мишени с учетом ингибирующего влияния опухолевого микроокружения на функцию инженерных клеток. Добавление цитокинов может служить механизмом преодоления подобных состояний. В связи с этим разработаны защищенные Т-клетки против MUC-16-CD (антигенная детерминанта муцина-16), секретирующие IL-12 [11].

На сегодняшний день HER2 и мезотелин являются двумя целевыми мишенями, ассоциированными с опухолями молочной железы. Globerson-Levin с соавторами разработали HER2-специфичные CAR-T клетки второго поколения (CD28 + FcγR), проявившие мощную цитотоксическую способность [12]. Tschou с коллегами продемонстрировали цитолитическое действие инженерных мезотелин-специфических клеток против опухоли молочной железы «*in vitro*» [13].

CAR-T клетки являются опухоль-специфическими, способными к пролиферации и поддержанию собственной субпопуляции. Зачастую устойчивость CAR-T клеток возможна благодаря синтезу цитокинов, таких как IL-12. Также в направлении увеличения сроков функционирования эффекторных клеток рассматривается модификация Т-стволовых клеток памяти (Tscm), как более устойчивых, с возможностью

потенциальной пожизненной персистенции. Этот подход в настоящее время тестируется в рамках клинических испытаний у больных раком яичников [14].

Подходом к проблеме преодоления приобретенной опухолевой резистентности может служить двойное CAR-таргетирование — совмещение нескольких распознающих опухоль-ассоциированных антигенов [15]. Тем не менее, частая экспрессия предполагаемых целевых антигенов на интактных тканях приводит к внепопуляционной токсичности [9].

Специфичность, автономность и устойчивость эффекторов делают адоптивный перенос CAR-T клеток одним из самых перспективных направлений современной иммунотерапии, что позволяет применять адоптивную клеточную терапию в качестве третичной профилактики в рамках реабилитационного процесса, предупреждая развитие рецидива [4].

II. Блокаторы иммунных контрольных точек (БИКТ)

Иммунологические контрольные точки (ИКТ) — система путей регуляции иммунного ответа, предупреждающая аутоиммунное повреждение органов и тканей. Опухолевые клетки также используют эти пути для угнетения опухоль-специфических реакций и «ускользания» [16].

Особый интерес с точки зрения онкологии имеет инициация ко-ингибиторных путей, угнетающих активацию, пролиферацию Т-клеток и секрецию цитокинов при связывании опухоль-ассоциированного антигена с главным комплексом гистосовместимости и Т-клеточным рецептором [17]. Прерывание лиганд-рецепторного взаимодействия моноклональными антителами — одна из перспективных стратегий генерации собственного противоопухолевого иммунного ответа без прямого цитолитического действия.

Основными и «классическими» иммунными контрольными точками являются PD-1 (рецептор запрограммированной клеточной гибели-1) и CTLA-4 (цитотоксический Т-лимфоцит-ассоциированный рецептор-4). Allison и Honjo в 2018 году получили Нобелевскую премию

за исследования в области иммунотерапии рака с помощью ингибирования контрольных точек [18]. В настоящее время продолжают изучение ассоциированных с Т-лимфоцитами моноклональных антител (анти-CTLA-4 и анти-PD-1), демонстрирующих значимые клинические результаты в терапии различных видов злокачественных новообразований [19].

CTLA-4. Этот вид контрольных точек экспрессируется исключительно на Т-лимфоцитах, являясь ко-рецептором Т-клеточного рецептора (TCR). CTLA-4 обладает ингибирующим потенциалом, конкурируя за ко-стимулирующие лиганды (CD80, CD86), ограничивает активацию Т-лимфоцитов [18, 20].

Ипилимумаб — одно из первых моноклональных антител-блокаторов CTLA-4, ограничивающее влияние опухолевого микроокружения. Демонстрируя высокую клиническую эффективность, Ипилимумаб опосредует частые нежелательные аутоиммунные эффекты со стороны кожи и желудочно-кишечного тракта (до 60% случаев) [4]. Также известен Трелелимумаб — полностью человеческое моноклональное IgG2 антитело против CTLA-4. В клинических исследованиях в составе монотерапии Трелелимумаб не показал значимых результатов при некоторых видах рака, на данный момент рассматривается возможность комбинированного применения [21].

