

ИММУНОТЕРАПИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ (ОБЗОР)

DOI: 10.17691/stm2016.8.1.23

УДК 615.37:61–006.6

Поступила 28.08.2015 г.

© **Д.В. Южакова**, младший научный сотрудник лаборатории флуоресцентного биоимиджинга НИИ биомедицинских технологий¹; аспирант Института биологии и биомедицины²;
М.В. Ширманова, к.б.н., зав. лабораторией индивидуальной химиотерапии рака НИИ биомедицинских технологий¹;
Т.Ф. Сергеева, к.б.н., научный сотрудник лаборатории флуоресцентного биоимиджинга НИИ биомедицинских технологий¹;
Е.В. Загайнова, д.м.н., директор НИИ биомедицинских технологий¹;
К.А. Лукьянов, д.б.н., зав. лабораторией биофотоники³; зав. лабораторией флуоресцентного биоимиджинга НИИ биомедицинских технологий¹

¹Нижегородская государственная медицинская академия, Н. Новгород, 603005, пл. Минина и Пожарского, 10/1;

²Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского, Н. Новгород, 603950, пр. Гагарина, 23;

³Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, Москва, 117997, ул. Миклухо-Маклая, 16/10

Представлены современные методы иммунотерапии злокачественных новообразований. Рассмотрены основные виды иммунотерапии: активная и пассивная, специфическая и неспецифическая. Активная неспецифическая иммунотерапия опухолей основана на применении цитокинов, некоторых бактериальных продуктов, синтетических молекул и гормонов, активная специфическая — на использовании вакцин на основе опухлеассоциированных либо вирусных антигенов. Основными подходами пассивной неспецифической иммунотерапии являются адаптивная клеточная терапия, а также применение белков теплового шока и лектинов. Пассивная специфическая иммунотерапия основана на введении в организм моноклональных антител. Особое внимание в обзоре уделяется механизмам противоопухолевого действия иммунотерапевтических агентов: влиянию на клетки иммунной системы, продукции цитокинов, а также блокированию прогрессии опухолей. Освещены результаты некоторых предклинических исследований *in vitro* и *in vivo* и клинических испытаний различных препаратов. Показана перспективность применения иммунотерапии при лечении злокачественных опухолей.

Ключевые слова: злокачественные новообразования; иммунотерапия опухолей; цитокины; вакцины; моноклональные антитела; адаптивная клеточная терапия.

Как цитировать: Yuzhakova D.V., Shirmanova M.V., Sergeeva T.F., Zagaynova E.V., Lukyanov K.A. Immunotherapy of malignant neoplasms (review). *Sovremennye tehnologii v medicine* 2016; 8(1): 173–182, <http://dx.doi.org/10.17691/stm2016.8.1.23>.

English

Immunotherapy of Cancer (Review)

D.V. Yuzhakova, Junior Researcher, Fluorescent Bioimaging Laboratory, Institute of Biomedical Technologies¹; PhD Student, Institute of Biology and Biomedicine²;
M.V. Shirmanova, PhD, Head of the Laboratory of Individual Cancer Chemotherapy, Institute of Biomedical Technologies¹;
T.F. Sergeeva, PhD, Researcher, Fluorescent Bioimaging Laboratory, Institute of Biomedical Technologies¹;
E.V. Zagaynova, MD, DSc, Director, Institute of Biomedical Technologies¹;
K.A. Lukyanov, DSc, Head of Biophotonics Laboratory³; Head of Fluorescent Bioimaging Laboratory, Institute of Biomedical Technologies¹

¹Nizhny Novgorod State Medical Academy, 10/1 Minin and Pozharsky Square, Nizhny Novgorod, 603005, Russian Federation;

²Lobachevsky State University of Nizhni Novgorod, 23 Prospekt Gagarina, Nizhny Novgorod, 603950, Russian Federation;

³M.M. Shemyakin and Yu.A. Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry, Russian Academy of Sciences, 16/10 Miklukho-Maklaya St., Moscow, 117997, Russian Federation

Для контактов: Южакова Диана Владимировна, e-mail: yuzhakova-diana@mail.ru

We present a review of modern methods of immunotherapy of cancer. The following main types of immunotherapy are considered: active and passive, specific and non-specific. Active non-specific immunotherapy of tumors is based on the use of cytokines, some bacterial products, synthetic molecules and hormones; active specific immunotherapy — on the use of vaccines on tumor-associated or viral antigens. The main approaches of passive non-specific immunotherapy are adoptive T cell therapy as well as the use of heat-shock proteins and lectins. Passive specific immunotherapy is based on the injection of monoclonal antibodies. Special attention is paid in the review to the mechanisms of the anti-tumor effects of immunotherapeutic agents: their effects on the cells of the immune system as well as their inhibition of tumor progression. The results of some *in vitro* and *in vivo* preclinical studies and of the clinical trials of different medications are presented. The prospects for the use of immunotherapy in the treatment of cancer are discussed.

Key words: cancer; tumor; immunotherapy; cytokines; vaccines; monoclonal antibodies; adoptive T cell therapy.

Современной наукой установлено, что онкологические заболевания связаны с нарушением работы иммунной системы и иммунологического надзора за онкогенными вирусами или аномальными клетками. В последние годы активно развивается иммунотерапия опухолей, направленная на ингибирование опухолевого роста и стимуляцию противоопухолевого иммунного ответа организма [1–3]. Иммунотерапия ставит своей целью преодоление супрессии иммунологического надзора, распознавание опухолевых клеток иммунной системой организма и, как следствие, подавление развития опухоли. В отличие от классических методов лечения злокачественных новообразований (ЗНО) иммунотерапия направлена на восстановление способности иммунной системы организма бороться с заболеванием, а не только на непосредственное удаление опухоли.

Иммунотерапия злокачественных новообразований подразделяется на четыре вида: активную и пассивную, специфическую и неспецифическую (см. таблицу).

Уклонение опухоли от иммунологического надзора

Известен широкий ряд механизмов, позволяющих опухоли ускользать из-под иммунологического надзора [4–6].

Во-первых, эффекторные Т-лимфоциты могут терять способность распознавать опухолевые клетки из-

за слабой экспрессии, презентации или мутации опухолевых антигенов. В частности, опухолевые клетки способны утрачивать экспрессию одного или нескольких типов молекул главного комплекса гистосовместимости (МНС) I класса (например, HLA-A), необходимых для распознавания опухолевых антигенов цитотоксическими CD8⁺ Т-лимфоцитами. Кроме того, опухолевые клетки не экспрессируют молекулы CD80 и CD86 (B7-1 и B7-2), распознаваемые корецептором CD28 на поверхности CD8⁺ Т-лимфоцитов. Без сигнала, поступающего с корецептора, во время презентации опухолевого антигена CD8⁺ Т-лимфоцитам происходит не их активация, а, напротив, полная потеря способности как воспринимать, так и реагировать на любые сигналы извне (анергия) [7, 8].

Во-вторых, опухолевые клетки способны продуцировать различные иммуносупрессорные факторы и цитокины, подавляющие иммунный ответ организма: трансформирующий фактор роста β (TGF-β), интерлейкин-10 (IL-10), фактор роста сосудистого эндотелия (VEGF), интерферон гамма (IFN-γ), простагландин E2 и др. Иммуносупрессорное действие этих факторов в основном направлено на подавление активации и дифференцировки эффекторных Т-лимфоцитов, угнетение созревания и функций антигенпрезентирующих клеток и снижение экспрессии молекул МНС [9].

В-третьих, опухолевые клетки более устойчивы к апоптозу вследствие избыточной экспрессии антиапоптотических молекул или подавления и мутации проапоптотических факторов. В частности, было установлено явление слабой экспрессии, инактивации или мутации таких рецепторов клеточной смерти, как CD95, TRAIL-R1 и TRAIL-R2, а также продукта гена Araf-1, инициирующего апоптоз, показана повышенная продукция антиапоптотического белка FLIP_{L,S} и фактора Bcl-2 [10, 11].

Следует отметить, что в опухолевом микроокружении происходит аккумуляция клеток, обладающих иммуносупрессорным действием, таких как регуляторные Т-лимфоциты и миелоидзависимые супрессорные клетки (MDSCs), которые продуцируют большое количество факторов, способных подавлять активацию, пролиферацию и функции эффекторных Т-лимфоцитов [12–14]. В частности, регуляторные Т-лимфоциты способны оказывать прямое иммуносупрессирующее действие с помощью продукции IL-10, TGF-β и аденозина. Накопление последнего во внеклеточной среде

Методы иммунотерапии злокачественных новообразований

Иммунотерапия	Активная	Пассивная
Неспецифическая	Использование: цитокинов; бактериальных продуктов; синтетических полимеров; гормонов тимуса	Адаптивная клеточная терапия Применение белков теплового шока и лектинов
Специфическая	Применение вакцин на основе опухолеассоциированных или вирусных антигенов	Введение моноклональных антител

вызывает подавление цитотоксических функций CD8⁺ Т-лимфоцитов. Кроме того, регуляторные Т-лимфоциты экспрессируют ряд факторов, в том числе Foxp3, CTLA-4, PD1, ингибирующих действие эффекторных Т-лимфоцитов [12, 13]. Иммуносупрессирующее действие MDSCs опосредовано образованием активных форм кислорода, активацией аргиназы-1, продукцией оксида азота, а также стимуляцией регуляторных Т-лимфоцитов [14].

Наконец, в опухолевом микроокружении происходит продукция иммуносупрессорных метаболитов, таких как триптофан, аденозин, L-аргинин или лактат [15, 16].

Таким образом, опухолевые клетки располагают различными механизмами защиты от действия иммунной системы, и для проведения эффективной терапии ЗНО необходимо преодоление данных механизмов.

Активная неспецифическая иммунотерапия

Данный вид иммунотерапии основан на стимуляции неспецифического противоопухолевого иммунного ответа с применением антигенных препаратов, в роли которых могут выступать цитокины, некоторые бактериальные продукты, синтетические молекулы и гормоны.

Наиболее часто и эффективно используемыми агентами являются цитокины. Они представляют собой группу белков и пептидов, продуцирующихся клетками иммунной системы и другими типами клеток, и принимают участие в регуляции роста, дифференцировки и продолжительности жизни клеток и в неспецифических защитных реакциях организма [17].

В качестве агентов для активной неспецифической иммунотерапии могут выступать такие цитокины, как TNF- α (фактор некроза опухоли), GM-CSF (гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор), IFN- α (интерферон альфа), а также некоторые интерлейкины, в том числе IL-2, IL-7, IL-12, IL-15, IL-21 [2, 18].

Действие цитокинов на клетки иммунной системы обусловлено различными механизмами, включая стимуляцию пролиферации, дифференцировки, активации и выживания эффекторных CD4⁺ и CD8⁺ Т-лимфоцитов и натуральных киллеров; стимуляцию пролиферации и дифференцировки клеток-предшественников кровяной системы, что приводит к образованию гранулоцитов, моноцитов/макрофагов и Т-лимфоцитов; стимуляцию синтеза клетками иммунной системы IFN- γ и иммуноглобулинов. Кроме того, цитокины могут способствовать нарушению питания и васкуляризации опухоли, повышению иммуногенности опухолевых клеток и ослаблению иммуносупрессии со стороны опухоли [1, 17].

Проведенные успешные доклинические исследования *in vitro* и *in vivo* на моделях опухолей животных таких цитокинов, как TNF- α , IFN- γ , GM-CSF, IL-4, IL-12, IL-15, IL-21, показали их способность индуцировать противоопухолевый иммунный ответ против различных видов рака [1, 2, 19].

Клинические исследования с применением цитоки-

нов проводились с участием пациентов с различными типами опухолей. В частности, GM-CSF, IL-2, IFN- α -2b и IL-12 испытывались при метастатической меланоме [20–23], IFN- α и GM-CSF — при миелоидной лейкемии [24, 25], IFN- α -2b, IL-2 и IL-12 — при раке почки [22, 23, 26]. В целом применение цитокинов в противоопухолевой иммунотерапии продемонстрировало регрессию опухолей, предотвращение образования метастазов, формирование иммунологической памяти, а также снижение риска рецидива заболевания и улучшение выживаемости. Однако дальнейшие клинические испытания некоторых цитокинов, в частности TNF- α , GM-CSF, IL-12, были строго ограничены в связи с серьезными побочными эффектами [25–27]. Тем не менее терапия с применением цитокинов (IL-2, GM-CSF, IFN- α) активно разрабатывается, в том числе в контексте комбинированного лечения с химиопрепаратами либо другими подходами к иммунотерапии [28–31].

Использование некоторых цитокинов уже одобрено, они успешно применяются в клинической практике. Так, первым цитокином, используемым для лечения пациентов с лейкемией и меланомой, стал IFN- α [28, 32], а вторым — для лечения меланомы — IL-2 [31, 33].

Кроме того, для усиления иммунного ответа на опухоль могут применяться агенты на основе бактериальных продуктов. В целом их действие направлено на индукцию воспалительной реакции в микроокружении опухоли, активацию макрофагов и нормальных киллеров.

Проводятся клинические исследования локального применения вакцин БЦЖ (вакцина против туберкулеза, содержащая непатогенную бациллу Кальметта-Герена) и *Corynebacterium parvum* (псевдодифтерийные бактерии). Введение их в очаг поражения создает местную воспалительную реакцию и в сочетании с противоопухолевыми вакцинами способствует регрессии ЗНО, в частности меланомы [34, 35]. И хотя применение данных агентов не показало высокой эффективности в виде монотерапии, на сегодняшний день показано их успешное использование в качестве адъювантной терапии. Так, на основе БЦЖ в России создан препарат Имурон, применяемый в качестве иммуномодулятора для профилактики рецидивов поверхностного рака мочевого пузыря, а также для лечения рака *in situ* и поверхностных опухолей мочевого пузыря [36]. Другим агентом данного вида иммунотерапии является мурамилдипептид (активный фрагмент клеточной стенки бактерий, ответственный за иммуностимулирующий эффект), применяемый в случае поражения шейки матки вирусом папилломы человека [37, 38].

Также в роли факторов активной неспецифической иммунотерапии могут выступать различные синтетические полимеры, нуклеотиды и полинуклеотиды, такие как ДЭМА (дивиниловый эфир малеинового ангидрида), полиинозиновая и полицитидиловая кислоты, пиримидины, сополимер пирана. Их действие направлено на образование и выделение интерферонов [39, 40].

Наконец, для лечения ЗНО используются препараты

гормонов тимуса — тимозин, тимулин и тимопоэтин, воздействующие на Т-лимфоциты [41–43].

Активная специфическая иммунотерапия

Данный вид иммунотерапии основан на применении специфических антигенных препаратов — вакцин. Вакцины содержат в своем составе опухолеассоциированные либо вирусные антигены, благодаря которым в организме происходит индукция иммунного ответа против опухоли. Действие вакцин направлено на повышение эффективности презентации данных антигенов антигенпрезентирующими клетками для эффекторных Т-лимфоцитов, на образование специфических эффекторных Т-лимфоцитов против данных антигенов, формирование иммунологической памяти, а в случае вирусных антигенов — предотвращение полномасштабной инфекции [44–46].

В настоящее время ведется разработка как профилактических вакцин, нацеленных на предотвращение риска заболевания или его рецидива [47], так и терапевтических, созданных с целью борьбы с уже сформировавшимися в организме пациента ЗНО [48].

С одной стороны, в качестве материала для создания вакцин, особенно профилактических, могут служить антигены различных вирусов, с которыми связано возникновение того или иного ЗНО. Так, мишенями для превентивной противоопухолевой вакцинации являются HPV (вирус папилломы человека), вызывающий рак шейки матки [49, 50], вирусы гепатита В и С, способные спровоцировать рак печени [51, 52], вирусы Эпштейна–Барр, HTLV-1 (вирус Т-клеточного лейкоза человека) и HHV-8 (герпесвирус человека 8-го типа), связываемые с различными видами лимфом [53–55]. Подобные вакцины могут также применяться в качестве терапевтических для активации эффективного специфического иммунного ответа, вследствие которого эффекторные Т-лимфоциты уничтожают клетки, несущие вирус.