PD-1. Структура рецептора PD-1 гомологична CTLA-4, тем не менее, PD-1 экспрессируется также В-клетками и клетками миелоидного ряда, что свидетельствует в пользу большего влияния данного рецептора на регуляцию иммунной системы. Существует два известных лиганда рецептора PD-1: PD-L1 и L2. В контексте онкогинекологии, а именно в отношении опухолей яичника, наибольшее значение представляет PD-L1, высокие уровни экспрессии которого ассоциированы с неблагоприятным прогнозом и могут служить маркером для назначения анти-PD-L1 моноклональных антител [20].

Ниволумаб — полностью человеческое моноклональное антитело, блокирующее рецепторы PD-1. В отношении карциномы яичников Ниволумаб вызывал до 15% ответов на терапию [21]. На сегодняшний день выявля-

на эффективность высокоселективного блокатора PD-1 — Пембролизумаба (MK-3475), в отношении солидных PD-L1+ опухолей, в том числе при раке шейки матки и других [22].

Использование описанных выше путей показало значительный успех, но терапия с использованием PD-1 и CTLA-4 рецепторов не оказалась универсальной для всех больных [23]. В случае серозного рака яичников частота ответа на ингибирование пути PD-1 составляет всего около 15%, что указывает на необходимость изучения дополнительных механизмов иммунного ускользания опухоли [24]. В рамках БИКТ на сегодняшний день актуально изучение альтернативных рецепторов (LAG-3, TIM-3, TIGIT).

LAG-3 (ген активации лимфоцитов-3) представляет собой ассоциированную с комплексом Т-клеточного рецептора (TCR) поверхностную молекулу и принадлежит к суперсемейству иммуноглобулинов (IgSF). LAG-3 чаще экспрессируется на поверхности активированных CD4+ и CD8+ Т-клеток, Treg, NK-, В-клетках, а также дендритных клетках [19]. LAG-3 препятствует переходу Т-лимфоцитов в S-фазу клеточного цикла и их дальнейшим эффекторным функциям. Экспрессия рецептора, главным образом, отмечена на мембранах клеток адаптивного звена иммунитета (опухоль-инфильтрирующие лимфоциты, в том числе и регуляторные Т-клетки), что отражается в виде значительных иммуномодулирующих воздействий. Интерлейкины (IL-2, IL-7 и IL-12) в свою очередь повышают частоту LAG-3 позитивных иммунных клеток [25]. На сегодняшний день изучается действие ряда ингибиторов LAG-3, среди которых Эфтилагимод-альфа (IMP321), Релатлимаб (BMS-986016) и другие. Эфтилагимод-альфа показал системную активацию антигенпрезентирующих, пролиферацию дендритных, угнетение негативного действия Treg клеток в исследованиях при метастатической карциноме молочной железы [26]. Релатлимаб (BMS-986016) — первое коммерческое моноклональное антитело, ориентированное против LAG-3 [19]. На данный момент ни одно из клинических испытаний Релатлимаба не завершено.

В наши дни молекулярные механизмы действия LAG-3 до конца не изучены, хотя особая структура и свойства представляют значительный интерес для широкого использования в качестве альтернативной иммунотерапевтической мишени и потенциального прогностического биомаркера [25].

Т1М-3 (Т-клеточный иммуноглобулин-3) — мембранный белок, важная иммунная контрольная точка с негативной регуляцией. Область экспрессии Т1М-3 локализована на клетках врожденной иммунной системы, при лиганд-рецепторном взаимодействии инициирует угнетение Т-клеточных реакций, приводит к истощению иммунных клеток. Коуата и соавторы сообщали о повышении экспрессии Т1М-3 в случаях адаптивной анти-PD-1 резистентности, при этом, блокада пути Т1М-3 восстанавливала реакции врожденного звена противоопухолевого иммунитета [27].

Высокая экспрессия Т1М-3 на CD4+ Т-клеточной популяции, регистрирующаяся при раке шейки матки и злокачественных опухолях яичников и ассоциирующаяся с иммуносупрессией, представляется прогностическим маркером эффективности терапии и метастазирования [28], что определяет актуальность Т1М-3 для онкогинекологической практики.

Разрабатываемые на сегодняшний день моноклональные антитела к Т1М-3 (LY3321367, TSR-022, MBG453) на доклинической стадии демонстрируют эффективность, аналогичную ингибиторам PD-1 [28]. Спектр клеток, экспрессирующих данный рецептор, говорит о возможной перспективе дальнейших исследований.

TIGIT — Т-клеточный рецептор, экспрессируемый Т-регуляторными НК-клетками. Активация TIGIT снижает пролиферативную способность и эффекторные функции клеток в опухолевом микроокружении [29]. Также обсуждается потенциальная роль TIGIT в процессах иммунного ускользания и метастазирования опухолей, в том числе за счет регуляторных Т-клеток [30].

Клинические испытания TIGIT представляются многообещающими в виду доклинических результатов, особенно в сочетании

с анти-PD-1/PD-L1 моноклональными антителами. В настоящее время на стадии клинических исследований находятся: Vebostolimab (МК-7684) (в качестве монотерапии и в комбинации с Пембролизумабом в случаях метастатических солидных новообразований), Этиглимаб (OMP-313M32), Тираголумаб (RG-6058) [19].

Дальнейшие исследования представляются перспективными, так как экспрессия TIGIT преимущественно локализована на иммунocyтах, следовательно, данный вид терапии связан с меньшим числом аутоиммунных реакций [23].

На сегодняшний день не существует четких критериев назначения и оценки ответа на терапию иммунотаргетными препаратами у пациентов со злокачественными новообразованиями репродуктивной системы, в частности при использовании БИКТ.

Онкогинекологическая патология обладает рядом особенностей, в виду чего требуется тщательное изучение БИКТ перед интеграцией в клиническую практику. Тем не менее, блокада этих путей связана с меньшей выраженностью побочных эффектов по сравнению с химиолучевой терапией, хотя их спектр требует обязательного контроля [6]. В основе развития побочных эффектов терапии БИКТ лежит обострение аутоиммунных реакций. Наиболее часто отмечаются дерматит, колит, тиреоидит, и реже жизнеугрожающие состояния — колит с перфорацией, сахарный диабет 1-го типа, синдром Гийена-Барре, нефрит, миокардит [21].

III. Фактор роста эндотелия сосудов — VEGF

Микроокружение опухоли обладает влиянием на течение заболевания наравне с опухолевыми клетками. Среди компонентов микроокружения немаловажным представляются кровеносные сосуды. Еще в 1971 году Дж. Фолкман впервые обозначил ангиогенез как важный этап канцерогенеза [31]. Антиангиогенная терапия, направленная в том числе на VEGF., как одна из стратегий подавления процессов канцерогенеза, улучшает миграцию иммунокомпетентных клеток в опухолевое микроокружение.

VEGF представляет собой ряд изоформ фактора роста эндотелиальных клеток, и, главным образом, обладает афинностью к рецепторам VEGFR 1 и 2 типов. В то время как VEGFR2 экспрессируется исключительно на эндотелиальных клетках, VEGFR1 обнаруживается так же на фибробластах, макрофагах и самих раковых клетках. Оба рецептора связаны с прогрессией опухолевого процесса [32].

На сегодняшний день одобрен ряд препаратов для применения в онкологической практике: рекомбинантные гуманизированные моноклональные антитела к сосудистому эндотелиальному фактору роста VEGF (Бевацизумаб, Рамуцирумаб), ингибиторы низкомолекулярной тирозинкиназы (Сунитиниб, Сорафениб, Пазопаниб) [32]. Однако в онкогинекологии данному методу только предстоит адаптация.

Подавление VEGF имеет потенциал увеличения выживаемости для большинства онкологических больных. Часть больных не имеют положительного эффекта на ожидаемом уровне при использовании анти-VEGF монотерапии («de novo» резистентность), кроме того, высказывались неоднозначные предположения об усилении инвазивности опухоли и метастазирования [32]. В виду этого, изучение альтернативных механизмов ангиогенеза, кроме пути VEGF., становится приоритетной задачей.