С другой стороны, для получения вакцин могут быть использованы опухолеассоциированные антигены, и на сегодняшний день данный подход в иммунотерапии рака наиболее развит [56, 57]. Примером превентивной вакцины данного типа является вакцина на основе пептида E75, полученного из протеина HER2/neu, повышенная экспрессия которого характерна для рака молочной железы. Клинические испытания показали эффективность этой вакцины, в том числе в комбинации с GM-CSF, в предотвращении рецидивов у пациентов с высоким риском заболевания данным типом рака [58, 59].

Терапевтические вакцины на основе опухолеассоциированных антигенов содержат в своем составе либо непосредственно данные антигены в виде пептидов или белков, либо дендритные клетки (ДК), нагруженные опухолеассоциированными антигенами, либо аутологичные или алогенные опухолевые клетки, несущие в себе весь набор опухолеассоциированных антигенов, либо смесь ДК и опухолевых клеток [44, 45, 48].

В настоящее время проводятся доклинические исследования различных противовирусных и противоопухолевых вакцин. Так, в доклинических испытаниях *in*

vivo на мышах с колоректальным раком показана эффективность терапевтической вакцины против вируса кори MV (oncolytic measles virus) [60]. На мышах с раком шейки матки проведено исследование синтетической вакцины против HPV [61]. В работе на мышах с раком простаты RM-1 *in vivo* успешно протестирована вакцина на основе опухолеассоциированных антигенов, модифицированная GM-CSF или TNF- α [62, 63]. Данные обнадеживающие результаты создают предпосылки для дальнейших клинических испытаний.

Клинические испытания терапевтических вакцин с использованием опухолеассоциированных антигенов показали в целом положительные результаты. В исследованиях I и II фазы с участием пациентов с метастазирующей меланомой применялись вакцины на основе пептидов, распознаваемых CD8⁺ Т-лимфоцитами [64, 65], причем вакцина на основе gp100 пептида в сочетании с IL-2 способствовала улучшению выживаемости, что давало основание для дальнейших разработок [64], тогда как вакцинация на основе пептидов тирозиназы в комбинации с GM-CSF показала ограниченную клиническую и иммунологическую активность у пациентов с меланомой IV стадии [65]. Кроме того, установлено, что вакцины на основе ДК вызывают полную или частичную регрессию новообразований [66, 67].

Отмечены положительные эффекты у пациентов с раком легкого при применении терапевтической вакцины, состоящей из эпидермального фактора роста (EGF) с добавлением бактериального адьюванта, что предполагает будущие успешные исследования [68]. Удачно были апробированы терапевтические вакцины при колоректальном раке (вакцины на основе ДК и на основе опухолевых клеток), раке почки и ЗНО головного мозга (вакцины на основе ДК и вакцины на основе ДК и опухолевых клеток), а также при лимфоме, раке простаты и раке мочевого пузыря (вакцины на основе ДК) [69].

На данный момент в клинической практике используются профилактические вакцины против HPV и вируса гепатита В [69]. Кроме того, терапевтическая вакцина Sipuleucel-T (Provenge) на основе ДК одобрена Ассоциацией по надзору за продуктами и лекарствами (FDA, США) для пациентов с метастатическим раком простаты [70].

Пассивная неспецифическая иммунотерапия

Основным методом пассивной неспецифической иммунотерапии является адаптивная клеточная терапия, основанная на активации эффекторных клеток вне организма и последующем введении их в организм пациента [71, 72].

В качестве агентов для такой терапии могут служить: лимфокинактивированные CD8⁺ Т-лимфоциты (lymphokine-activated killer, LAK), полученные из периферических мононуклеарных клеток крови после культивирования *in vitro* в присутствии IL-2; CD8⁺ Т-лимфоциты, полученные из периферических мононуклеарных клеток крови после активации *in vitro* с помощью нескольких факторов, включая IL-2, IL-1, IFN- γ и анти-CD3

моноклональные антитела (cytokine-induced killer, CIK); CIK, культивированные в присутствии ДК (DC-CIK); опухолинфильтрующие лимфоциты (tumor-infiltrating lymphocyte, TIL), полученные от пациентов с опухолью [2, 71].

Доклинические исследования в данной области начали проводиться уже сравнительно давно. Эффективность адаптивной клеточной терапии была показана в доклинических исследованиях *in vitro* на целом ряде линий опухолевых клеток, таких как рак толстой кишки, поджелудочной железы, надпочечников, пищевода и почки (LAK) [73]; гепатоцеллюлярная карцинома (CIK) [74]; миелома, хронический миелолейкоз и остеосаркома (DC-CIK) [75–77].

В работе *in vivo* LAK, полученные от человека, были введены в организм иммунодефицитных мышей SCID с колоректальным раком человека, действие этих клеток способствовало ингибированию роста опухоли [78]. В других доклинических исследованиях *in vivo* была показана эффективность действия LAK против рака легкого и рака головы и шеи человека [79, 80], CIK — против гепатоцеллюлярной карциномы и В-клеточной лимфомы [74, 81, 82], DC-CIK — против рака легкого человека [83], TIL — против метастазов в печени и легких у мышей [84].

Полученные доклинические данные позволили предположить, что адаптивная клеточная терапия может быть эффективной в лечении пациентов. Однако, несмотря на успешные исследования *in vitro* и *in vivo*, клинические испытания II и III фазы по использованию LAK, проводимые на пациентах с различными типами ЗНО (колоректальный рак, рак молочной железы, карцинома легких, яичников, поджелудочной железы и почек), показали низкую эффективность LAK в лечении [85–87]. Клинические испытания II и III фазы применения CIK на пациентах с метастатической карциномой почки и аденокарциномой поджелудочной железы выявили их большую эффективность в сравнении с LAK, но все же недостаточную для лечения ЗНО [88, 89]. Клинические испытания DC-CIK при раке легкого, метастатическом раке молочной железы, лейкемии показали увеличенные выживаемости и достаточную эффективность в комбинации с химиотерапией [90–92], указывая на то, что DC-CIK является перспективным методом лечения против рака.

Первые клинические исследования TIL для пациентов с метастатической меланомой были опубликованы в 1988 г. [93]. На сегодняшний день проведены успешные испытания TIL, в том числе в комбинации с IL-2, на пациентах с метастатической меланомой и раком легкого [94, 95]. Предполагается, что адаптивная терапия с TIL может быть эффективна в отношении пациентов и с другими ЗНО [2].

Помимо адаптивной клеточной терапии к пассивной неспецифической иммунотерапии можно отнести применение некоторых других агентов. Так, например, проводятся клинические испытания белков теплового шока для лечения метастатической меланомы и опухолей головного мозга [96–97]. Кроме того, существует противоопухолевый препарат Iscador на основе лек-

тинов омелы, который поддерживает воспалительные процессы в опухолевой ткани через иммуномодуляцию и стимуляцию [98].

Пассивная специфическая иммунотерапия

Данный вид терапии основан на введении в организм опухолеспецифических антител (АТ), активированных с помощью опухолевых антигенов [99, 100].

Моноклональные АТ принадлежат одному клеточному клону, выработаны клетками иммунной системы против определенного антигена и способны его специфично связывать. Введение в организм моноклональных АТ блокирует действие рецепторов, которые участвуют в прогрессии опухолей. К положительному эффекту в борьбе с ЗНО может привести блокирование следующих рецепторов: EGFR — рецептора эпидермального фактора роста, важного регулятора клеточной пролиферации и злокачественной трансформации; VEGF-A — рецептора фактора роста сосудистого эндотелия, стимулирующего пролиферацию эндотелиальных клеток и усиливающего проницаемость сосудов; IL-2Ra (CD25) — рецептора, экспрессирующегося регуляторными Т-лимфоцитами; PD-1 (Programmed cell death-1) — рецептора, играющего роль в пролиферации и дифференцировке иммунных клеток; CTLA-4 — рецептора на поверхности эффекторных Т-лимфоцитов, «выключающего» их цитотоксическую функцию; HER-2 — рецептора эпидермального фактора роста человека, играющего важную роль в патогенезе и прогрессировании рака молочной железы; и CD20 — корецептора на поверхности В-лимфоцитов с высоким уровнем экспрессии при неходжкинской лимфоме [99, 101].

Показано, что иммунотерапия с использованием моноклональных АТ, направленных на блокирование рецепторов, приводит к снижению пролиферации опухолевых клеток и их гибели, снижению васкуляризации опухоли и проницаемости сосудов. Кроме того, данная терапия способствует преодолению иммунологического надзора и ведет к восстановлению противоопухолевого действия эффекторных CD8⁺ Т-лимфоцитов [100, 101].

В клинических исследованиях I, II и III фазы эффективность применения моноклональных АТ продемонстрирована при меланоме (АТ против CTLA-4 и PD-1) [102–104], раке легкого (АТ против CTLA-4, PD-1 и VEGF-A) [102, 105–107], колоректальном раке (АТ против VEGF-A, EGFR и PD-1) [107–109], почечно-клеточной карциноме (АТ против VEGF-A и PD-1) [102, 103, 110], плоскоклеточной карциноме головы и шеи, раке простаты и раке яичников (АТ против CTLA-4) [111–113] и метастатическом раке молочной железы (АТ против HER-2 и CD25) [114–115].

На сегодняшний день одобрены следующие препараты: цетуксимаб на основе АТ против EGFR — для лечения пациентов с колоректальным раком [116] и раком головы и шеи [117] и бевацизумаб на основе АТ против VEGF-A для лечения колоректального рака, рака легких, глиобластомы, почечно-клеточной карциномы, рака молочной железы, а также в комбинации с химио-

терапией для лечения рака шейки матки, эпителиально-го рака яичников, фаллопиевых труб и первичного перитонеального рака [118, 119]. Для пациентов с раком молочной железы одобрен трастузумаб (Герцептин) на основе АТ против HER-2 [120], а для лечения меланомы — ипилимумаб на основе АТ против CTLA-4 [121]. Кроме того, препарат ритуксимаб (Ритуксан) на основе АТ против рецептора CD20 одобрен для лечения пациентов с В-клеточной неходжкинской лимфомой и хроническим лимфоцитарным лейкозом [122].

В целом при использовании моноклональных антител показано увеличение выживаемости, снижение риска рецидива заболевания, обширный некроз опухоли с лейкоцитарной инфильтрацией, а также гибель опухолевых клеток путем апоптоза.

Заключение

Иммунотерапия представляет собой перспективный метод лечения злокачественных новообразований. Для ее дальнейшей разработки и повышения эффективности важно понимание механизмов действия того или иного иммуноотерапевтического агента, а также путей уклонения опухоли от надзора иммунной системы организма. Активная иммунотерапия включает в себя применение цитокинов, некоторых бактериальных продуктов, синтетических молекул и гормонов тимуса, противовирусных и противоопухолевых вакцин. Пассивная иммунотерапия основана на адаптивной иммунотерапии и применении моноклональных антител. Многообещающим направлением в развитии иммунотерапии опухолей следует считать сочетание методов активации специфического и неспецифического иммунитета. Такой подход позволяет не только эффективно уничтожить опухолевые клетки в организме, включая метастазы, но и существенно снизить риск рецидива заболевания благодаря формированию иммунологической памяти.

Финансирование исследования. Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект №14-25-00129).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература/References

1. Baxevanis C.N., Perez S.A., Papamichail M. Cancer immunotherapy. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2009; 46(4): 167–189, <http://dx.doi.org/10.1080/10408360902937809>.
2. Zhou J. Advances and prospects in cancer immunotherapy. *New Journal of Science* 2014; 2014: 1–13, <http://dx.doi.org/10.1155/2014/745808>.
3. Raval R.R., Sharabi A.B., Walker A.J., Drake C.G., Sharma P. Tumor immunology and cancer immunotherapy: summary of the 2013 SITC primer. *J Immunother Cancer* 2014; 2: 14, <http://dx.doi.org/10.1186/2051-1426-2-14>.
4. Kim R., Emi M., Tanabe K. Cancer immunoeediting from immune surveillance to immune escape. *Immunology* 2007; 121(1): 1–14, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2567.2007.02587.x>.
5. Töpfer K., Kempe S., Müller N., Schmitz M., Bachmann M., Cartellieri M., Schackert G., Temme A. Tumor

evasion from T cell surveillance. *J Biomed Biotechnol* 2011; 2011: 918471, <http://dx.doi.org/10.1155/2011/918471>.

6. Drake C.G., Jaffee E., Pardoll D.M. Mechanisms of immune evasion by tumors. *Adv Immunol* 2006; 90: 51–81, [http://dx.doi.org/10.1016/s0065-2776\(06\)90002-9](http://dx.doi.org/10.1016/s0065-2776(06)90002-9).

7. Gajewski T.F., Schreiber H., Fu Y.-X. Innate and adaptive immune cells in the tumor microenvironment. *Nat Immunol* 2013; 14: 1014–1022, <http://dx.doi.org/10.1038/ni.2703>.

8. Ochsenein A., Sierro S., Odermatt B., Pericin M., Karrer U., Hermans J., Hemmi S., Hengartner H., Zinkernagel R.M. Roles of tumour localization; second signals and cross priming in cytotoxic T-cell induction. *Nature* 2001; 411(6841): 1058–1064, <http://dx.doi.org/10.1038/35082583>.

9. Zamarron B.F., Chen W. Dual roles of immune cells and their factors in cancer development and progression. *Int J Biol Sci* 2011; 7(5): 651–658, <http://dx.doi.org/10.7150/ijbs.7.651>.

10. Hassan M., Watari H., AbuAlmaaty A., Ohba Y., Sakuragi N. Apoptosis and molecular targeting therapy in cancer. *Biomed Res Int* 2014; 2014: 150845, <http://dx.doi.org/10.1155/2014/150845>.

11. Igney F.H., Krammer P.H. Immune escape of tumors: apoptosis resistance and tumor counterattack. *J Leukoc Biol* 2002; 71(6): 907–920.

12. Zou W. Regulatory T cells, tumour immunity and immunotherapy. *Nat Rev Immunol* 2006; 6(4): 295–307, <http://dx.doi.org/10.1038/nri1806>.

13. Nishikawa H., Sakaguchi S. Regulatory T cells in tumor immunity. *Int J Cancer* 2010; 127(4): 759–767, <http://dx.doi.org/10.1002/ijc.25429>.

14. Katoh H., Watanabe M. Myeloid-derived suppressor cells and therapeutic strategies in cancer. *Mediators Inflamm* 2015; 2015: 159269, <http://dx.doi.org/10.1155/2015/159269>.

15. Van Baren N., Van den Eynde B.J. Tryptophan-degrading enzymes in tumoral immune resistance. *Front Immunol* 2015; 6: 34, <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2015.00034>.

16. Platten M., Wick W., Van den Eynde B.J. Tryptophan catabolism in cancer: beyond IDO and tryptophan depletion. *Cancer Res* 2012; 72(21): 5435–5440, <http://dx.doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-12-0569>.

17. Lee S., Margolin K. Cytokines in cancer immunotherapy. *Cancers* 2011; 3: 3856–3893, <http://dx.doi.org/10.3390/cancers3043856>.

18. Dranoff G. Cytokines in cancer pathogenesis and cancer therapy. *Nat Rev Cancer* 2004; 4(1): 11–22, <http://dx.doi.org/10.1038/nrc1252>.

19. Hemmerle T., Neri D. The antibody-based targeted delivery of interleukin-4 and 12 to the tumor neovasculature eradicates tumors in three mouse models of cancer. *Int J Cancer* 2014; 134(2): 467–477, <http://dx.doi.org/10.1002/ijc.28359>.

20. Elias E.G., Zapas J.L., McCarron E.C., Beam S.L., Hasskamp J.H., Culpepper W.J. Sequential administration of GM-CSF (Sargramostim) and IL-2 ± autologous vaccine as adjuvant therapy in cutaneous melanoma: an interim report of a phase II clinical trial. *Cancer Biother Radiopharm* 2008; 23(3): 285–291, <http://dx.doi.org/10.1089/cbr.2007.0438>.

21. Atkins M.B., Kunkel L., Sznol M., Rosenberg S.A. High-dose recombinant interleukin-2 therapy in patients with metastatic melanoma: long-term survival update. *Cancer J Sci Am* 2000; 6(Suppl 1): S11–S14.