IV. Ферменты катаболизма триптофана

В направлении процессов иммунного ускользания исследуется роль ферментов катаболизма триптофана: IDO1, IDO2, TDO2. Ферменты катаболизма незаменимой аминокислоты триптофана в кинуренин — индоламин 2,3-диоксигеназа (IDO) и триптофан 2,3-диоксигеназа 2 (TDO2) — обладают иммуномодулирующим эффектом в онкологическом процессе. Местное снижение количества триптофана и высокие уровни его метаболитов способствуют иммуносупрессии за счет снижения функционирования адаптивного звена иммунитета (угнетают пролиферацию Т-клеток, активизируют образование Treg) [14]. Активация данных ферментов ассоциирована с химиорезистентностью и негативным прогнозом, в том числе при раке молочной железы и яичников [24].

Связь между экспрессией IDO в микроокружении опухоли и системными концентрациями метаболитов триптофана у онкогинекологических пациенток делает их потенциальной терапевтической целью. В частности, изучаются специфические ингибиторы кинуренинового пути (Эпакадостат и Индоксимод), в том числе предхирургическое использование Эпакадостата (специфический ингибитор IDO1) при эпителиальном раке яичников [24, 33].

Пути IDO1 /2, TDO2 недостаточно изучены, но, тем не менее, обнаружена связь их апрегуляции с развитием некоторых видов онкогинекологической патологии. Активация IDO способствует перитонеальному метастазированию за счет создания иммуносупрессивной среды в брюшной полости. Это подтверждается данными исследования Smith и соавторов, в котором было показано, что в 56% случаев хирургически резецированного эпителиального рака яичников, имеет место высокая экспрессия IDO., со снижением уровня CD8+ Т-клеток [24].

Клинические исследования ингибиторов кинуренинового пути свидетельствуют о безопасности и хорошей переносимости при недостаточном количестве серьезных реакций на терапию. Следовательно, при раке эндометрия, яичников и молочной железы экспрессия IDO в опухолевых и иммунных клетках связана со стадией заболевания, при этом не оказывает прямого влияния на прогноз заболевания, однако значительно варьирует в зависимости от множества факторов [33].

V. Вакцинальные стратегии

Сложность и многоплановость иммунного реагирования при онкологическом процессе подразумевает важность разработки альтернативных эффективных методов помимо пассивной иммунотерапии.

Процеируя традиционные принципы иммунизации на канцерогенез с целью стимуляции специфического иммунитета на опухолевые неоантигены, возможно повысить эффективность противоопухолевого лечения [7]. Усиление генерации эффекторных Т-клеток, способных распознавать опухоль «in vivo»,

ускоряет наступление ремиссии и предотвращает дальнейшее развитие процесса.

Вакцинальные стратегии являются представителями специфической активной иммунотерапии, среди которых выделяют применение цельноклеточных, синтетических белковых вакцин, генотерапии.

Цельноклеточные вакцины. При создании используются опухолевые клетки с угнетенной пролиферативной активностью. Стимуляция специфического противоопухолевого иммунитета данным методом в клинических исследованиях не оправдала ожиданий [7].

Пептидные вакцины представляют собой комплекс специфических синтетических опухолевых пептидов, позволяющих усилить иммунное реагирование, в их числе персонализированные пептидные вакцины (PPV), вакцины на основе синтетического пептида Сурвивина [34].

Генотерапия. Среди представленных методов наибольшие надежды возлагают на введение молекулярного вектора (фрагмента ДНК или РНК, вирусный вектор) в соматические клетки для модификации исходных биологических свойств [3]. В отношении онкогинекологической патологии следует отметить применение трансфекции в дендритные клетки — создание дендритных вакцин.

Исследуются возможности усиления собственных опухолевых антиген-специфических реакций с помощью аутологичных вакцин на основе дендритных клеток у больных с метастатическими формами рака [35].

Раково-тестикулярный антиген *NY-ESO-1*, в норме локализованный в ткани яичка, в том числе распространен в клеточных популяциях различных опухолей, кроме того, как один из наиболее иммуногенных опухолевых антигенов, применяется в создании вакцин. Частота встречаемости *NY-ESO-1* у больных раком яичников достигает 40%, что объясняет увеличение выживаемости пациенток, получающих вакцинацию [36].

Применение одной лишь вакцинотерапии не может быть полным в виду выраженной регионарной опухолевой иммуносупрессии [35]. Низкая токсичность и формирование

иммунологической памяти делает возможным применение «профилактической вакцинации» в реабилитации для предупреждения прогрессирования и рецидивов [3, 14].

Возможности применения иммунотерапии в составе комбинаций

При наличии достаточного количества положительных сторон, у иммунотерапевтических стратегий существует проблема преодоления специфических побочных эффектов и недостаточной эффективности методов при реализации в виде монотерапии. Учитывая особенности терапевтических агентов и сложность опухолевого иммунного ответа целесообразно расширение комбинированных стратегий как внутри метода, так и в сочетании с химио-лучевой терапией. Некоторые направления комбинации представлены ниже.

Известно о синергетическом эффекте одновременной блокады нескольких ИКТ с целью усиления иммунного ответа. В доказательство этому Huang и коллеги на модели рака яичников продемонстрировали возможность компенсаторной активации альтернативных рецепторов ИКТ в микроокружении опухоли при одиночной блокаде [37].

В отношении пациенток с опухолями яичников и шейки матки продолжают исследования комбинированного применения ингибиторов CTLA-4 и PD-1 [21]. Совместная блокада ИКТ по нескольким направлениям так же актуальна в преодолении случаев резистентности к терапии. В частности, изучена эффективность применения блокаторов LAG-3 в случаях резистентности к анти-PD-1 терапии при раке яичников [37]. Более того, LAG-3 позиционируются как более значимый ингибитор активации Т-клеточных реакций, чем PD-1 и CTLA-4, ввиду этого ведутся клинические исследования эффективности тройного таргетинга LAG-3/PD-1/CTLA-4 (NCT03459222) при лечении онкологической патологии [25].

Ферменты кинуренинового пути (IDO1/2, TDO2) были описаны как один из вероятных механизмов, лежащих в основе иммунного «ускользания» и резистентности к проводимой

иммунотерапии. Наиболее перспективны сочетания ингибиторов IDO с блокаторами PD-1 и CTLA-4 путей [38]. В частности, исследуется Эпакадостат у пациенток с платинорезистентным раком яичников, маточной трубы или перитонеальным раком в комбинации с иммунотерапией анти-PD-1 [34].

Адоптивная клеточная терапия представляет собой одну из основных стратегий, однако проблемы проявления системной токсичности и доставки эффекторных клеток в опухолевый очаг по-прежнему актуальны. В этом направлении исследуется сочетание адоптивной терапии с анти-VEGF антителами, в том числе с возможностью синтеза анти-VEGF самими инженерными клетками [8].

Адоптивная клеточная и цитомодуляторная терапия способны рационально дополнять друг друга. Регулируя большое количество процессов в организме, цитокины играют важную роль в развитии злокачественных заболеваний и перспективны для использования в комплексном лечении опухолей для контроля определяющих процессов канцерогенеза (ангиогенез, апоптоз, хемотаксис и другие) [3].

Снизить токсические влияния проводимой терапии способны нано-частицы, позволяющие адресно доставлять препарат и повышать биодоступность. Применение нано-частиц позволяет не только повысить эффективность моноклональных антител, но создать биспецифические антитела, способные преодолевать иммуносупрессию в опухолевом микроокружении [38]. В отношении солидных образований продолжают исследования биспецифического антитела RO7121661 прицельно действующего на PD-1 и TIM-3 контрольные точки (NCT03708328) [19].

Для повышения эффективности вакцинальных стратегий необходимо дополнительное усиление иммунного ответа. Комбинации дендритных вакцин с БИКТ оказывают значительное увеличение результативности вакцинации [35]. Дальнейшее изучение совмещения этих агентов позволит определить режимы дозирования и состав БИКТ для наибольшей эффективности.

Продолжающееся клиническое исследование тестирует комбинацию вакцинации NY-ESO-1 с ингибитором IDO. Подобное

сочетание позволит преодолеть IDO-опосредованную резистентность к иммунотерапии на фоне генерации антигенспецифичных Т-клеток с помощью вакцинации против NY-ESO-1 (NCT02166905) [14].

Возможности противоопухолевой вакцинации пока не находят широкого клинического применения, находясь на стадии разработки и интеграции в существующие терапевтические подходы.