22. Gollob J.A., Mier J.W., Veenstra K., McDermott D.F., Clancy D., Clancy M., Atkins M.B. Phase I trial of twice-weekly intravenous interleukin 12 in patients with metastatic renal cell cancer or malignant melanoma: ability to maintain IFN-gamma

induction is associated with clinical response. *Clin Cancer Res* 2000; 6(5): 1678–1692.

23. Kirkwood J. Cancer immunotherapy: the interferon-alpha experience. *Semin Oncol* 2002; 29(3 Suppl 7): 18–26, <http://dx.doi.org/10.1053/sonc.2002.33078>.

24. Bogdanov K.V., Frolova O.I., Marinets O.V., Ogorodnikova Y.S., Afanasiev B.V., Zaritskii A.Y. The efficacy of interferon- α therapy in Ph-positive chronic myeloid leukemia. *Vopr Onkol* 2003; 49(2): 189–192.

25. Borrello I.M., Levitsky H.I., Stock W., Sher D., Qin L., DeAngelo D.J., Aleya E.P., Stone R.M., Damon L.E., Linker C.A., Maslyar D.J., Hege K.M. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF)-secreting cellular immunotherapy in combination with autologous stem cell transplantation (ASCT) as postremission therapy for acute myeloid leukemia (AML). *Blood* 2009; 114(9): 1736–1745, <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2009-02-205278>.

26. Colombo M.P., Trinchieri G. Interleukin-12 in anti-tumor immunity and immunotherapy. *Cytokine Growth Factor Rev* 2002; 13(2): 155–168, [http://dx.doi.org/10.1016/S1359-6101\(01\)00032-6](http://dx.doi.org/10.1016/S1359-6101(01)00032-6).

27. Mocellin S., Rossi C.R., Pilati P., Nitti D. Tumor necrosis factor, cancer and anticancer therapy. *Cytokine Growth Factor Rev* 2005; 16(1): 35–53, <http://dx.doi.org/10.1016/j.cytogfr.2004.11.001>.

28. Ningrum R.A. Human interferon alpha-2b: a therapeutic protein for cancer treatment. *Scientifica* 2014; 2014: 970315, <http://dx.doi.org/10.1155/2014/970315>.

29. Liu P., Zhang C., Chen J., Zhang R., Ren J., Huang Y., Zhu F., Li Z., Wu G. Combinational therapy of interferon- α and chemotherapy normalizes tumor vasculature by regulating pericytes including the novel marker RGS5 in melanoma. *J Immunother* 2011; 34(3): 320–326, <http://dx.doi.org/10.1097/CJI.0b013e318213cd12>.

30. Kaufman H.L., Ruby C.E., Hughes T., Slingluff C.L. Current status of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in the immunotherapy of melanoma. *J Immunother Cancer* 2014; 2(1): 11, <http://dx.doi.org/10.1186/2051-1426-2-11>.

31. Rosenberg S.A. IL-2: the first effective immunotherapy for human cancer. *J Immunol* 2014; 192(12): 5451–5458, <http://dx.doi.org/10.4049/jimmunol.1490019>.

32. Mocellin S., Pasquali S., Rossi C.R., Nitti D. Interferon alpha adjuvant therapy in patients with high-risk melanoma: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2010; 102(7): 493–501, <http://dx.doi.org/10.1093/jnci/djq009>.

33. Sim G.C., Radvanyi L. The IL-2 cytokine family in cancer immunotherapy. *Cytokine Growth Factor Rev* 2014; 25(4): 377–390, <http://dx.doi.org/10.1016/j.cytogfr.2014.07.018>.

34. Stewart J.H., Levine E.A. Role of bacillus Calmette-Guérin in the treatment of advanced melanoma. *Expert Rev Anticancer Ther* 2011; 11(11): 1671–1676, <http://dx.doi.org/10.1586/era.11.163>.

35. Kidner T.B., Morton D.L., Lee D.J., Hoban M., Foshag L.J., Turner R.R., Faries M.B. Combined intralesional Bacille Calmette-Guérin (BCG) and topical imiquimod for in-transit melanoma. *J Immunother* 2012; 35(9): 716–720, <http://dx.doi.org/10.1097/CJI.0b013e31827457bd>.

36. Сафиуллин К.Н., Карякин О.Б. Отдаленные результаты лечения рецидивов поверхностного рака мочевого пузыря вакциной БЦЖ «Имурон». *Онкоурология* 2006; 2: 40–43. Safiullin K.N., Karyakin O.B. Long-term results of treatment for recurrent superficial bladder carcinoma with "Imuron" BCG vaccine. *Onkourologiya* 2006; 2: 40–43.

37. Ogawa C., Liu Y.J., Kobayashi K.S. Muramyl dipeptide and its derivatives: peptide adjuvant in immunological disorders and cancer therapy. *Curr Bioact Compd* 2011; 7(3): 180–197, <http://dx.doi.org/10.2174/157340711796817913>.

38. Li X., Yu J., Xu S., Wang N., Yang H., Yan Z., Cheng G., Liu G. Chemical conjugation of muramyl dipeptide and paclitaxel to explore the combination of immunotherapy and chemotherapy for cancer. *Glycoconj J* 2008; 25(5): 415–425, <http://dx.doi.org/10.1007/s10719-007-9095-3>.

39. Radovic-Moreno A.F., Chernyak N., Mader C.C., Nallagatla S., Kang R.S., Hao L., Walker D.A., Halo T.L., Merkel T.J., Rische C.H., Anantamula S., Burkhart M., Mirkin C.A., Gryaznov S.M. Immunomodulatory spherical nucleic acids. *Proc Natl Acad Sci USA* 2015; 112(13): 3892–3897, <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.1502850112>.

40. Jansa P., Holý A., Dračinský M., Kolman V., Janeba Z., Kmoníčková E., Zídek Z. Synthesis and structure — activity relationship studies of polysubstituted pyrimidines as inhibitors of immune-activated nitric oxide production. *Med Chem Res* 2015; 24(5): 2154–2166, <http://dx.doi.org/10.1007/s00044-014-1285-5>.

41. Bodey B., Bodey B.Jr., Siegel S.E., Kaiser H.E. Review of thymic hormones in cancer diagnosis and treatment. *Int J Immunopharmacol* 2000; 22(4): 261–273, [http://dx.doi.org/10.1016/S0192-0561\(99\)00084-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0192-0561(99)00084-3).

42. Sungarian A., Cielo D., Sampath P., Bowling N., Moskal P., Wands J.R., de la Monte S.M. Potential role of thymosin- α 1 adjuvant therapy for glioblastoma. *J Oncol* 2009; 2009: 302084, <http://dx.doi.org/10.1155/2009/302084>.

43. Garaci E., Pica F., Serafino A., Balestrieri E., Matteucci C., Moroni G., Sorrentino R., Zonfrillo M., Pierimarchi P., Sinibaldi-Vallebona P. Thymosin α 1 and cancer: action on immune effector and tumor target cells. *Ann NY Acad Sci* 2012; 1269: 26–33, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1749-6632.2012.06697.x>.

44. Schlom J. Therapeutic cancer vaccines: current status and moving forward. *J Natl Cancer Inst* 2012; 104(8): 599–613, <http://dx.doi.org/10.1093/jnci/djs033>.

45. Rosenberg S.A., Yang J.C., Restifo N.P. Cancer immunotherapy: moving beyond current vaccines. *Nat Med* 2004; 10(9): 909–915, <http://dx.doi.org/10.1038/nm1100>.

46. Emens L.A. Cancer vaccines: on the threshold of success. *Expert Opin Emerg Drugs* 2008; 13(2): 295–308, <http://dx.doi.org/10.1517/14728214.13.2.295>.

47. Lollini P.L., Cavallo F., Nanni P., Quagliano E. The promise of preventive cancer vaccines. *Vaccines* 2015; 3(2): 467–489, <http://dx.doi.org/10.3390/vaccines3020467>.

48. Klebanoff C.A., Acquavella N., Yu Z., Restifo N.P. Therapeutic cancer vaccines: are we there yet? *Immunol Rev* 2011; 239(1): 27–44, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-065X.2010.00979.x>.