Применение химиотерапии также способно модулировать функционирование иммунокомпетентных клеток в микроокружении опухоли. У пациенток, получавших цисплатин и паклитаксел при раке шейки матки, имело место значительное снижение регуляторных Т-клеток в строме опухоли при повышении цитотоксических активированных CD8⁺ Т-клеток в сравнении с монотерапией цисплатином [39]. Таким образом, исследование иммуномодулирующего влияния химиотерапии объясняет возможность синергизма с иммунотерапией, в том числе в онкогинекологической практике. Достаточной теоретической базы о влиянии неадекватной химиотерапии на опухолевое микроокружение все еще недостаточно.

Заключение

На основе анализа данных литературы можно сделать вывод, о решающей роли иммунной системы в инициации, развитии и борьбе со злокачественными новообразованиями в условиях выраженной опухолевой иммуносупрессии. Иммунотерапия становится востребованным и многообещающим направлением современной медицины, в том числе в отношении онкогинекологических заболеваний.

С целью повышения результативности терапии и реабилитации все чаще сочетаются традиционные и иммунотерапевтические методы, совместное применение которых диктует необходимость контроля эффективности и управления возникающими побочными эффектами. Методы иммунотерапии, обеспечивая специфическое воздействие, способствуют развитию онкологии в направлении прецизионной медицины. Однако при ряде несомненных успехов, все еще остаются нерешенными

вопросы ограниченности ответа на некоторые иммунотерапевтические агенты.