49. Dochez C., Bogers J.J., Verhelst R., Rees H. HPV vaccines to prevent cervical cancer and genital warts: an update. *Vaccine* 2014; 32(14): 1595–1601, <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2013.10.081>.

50. Lowy D.R., Schiller J.T. Prophylactic human papillomavirus vaccines. *J Clin Invest* 2006; 116(5): 1167–1173, <http://dx.doi.org/10.1172/JCI28607>.

51. Lim E.J., Torresi J. Prevention of hepatitis C virus infection and liver cancer. *Recent Results Cancer Res* 2014; 193: 113–133, http://dx.doi.org/10.1007/978-3-642-38965-8_7.

52. Chang M.H. Hepatitis B virus and cancer prevention. *Recent Results Cancer Res* 2011; 188: 75–84, http://dx.doi.org/10.1007/978-3-642-10858-7_6.

53. Vockerodt M., Yap L.F., Shannon-Lowe C., Curley H., Wei W., Vrzalikova K., Murray P.G. The Epstein–Barr virus and the pathogenesis of lymphoma. *J Pathol* 2015; 235(2): 312–322, <http://dx.doi.org/10.1002/path.4459>.
54. Mahieux R., Gessain A. Adult T-cell leukemia/lymphoma and HTLV-1. *Curr Hematol Malign Rep* 2007; 2(4): 257–264, <http://dx.doi.org/10.1007/s11899-007-0035-x>.
55. Kaplan L.D. Human herpesvirus-8: Kaposi sarcoma, multicentric Castleman disease, and primary effusion lymphoma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2013; 2013: 103–108, <http://dx.doi.org/10.1182/asheducation-2013.1.103>.
56. Chiang C.L., Coukos G., Kandalafi L.E. Whole tumor antigen vaccines: where are we? *Vaccines* 2015; 3(2): 344–372, <http://dx.doi.org/10.3390/vaccines3020344>.
57. Sioud M. An overview of the immune system and technical advances in tumor antigen discovery and validation. *Methods Mol Biol* 2007; 360: 277–318, <http://dx.doi.org/10.1385/1-59745-165-7:277>.
58. Peoples G.E., Gurney J.M., Huanan M.T., Woll M.M., Ryan G.B., Storrer C.E., Fisher C., Shriver C.D., Ioannides C.G., Ponniah S. Clinical trial results of a HER2/neu (E75) vaccine to prevent recurrence in high-risk breast cancer patients. *J Clin Oncol* 2005; 23(30): 7536–7545, <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2005.03.047>.
59. Mittendorf E.A., Clifton G.T., Holmes J.P., Clive K.S., Patil R., Benavides L.C., Gates J.D., Sears A.K., Stojadinovic A., Ponniah S., Peoples G.E. Clinical trial results of the HER-2/neu (E75) vaccine to prevent breast cancer recurrence in high-risk patients. From US Military Cancer Institute Clinical Trials Group Study I-01 and I-02. *Cancer* 2012; 118(10): 2594–2602, <http://dx.doi.org/10.1002/cncr.26574>.
60. Grossardt C., Engeland C.E., Bossow S., Halama N., Zaoui K. Leber M.F., Springfield C., Jaeger D., von Kalle C., Ungerechts G. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor-armed oncolytic measles virus is an effective therapeutic cancer vaccine. *Human Gene Therapy* 2013; 24(7): 644–654, <http://dx.doi.org/10.1089/hum.2012.205>.
61. Liu T.Y., Hussein W.M., Jia Z., Ziora Z.M., McMillan N.A., Monteiro M.J., Toth I., Skwarczynski M. Self-adjuvanting polymer-peptide conjugates as therapeutic vaccine candidates against cervical cancer. *Biomacromolecules* 2013, 14(8): 2798–2806, <http://dx.doi.org/10.1021/bm400626w>.
62. Yin W., He Q., Hu Z., Chen Z., Qifeng M., Zhichun S., Zhihui Q., Xiaoxia N., Li J., Gao J. A novel therapeutic vaccine of GM-CSF/TNF α surface-modified RM-1 cells against the orthotopic prostatic cancer. *Vaccine* 2010; 28(31): 4937–4944, <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2010.05.038>.
63. Lai S., Huang Z., Guo Y., Cui Y., Wang L., Ren W., Ying F., Gao H., He L., Zhou T., Jiang J., Gao J. Evaluation of hGM-CSF/hTNF α surface-modified prostate cancer therapeutic vaccine in the huPBL-SCID chimeric mouse model. *J Hematol Oncol* 2015; 8: 76, <http://dx.doi.org/10.1186/s13045-015-0175-8>.
64. Schwartzentruber D.J., Lawson D.H., Richards J.M., Conry R.M., Miller D.M., Treisman J., Gailani F., Riley L., Conlon K., Pockaj B., Kendra K.L., White R.L., Gonzalez R., Kuzel T.M., Curti B., Leming P.D., Whitman E.D., Balkissoon J., Reintgen D.S., Kaufman H., Marincola F.M., Merino M.J., Rosenberg S.A., Choyke P., Vena D., Hwu P. gp100 peptide vaccine and interleukin-2 in patients with advanced melanoma. *N Engl J Med* 2011; 364(22): 2119–2127, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1012863>.
65. Scheibenbogen C., Schmittel A., Keilholz U., Allgäuer T., Hofmann U., Max R., Thiel E., Schadendorf D. Phase 2 trial of vaccination with tyrosinase peptides and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in patients with metastatic melanoma. *J Immunother* 2000; 23(2): 275–281, <http://dx.doi.org/10.1097/00002371-200003000-00012>.
66. Anguille S., Smits E.L., Lion E., van Tendeloo V.F., Berneman Z.N. Clinical use of dendritic cells for cancer therapy. *Lancet Oncol* 2014; 15(7): e257–267, [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70585-0](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70585-0).
67. Palucka K., Banchereau J. Cancer immunotherapy via dendritic cells. *Nat Rev Cancer* 2012; 12: 265–277, <http://dx.doi.org/10.1038/nrc3258>.
68. Gonzalez G., Crombet T., Lage A. Chronic vaccination with a therapeutic EGF-based cancer vaccine: a review of patients receiving long lasting treatment. *Current Cancer Drug Targets* 2011; 11(1): 103–110, <http://dx.doi.org/10.2174/156800911793743583>.
69. Liu J.K.H. Anti-cancer vaccines — a one-hit wonder? *Yale J Biol Med* 2014; 87(4): 481–489.
70. Cheever M.A., Higanio C.S. PROVENGE (Sipuleucel-T) in prostate cancer: the first FDA-approved therapeutic cancer vaccine. *Clin Cancer Res* 2011; 17(11): 3520–3526, <http://dx.doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-10-3126>.
71. Restifo N.P., Dudley M.E., Rosenberg S.A. Adoptive immunotherapy for cancer: harnessing the T cell response. *Nat Rev Immunol* 2012; 12(4): 269–281, <http://dx.doi.org/10.1038/nri3191>.
72. Li Y., Huang Q., Zhong Y., Wang A., Sun J., Zhou J. Prospects in adoptive cell transfer therapy for cancer. *J Immunol Clin Res* 2013; 1: 1008.
73. Rayner A.A., Grimm E.A., Lotze M.T., Chu E.W., Rosenberg S.A. Lymphokine-activated killer (LAK) cells. Analysis of factors relevant to the immunotherapy of human cancer. *Cancer* 1985; 55(6): 1327–1333, [http://dx.doi.org/10.1002/1097-0142\(19850315\)55:6<1327::AID-CNCR2820550628>3.0.CO;2-O](http://dx.doi.org/10.1002/1097-0142(19850315)55:6<1327::AID-CNCR2820550628>3.0.CO;2-O).
74. Wang F.S., Liu M.X., Zhang B., Shi M., Lei Z.Y., Sun W.B., Du Q.Y., Chen J.M. Antitumor activities of human autologous cytokine-induced killer (CIK) cells against hepatocellular carcinoma cells in vitro and in vivo. *World J Gastroenterol* 2002; 8(3): 464–468, <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v8.i3.464>.
75. Zhu H.H., Xu K.L., Pan X.Y., Liu J.Q., Chen F.X., Huang Y.H. Specific anti-leukemic cell effect mediated by dendritic cells pulsed with chronic myelogenous leukemia lysate antigen in vitro. *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi* 2003; 11(3): 278–281.
76. Wongkajornsilp A., Sangsuriyong S., Hongeng S., Waikakul S., Asavamongkolkul A., Huabprasert S. Effective osteosarcoma cytotoxicity using cytokine-induced killer cells pre-inoculated with tumor RNA-pulsed dendritic cells. *J Orthopaedic Research* 2005; 23(6): 1460–1466, <http://dx.doi.org/10.1016/j.or.2005.03.009>.1100230632.
77. Ge W., Li C.H., Zhang W., Han Q., Deng W.M., Chen L., You S.G., Zhao C.H. Coculture of dendritic cell with cytokine-induced killer results in a significant increase in cytotoxic activity of CIK to tumor cells in vitro and in vivo. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi* 2004; 25(5): 277–280.
78. Takahashi H., Nakada T., Puisieux I. Inhibition of human colon cancer growth by antibody-directed human LAK cells in SCID mice. *Science* 1993; 259(5100): 1460–1463, <http://dx.doi.org/10.1126/science.8451642>.
79. Deng H. Anti-human lung giant cell cancer (PG) effect of human LAK cells in vitro and in nude mice. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi* 1990; 12(4): 258–260.