Накапливаемые научные и клинические данные требуют дальнейшего анализа и обоб-

щения, что позволит безопасно и эффективно интегрировать иммунотерапию в существующие схемы лечения и реабилитации в онкогинекологической практике.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel R.L., Torre L.A., Jemal A. (2018). Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 68: 394–424.
2. Солопова А.Г., Идрисова Л.Э., Макацария А.Д., Суренков А.А., Зубенко В.Б. Мультидисциплинарный подход к медицинской реабилитации онкогинекологических больных // *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2017. №11(4): 57–67.
3. Михайлова И.Н., Тутов К.С., Демидов Л.В. Парадигма иммунотерапии в онкогинекологии. *Онкогинекология*. 2015; 1: 16–21.
4. Нуриев Р.И., Караулов А.В., Киселевский М.В. Новые стратегии лечения пациентов с онкологическими заболеваниями: иммунотерапевтический подход. *Иммунология*. 2017; 38 (1), 39–48.
5. Шубина И.Ж., Сергеев А.В., Мамедова Л.Т., Соколов Н.Ю., Киселевский М.В. Современные представления о противоопухолевом иммунитете // *Российский биотерапевтический журнал*. 2015. Т. 14. № 3. С. 19–28.
6. Allard B., Aspeslagh S., Garaud S., Dupont F.A., Solinas C., Kok M., Routy B., Sotiriou C., Stagg J., Buissieret L. Immunoncology-101: overview of major concepts and translational perspectives // *Semin Cancer Biol*. 2018 Oct;52(Pt 2):1–11. (doi: 10.1016/j.semcancer.2018.02.005).
7. Pan R.Y., Chung W.H., Chu M.T., et al. Recent Development and Clinical Application of Cancer Vaccine: Targeting Neoantigens. *J Immunol Res*. 2018;2018:4325874. Published 2018 Dec 19. doi:10.1155/2018/4325874.
8. Yeku O., Li X., Brentjens R.J. Adoptive T-Cell Therapy for Solid Tumors // *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2017;37:193–204. doi:10.1200/EDBK_180328.
9. Barber A., Zhang T., DeMars L.R., et al. Chimeric NKG2D receptor-bearing T cells as immunotherapy for ovarian cancer. *Cancer Res*. 2007;67:5003–5008.
10. Yoon SH., Lee JM., Cho HI., et al. Adoptive immunotherapy using human peripheral blood lymphocytes transferred with RNA encoding Her-2/neu-specific chimeric immune receptor in ovarian cancer xenograft; model. *Cancer Gene Ther*. 2009;16:489–497.
11. Koneru M., Purdon T.J., Spriggs D., et al. IL-12 secreting tumor-targeted chimeric antigen receptor T cells eradicate ovarian tumors in vivo. *Onco Immunology*. 2015; 4:e994446.
12. Globerson-Levin A., Waks T., Eshhar Z. Elimination of progressive mammary cancer by repeated administrations of chimeric antigen receptor-modified T cells. *Mol Ther*. 2014;22:1029–1038.
13. Tchou J., Wang L.C., Selven B., et al. Mesothelin, a novel immunotherapy target for triple negative breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2012;133:799–804.
14. Odunsi K. Immunotherapy in ovarian cancer // *Ann Oncol*. 2017 Nov 1;28(suppl_8): viii1-viii7. (doi: 10.1093/annonc/mdx444.).
15. Ruella M., Barrett D.M., Kenderian S.S., et al. Dual CD19 and CD123 targeting prevents antigen-loss relapses after CD19-directed immunotherapies. *J Clin Invest*. 2016;126:3814–3826.
16. Das M., Zhu C., Kuchroo V.K. Tim-3 and its role in regulating anti-tumor immunity. *Immunol Rev*. 2017;276(1):97–111. doi:10.1111/imr.12520.
17. Fridman W.H., Zitvogel L., Sautès-Fridman C., Kroemer G. The immune contexture in cancer prognosis and treatment // *Nat. Rev. Clin. Oncol*. 14 (12) (2017) 717–734.
18. Ballas Z.K. The 2018 Nobel prize in physiology or medicine: an exemplar of bench to bedside in immunology. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;142:1752–1753. (doi: 10.1016/j.jaci.2018.10.021.).
19. Qin S., Xu L., Yi M., Yu S., Wu K., Luo S. Novel immune checkpoint targets: moving beyond PD-1 and CTLA-4 // *Mol Cancer*. 2019 Nov 6;18(1):155. (doi: 10.1186/s12943-019-1091-2.).
20. Боголюбова А.В., Ефимов Г.А., Друцкая М.С., Недоспасов С.А. Иммунотерапия опухолей, основанная на блокировке иммунологических контрольных «Точек» («Чекпойнтов») // *Медицинская иммунология*. 2015. № 5.
21. Hatanishi J., Mandai M., Konishi I. Immune checkpoint inhibition in ovarian cancer. *Int. Immunol*. 2016.
22. Frenel J.S., Le Tourneau C., O'Neil B., Ott P.A., Piha-Paul S.A., Gomez-Roca C., et al. Safety and efficacy of Pembrolizumab in advanced, programmed death ligand 1-positive cervical cancer: results from the phase Ib KEYNOTE-028 trial. *J Clin Oncol*. 2017;35:4035–4041. (doi: 10.1200/JCO.2017.74.5471.).
23. Dougall W.C., Kurtulus S., Smyth M.J., Anderson A.C. TIGIT and CD96: new checkpoint receptor targets for cancer immunotherapy // *Immunol Rev*. 2017 Mar; 276(1):112–120. (doi: 10.1111/imr.12518.).

24. Smith L.P., Bitler B.G., Richer J.K., Christenson J.L. Tryptophan catabolism in epithelial ovarian carcinoma // Trends Cancer Res. 2019;14:1–9.
25. Long L., Zhang X., Chen F., et al. The promising immune checkpoint LAG-3: from tumor microenvironment to cancer immunotherapy. *Genes Cancer*. 2018;9(5–6):176–189. doi:10.18632/genesandcancer.180.
26. Legat A., Maby-El Hajjami H., Baumgaertner P., Cagnon L., Abed Maillard S., Geldhof C., Iancu E.M., Lebon L., Guillaume P., Dojcinovic D., Michielin O., Romano E., Berthod G., et al. Vaccination with LAG-3Ig (IMP321) and Peptides Induces Specific CD4 and CD8 T-Cell Responses in Metastatic Melanoma Patients-Report of a Phase I/IIa Clinical Trial. *Clin Cancer Res*. 2016;22:1330–1340.
27. Koyama S., Akbay E.A., Li Y.Y., et al. Adaptive resistance to therapeutic PD-1 blockade is associated with upregulation of alternative immune checkpoints. *Nat Commun*. 2016;7:10501.
28. He Y., Cao J., Zhao C., Li X., Zhou C., Hirsch F.R. TIM-3, a promising target for cancer immunotherapy // *Onco Targets Ther*. 2018;11:7005–7009. Published 2018 Oct 16. (doi:10.2147/OTT.S170385).
29. Kong Y., Zhu L., Schell T.D., et al. T-cell immunoglobulin and ITIM domain (TIGIT) associates with CD8+ T-cell exhaustion and poor clinical outcome in AML patients. *Clin Cancer Res*. 2016;22:3057–3066.
30. Kurtulus S., Sakuishi K., Ngiow SF., et al. TIGIT predominantly regulates the immune response via regulatory T cells. *J Clin Invest*. 2015;125:4053–4062.
31. Folkman J. Tumor angiogenesis: therapeutic implications. *N Engl J Med*. 1971;285(21):1182–1186. doi:10.1056/NEJM197111182852108.
32. Itatani Y., Kawada K., Yamamoto T., Sakai Y. Resistance to Anti-Angiogenic Therapy in Cancer-Alterations to Anti-VEGF Pathway // *Int J Mol Sci*. 2018;19(4):1232. (doi:10.3390/ijms19041232).
33. Heeren A.M., van Dijk I., Berry D.R.A.I., et al. Indoleamine 2,3-Dioxygenase Expression Pattern in the Tumor Microenvironment Predicts Clinical Outcome in Early Stage Cervical Cancer // *Front Immunol*. 2018;9:1598. Published 2018 Jul 11. (doi:10.3389/fimmu.2018.01598).
34. Славянская Т.А., Сальникова С.В. Прецизионная медицина в онкологии: миф или реальность? // Вестник Российского государственного медицинского университета. 2019. № 2. С. 5–16.
35. Sabado R.L., Balan S., Bhardwaj N. Dendritic cell-based immunotherapy. *Cell Res*. 2017;27(1):74–95. doi:10.1038/cr.2016.157.
36. Szender J.B., Papanicolau-Sengos A., Eng K.H., et al. NY-ESO-1 expression predicts an aggressive phenotype of ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2017;145(3):420–425. doi:10.1016/j.ygyno.2017.03.509.
37. Huang R.Y., Eppolito C., Lele S., Shrikant P., Matsuzaki J., Odunsi K. LAG3 and PD1 co-inhibitory molecules collaborate to limit CD8+ T cell signaling and dampen antitumor immunity in a murine ovarian cancer model. *Oncotarget*. 2015;6:27359–27377.
38. Kosmides A.K., Sidhom J.W., Fraser A., Bessell C.A., Schneck J.P. Dual targeting nanoparticle stimulates the immune system to inhibit tumor growth // *ACS Nano*. 2017; 11 (6): 5417–29.
39. Heeren A.M., van Luijk I.F., Lakeman J., et al. Neoadjuvant cisplatin and paclitaxel modulate tumor-infiltrating T cells in patients with cervical cancer. *Cancer Immunol Immunother*. 2019;68(11):1759–1767. (doi:10.1007/s00262-019-02412-x).

АВТОРЫ

Солопова Антонина Григорьевна, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры акушерства и гинекологии Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2. e-mail: antoninasolopova@yandex.ru

Solopova Antonina G., M.D., Ph.D. in Medical Sciences (D. in Medical Sciences), Department of Obstetrics and Gynecology, Institute of Children's Health, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), 8–2 Trubetskaya str., Moscow, Russia, 119991. e-mail: antoninasolopova@yandex.ru

Власина Анастасия Юрьевна, кандидат медицинских наук, Клинический институт детского здоровья имени Н.Ф. Филатова, ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2. e-mail: anastasia@programist.ru

Vlasina Anastasiya Yu., M.D., Ph.D. in Medical Sciences, Institute of Children's Health, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), 8–2 Trubetskaya str., Moscow, Russia, 119991. e-mail: anastasia@programist.ru

Украинцев Никита Игоревич, Клинический институт детского здоровья имени Н.Ф. Филатова, ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2. e-mail: ukraincev.nikita@mail.ru

Ukrainev Nikita I., Institute of Children's Health, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), 8–2 Trubetskaya str., Moscow, Russia, 119991. e-mail: ukraincev.nikita@mail.ru