80. Sacchi M., Vitolo D., Sedlmayr P. Induction of tumor regression in experimental model of human head and neck cancer by human A-LAK cells and IL-2. *Int J Cancer* 1991; 47(5): 784–791, <http://dx.doi.org/10.1002/ijc.2910470527>.
81. Edinger M., Cao Y.A., Verneris M.R., Bachmann M.H., Contag C.H., Negrin R.S. Revealing lymphoma growth and the efficacy of immune cell therapies using in vivo bioluminescence imaging. *Blood* 2003; 101(2): 640–648, <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2002-06-1751>.
82. Nishimura R., Baker J., Beilhack A., Zeiser R., Olson J.A., Segal E.I., Karimi M., Negrin R.S. In vivo trafficking and survival of cytokine-induced killer cells resulting in minimal GVHD with retention of antitumor activity. *Blood* 2008; 112(6): 2563–2574, <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2007-06-092817>.
83. Yang X.J., Huang J.A., Lei W., Zhu Y.B., Zhang X.G. Antitumor effects of cocultured dendritic cells and cytokine-induced killer cells on lung cancer in vitro and in vivo. *Ai Zheng* 2006; 25(11): 1329–1333.
84. Rosenberg S.A., Spiess P., Lafreniere R. A new approach to the adoptive immunotherapy of cancer with tumor-infiltrating lymphocytes. *Science* 1986; 233(4770): 1318–1321, <http://dx.doi.org/10.1126/science.3489291>.
85. Hawkins M.J., Atkins M.B., Dutcher J.P., Fisher R.I., Weiss G.R., Margolin K.A., Rayner A.A., Sznol M., Parkinson D.R., Paietta E., Gaynor E.R., Boldt D.H., Doroshow J.H., Aronson F.R. A phase II clinical trial of interleukin-2 and lymphokine-activated killer cells in advanced colorectal carcinoma. *J Immunother Emphasis Tumor Immunol* 1994; 15(1): 74–78, <http://dx.doi.org/10.1097/00002371-199401000-00010>.
86. Sparano J.A., Fisher R.I., Weiss G.R., Margolin K., Aronson F.R., Hawkins M.J., Atkins M.B., Dutcher J.P., Gaynor E.R., Boldt D.H., Doroshow J.H., Ernest M.L., Sznol M., Mier J.W. Phase II trials of high-dose interleukin-2 and lymphokine-activated killer cells in advanced breast carcinoma and carcinoma of the lung, ovary, and pancreas and other tumors. *J Immunother Emphasis Tumor Immunol* 1994; 16(3): 216–223, <http://dx.doi.org/10.1097/00002371-199410000-00006>.
87. Law T.M., Motzer R.J., Mazumdar M., Sell K.W., Walther P.J., O'Connell M., Khan A., Vlamis V., Vogelzang N.J., Bajorin D.F. Phase III randomized trial of interleukin-2 with or without lymphokine-activated killer cells in the treatment of patients with advanced renal cell carcinoma. *Cancer* 1995; 76: 824–832, [http://dx.doi.org/10.1002/1097-0142\(19950901\)76:5<824::AID-CNCR2820760517>3.0.CO;2-N](http://dx.doi.org/10.1002/1097-0142(19950901)76:5<824::AID-CNCR2820760517>3.0.CO;2-N).
88. Ma Y., Zhang Z., Tang L., Xu Y.C., Xie Z.M., Gu X.F., Wang H.X. Cytokine-induced killer cells in the treatment of patients with solid carcinomas: a systematic review and pooled analysis. *Cytotherapy* 2012; 14(4): 483–493, <http://dx.doi.org/10.3109/14653249.2011.649185>.
89. Hontscha C., Borck Y., Zhou H., Messmer D., Schmidt-Wolf I.G.H. Clinical trials on CIK cells: first report of the international registry on CIK cells (IRCC). *J Cancer Res Clin Oncol* 2011; 137(2): 305–310, <http://dx.doi.org/10.1007/s00432-010-0887-7>.
90. Yuanying Y., Lizhi N., Feng M., Xiaohua W., Jianying Z., Fei Y., Feng J., Lihua H., Jibing C., Jialiang L., Kecheng X. Therapeutic outcomes of combining cryotherapy, chemotherapy and DC-CIK immunotherapy in the treatment of metastatic non-small cell lung cancer. *Cryobiology* 2013; 67(2): 235–240, <http://dx.doi.org/10.1016/j.cryobiol.2013.08.001>.
91. Ren J., Di L., Song G., Yu J., Jia J., Zhu Y., Yan Y., Jiang H., Liang X., Che L., Zhang J., Wan F., Wang X., Zhou X., Lyerly H.K. Selections of appropriate regimen of high-dose chemotherapy combined with adoptive cellular therapy with dendritic and cytokine-induced killer cells improved progression-free and overall survival in patients with metastatic breast cancer: reargument of such contentious therapeutic preferences. *Clin Transl Oncol* 2013; 15(10): 780–788, <http://dx.doi.org/10.1007/s12094-013-1001-9>.
92. Lan X.-p., Chen Y.-g., Wang Z., Yuan C.-w., Wang G.-g., Lu G.-l., Mao S.-w., Jin X.-b., Xia Q.-h. Immunotherapy of DC-CIK cells enhances the efficacy of chemotherapy for solid cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials in Chinese patients. *J Zhejiang Univ Sci B* 2015; 16(9): 743–756, <http://dx.doi.org/10.1631/jzus.B1500003>.
93. Rosenberg S.A., Packard B.S., Aebbersold P.M., Solomon D., Topalian S.L., Toy S.T., Simon P., Lotze M.T., Yang J.C., Seipp C.A., Simpson C., Carter C., Bock S., Schwartzentruber D., Wei J.P., White D.E. Use of tumor-infiltrating lymphocytes and interleukin-2 in the immunotherapy of patients with metastatic melanoma. A preliminary report. *N Engl J Med* 1988; 319(25): 1676–1680, <http://dx.doi.org/10.1056/nejm198812223192527>.
94. Wu R., Forget M.A., Chacon J., Bernatchez C., Haymaker C., Chen J.Q., Hwu P., Radvanyi L.G. Adoptive T-cell therapy using autologous tumor-infiltrating lymphocytes for metastatic melanoma: current status and future outlook. *Cancer J* 2012; 18(2): 160–175, <http://dx.doi.org/10.1097/PPO.0b013e31824d4465>.
95. Tran K.Q., Zhou J., Durflinger K.H., Langhan M.M., Shelton T.E., Wunderlich J.R., Robbins P.F., Rosenberg S.A., Dudley M.E. Minimally cultured tumor-infiltrating lymphocytes display optimal characteristics for adoptive cell therapy. *J Immunother* 2008; 31(8): 742–751, <http://dx.doi.org/10.1097/cji.0b013e31818403d5>.
96. Ampie L., Choy W., Lamano J.B., Fakurnejad S., Bloch O., Parsa A.T. Heat shock protein vaccines against glioblastoma: from bench to bedside. *J Neurooncol* 2015; 123(3): 441–448, <http://dx.doi.org/10.1007/s11060-015-1837-7>.
97. Belli F., Testori A., Rivoltini L., Maio M., Andreola G., Sertoli M.R., Gallino G., Piris A., Cattelan A., Lazzari I., Carrabba M., Scita G., Santantonio C., Pilla L., Tragni G., Lombardo C., Arienti F., Marchianò A., Queirolo P., Bertolini F., Cova A., Lamaj E., Ascani L., Camerini R., Corsi M., Cascinelli N., Lewis J.J., Srivastava P., Parmiani G. Vaccination of metastatic melanoma patients with autologous tumor-derived heat shock protein gp96-peptide complexes: clinical and immunologic findings. *J Clin Oncol* 2002; 20: 4169–4180, <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2002.09.134>.
98. Grossarth-Maticek R., Kiene H., Baumgartner S.M., Ziegler R. Use of Iscador, an extract of European mistletoe (*Viscum album*), in cancer treatment: prospective nonrandomized and randomized matched-pair studies nested within a cohort study. *Altern Ther Health Med* 2001; 7(3): 57–66, 68–72, 74–76 passim.
99. Scott A.M., Wolchok J.D., Old L.J. Antibody therapy of cancer. *Nat Rev Cancer* 2012; 12(4): 278–287, <http://dx.doi.org/10.1038/nrc3236>.
100. Melero I., Hervas-Stubbs S., Glennie M., Pardoll D.M., Chen L. Immunostimulatory monoclonal antibodies for cancer therapy. *Nat Rev Cancer* 2007; 7(2): 95–106, <http://dx.doi.org/10.1038/nrc2051>.
101. Scott A.M., Allison J.P., Wolchok J.D. Monoclonal antibodies in cancer therapy. *Cancer Immunol* 2012; 12: 14.
102. Topalian S.L., Hodi F.S., Brahmer J.R., Gettinger S.N., Smith D.C., McDermott D.F., Powderly J.D., Carvajal R.D.,

- Sosman J.A., Atkins M.B., Leming P.D., Spigel D.R., Antonia S.J., Horn L., Drake C.G., Pardoll D.M., Chen L., Sharfman W.H., Anders R.A., Taube J.M., McMiller T.L., Xu H., Korman A.J., Jure-Kunkel M., Agrawal S., McDonald D., Kollia G.D., Gupta A., Wigginton J.M., Szoln M. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *N Engl J Med* 2012; 366(26): 2443–2454, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1200690>.
- 103.** 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., Odunsi K., Pitot H.C., Hamid O., Bhatia S., Martins R., Eaton K., Chen S., Salay T.M., Alaparthi S., Grosso J.F., Korman A.J., Parker S.M., Agrawal S., Goldberg S.M., Pardoll D.M., Gupta A., Wigginton J.M. Safety and activity of anti-PD-L1 antibody in patients with advanced cancer. *N Engl J Med* 2012; 366(26): 2455–2465, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1200694>.
- 104.** Eggermont A.M., Testori A., Maio M., Robert C. Anti-CTLA-4 antibody adjuvant therapy in melanoma. *Semin Oncol* 2010; 37(5): 455–459, <http://dx.doi.org/10.1053/j.seminoncol.2010.09.009>.
- 105.** Zielinski C., Knapp S., Mascaux C., Hirsch F. Rationale for targeting the immune system through checkpoint molecule blockade in the treatment of non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2013; 24(5): 1170–1179, <http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mds647>.
- 106.** Clément-Duchêne C., Wakelee H. Antiangiogenic agents and vascular disrupting agents for the treatment of lung cancer: a review. *J Thorac Oncol* 2010; 5(1): 129–139, <http://dx.doi.org/10.1097/JTO.0b013e3181c59a60>.
- 107.** Lipson E.J., Sharfman W.H., Drake C.G., Wollner I., Taube J.M., Anders R.A., Xu H., Yao S., Pons A., Chen L., Pardoll D.M., Brahmer J.R., Topalian S.L. Durable cancer regression off-treatment and effective reinduction therapy with an anti-PD-1 antibody. *Clin Cancer Res* 2013; 19(2): 462–468, <http://dx.doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-12-2625>.
- 108.** Williams K.J., Lockhart A.C. Targeting colorectal cancer with anti-epidermal growth factor receptor antibodies: focus on panitumumab. *Onco Targets Ther* 2009; 18(2): 161–170.
- 109.** Saif M.W. Anti-VEGF agents in metastatic colorectal cancer (mCRC): are they all alike? *Cancer Manag Res* 2013; 5: 103–115, <http://dx.doi.org/10.2147/CMAR.S45193>.
- 110.** Oosterwijk E., Boerman O.C., Oyen W.J.C., Old L.J., Mulders P.F. Antibody therapy in renal cell carcinoma. *World J Urol* 2008; 26(2): 141–146, <http://dx.doi.org/10.1007/s00345-008-0236-5>.
- 111.** Mocellin S., Nitti D. CTLA-4 blockade and the renaissance of cancer immunotherapy. *Biochim Biophys Acta* 2013; 1836(2): 187–196, <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbcan.2013.05.003>.
- 112.** Langer C.J. Targeted therapy in head and neck cancer: state of the art 2007 and review of clinical applications. *Cancer* 2008; 112(12): 2635–2645, <http://dx.doi.org/10.1002/cncr.23521>.
- 113.** Small E.J., Tchekmedyian N.S., Rini B.I., Fong L., Lowy I., Allison J.P. A pilot trial of CTLA-4 blockade with human anti-CTLA-4 in patients with hormone-refractory prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2007; 13(6): 1810–1815, <http://dx.doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-06-2318>.
- 114.** Vrbic S., Pejic I., Filipovic S., Kocic B., Vrbic M. Current and future anti-HER2 therapy in breast cancer. *J BUON* 2013; 18(1): 4–16.
- 115.** Rech A.J., Mick R., Martin S., Recio A., Aqui N.A., Powell D.J. Jr, Colligon T.A., Trosko J.A., Leinbach L.I., Pletcher C.H., Tweed C.K., DeMichele A., Fox K.R., Domchek S.M., Riley J.L., Vonderheide R.H. CD25 blockade depletes and selectively reprograms regulatory T cells in concert with immunotherapy in cancer patients. *Sci Transl Med* 2012; 4(134): 134ra62, <http://dx.doi.org/10.1126/scitranslmed.3003330>.
- 116.** Garrett C.R., Eng C. Cetuximab in the treatment of patients with colorectal cancer. *Expert Opin Biol Ther* 2011; 11(7): 937–949, <http://dx.doi.org/10.1517/14712598.2011.582464>.
- 117.** Specenier P., Vermorken J.B. Cetuximab: its unique place in head and neck cancer treatment. *Biologics* 2013; 7: 77–90, <http://dx.doi.org/10.2147/BTT.S43628>.
- 118.** Islam R., Chyou P.H., Burmester J.K. Modeling efficacy of bevacizumab treatment for metastatic colon cancer. *J Cancer* 2013; 4(4): 330–355, <http://dx.doi.org/10.7150/jca.6083>.
- 119.** Keating G.M. Bevacizumab: a review of its use in advanced cancer. *Drugs* 2014; 74(16): 1891–1925, <http://dx.doi.org/10.1007/s40265-014-0302-9>.
- 120.** Verma S., Miles D., Gianni L., Krop I.E., Welslau M., Baselga J., Pegram M., Oh D.Y., Dieras V., Guardino E., Fang L., Lu M.W., Olsen S., Blackwell K.; EMILIA Study Group. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2012; 367(19): 1783–1791, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1209124>.
- 121.** Fellner C. Ipilimumab (Yervoy) prolongs survival in advanced melanoma. *P T* 2012; 37(9): 503–511.
- 122.** Dotan E., Aggarwal C., Smith M.R. Impact of Rituximab (Rituxan) on the treatment of B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *P T* 2010; 35(3): 148–157.