

# ИММУНОТЕРАПИЯ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ И ПЕРСПЕКТИВЫ (ОБЗОР)

DOI: 10.17691/stm2017.9.3.18

УДК 616.348/.35–006.6–08:615.371

Поступила 12.04. 2016 г.

**О.И. Кит**, д.м.н., профессор, директор<sup>1</sup>;**Е.Ю. Кириченко**, к.б.н., ведущий научный сотрудник, руководитель лаборатории функциональной геномики и морфологии Академии биологии и биотехнологий им. Д.И. Ивановского<sup>2</sup>;**И.А. Новикова**, к.м.н., руководитель лаборатории иммунофенотипирования опухолей<sup>1</sup>;**А.Ю. Максимов**, д.м.н., профессор, зам. директора по науке<sup>1</sup>;**С.Ю. Филиппова**, научный сотрудник лаборатории функциональной геномики и морфологии Академии биологии и биотехнологий им. Д.И. Ивановского<sup>2</sup>;**А.О. Гранкина**, младший научный сотрудник лаборатории иммунофенотипирования опухолей<sup>1</sup>;**Е.Ю. Златник**, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник лаборатории иммунофенотипирования опухолей<sup>1</sup><sup>1</sup>Ростовский научно-исследовательский онкологический институт, Ростов-на-Дону, 344037, ул. 14-я линия, 63;<sup>2</sup>Южный федеральный университет, Ростов-на-Дону, 344006, ул. Б. Садовая, 105/42

Иммунотерапия солидных опухолей в настоящий момент находится в фазе интенсивного накопления новых знаний и зарождения новых многообещающих методик. Особенно перспективными видятся исследования в области поиска новых контрольных точек иммунитета, разработки высокоэффективных иммунных адьювантов на основе рекомбинантных вирусов для улучшения результатов применения противораковых вакцин, а также конструирования химерных рецепторов Т-клеток, применяющихся для адоптивной иммунотерапии. Приведены некоторые результаты клинических исследований иммунотерапевтических средств, а также экспериментальных исследований на животных моделях, которые открывают новые перспективы в лечении рака толстой кишки.

**Ключевые слова:** колоректальный рак; иммунотерапия; моноклональные антитела; адоптоклеточная терапия; противораковая вакцина; цитокины.

**Как цитировать:** Kit O.I., Kirichenko E.Y., Novikova I.A., Maksimov A.Y., Filippova S.Y., Grankina A.O., Zlatnik E.Y. Colorectal cancer immunotherapy: current state and prospects (review). *Sovremennye tehnologii v medicine* 2017; 9(3): 138–150, <https://doi.org/10.17691/stm2017.9.3.18>

## English

### Colorectal Cancer Immunotherapy: Current State and Prospects (Review)

**O.I. Kit**, MD, DSc, Professor, Director<sup>1</sup>;**E.Y. Kirichenko**, PhD, Leading Researcher, Head of Laboratory of Functional Genomics and Morphology, Academy of Biology and Biotechnologies named after D.I. Ivanovsky<sup>2</sup>;**I.A. Novikova**, MD, PhD, Head of Laboratory of Tumor Immunophenotyping<sup>1</sup>;**A.Y. Maksimov**, MD, DSc, Professor, Assistant Director for Prospective Scientific Research<sup>1</sup>;**S.Y. Filippova**, Researcher, Laboratory of Functional Genomics and Morphology, Academy of Biology and Biotechnologies named after D.I. Ivanovsky<sup>2</sup>;**A.O. Grankina**, Junior Researcher, Laboratory of Tumor Immunophenotyping<sup>1</sup>;**E.Y. Zlatnik**, MD, DSc, Professor, Chief Researcher, Laboratory of Tumor Immunophenotyping<sup>1</sup><sup>1</sup>Rostov Research Institute of Oncology, 63, 14th Liniya St., Rostov-on-Don, 344037, Russian Federation;<sup>2</sup>Southern Federal University, 42 Bolshaya Sadovaya St., Rostov-on-Don, 344006, Russian Federation

Currently, new knowledge on immunotherapy of solid tumors is being intensively accumulated and new promising techniques are originating. The most advanced are those in the field of searching for new immune checkpoints, development of highly efficient immune

Для контактов: Филиппова Светлана Юрьевна, e-mail: [filsv@yandex.ru](mailto:filsv@yandex.ru)

adjuvants based on recombinant viruses to improve the effect of anticancer vaccines, as well as design engineering of chimeric receptors of T-cells used for adoptive immunotherapy. We have presented some clinical trial results of immunotherapeutic approaches, as well as experimental studies on animal models, which offer new prospects for colon cancer treatment.

**Key words:** colorectal cancer; immunotherapy; monoclonal antibodies; adoptive cellular therapy; anticancer vaccine; cytokines.

Впервые существование иммунного надзора при злокачественном опухолевом росте было предположено еще П. Эрлихом в 1909 г. Фундаментальные же основы теории, постулирующей, что клетки, претерпевшие неопластические изменения, узнаются иммунной системой и уничтожаются цитотоксическими лимфоцитами, были заложены в середине двадцатого века в работах М. Burnet и Л. Thomas [1, 2]. Несмотря на непротиворечивость выдвинутых авторами постулатов, долгое время не удавалось получить их прямое экспериментальное подтверждение. Опыты с индуцированным онкогенезом на бестимусных мышях не выявляли достоверного повышения частоты образования опухолей по сравнению с иммунологически нормальными мышами [3]. Отсутствие успеха первых экспериментов могло быть связано с тем фактом, что бестимусные мыши все же не лишены Т-клеток (это было показано несколько позже) [4, 5].

Концепция иммунного надзора при злокачественном росте получила экспериментальное подтверждение только в начале XXI в. в работе V. Shankaran [6]. В данном исследовании использовались мыши, лимфоциты которых были полностью утеряны в результате мутации, выключающей ген активации рекомбинации 2 (*RAG2*), необходимый для процесса их дифференцировки. Именно на этой модели впервые удалось достоверно показать увеличение частоты развития опухолей при химически индуцированном канцерогенезе. Последовавшая интенсификация исследований в области иммунотерапии рака подтвердила феномен иммунного редактирования опухоли. Это явление заключается в том, что в результате элиминации высокоиммуногенных клонов на ранних этапах развития опухоли в дальнейшем происходит преимущественное накопление низкоиммуногенных клонов, а также клонов, обладающих иммуносупрессорной активностью. Способность опухоли избегать действия факторов иммунной системы реализуется посредством множества механизмов, среди которых, например, низкая экспрессия, или шеддинг опухолевых антигенов, молекул главного комплекса гистосовместимости (МНС), корцепторов; индукция  $CD4^+CD25^+FoxP3^+$  регуляторных Т-лимфоцитов, подавляющих эффекторные Т-лимфоциты; продукция клетками опухоли и ее микроокружения иммуносупрессорных медиаторов и аутокринных факторов роста; нарушение созревания дендритных клеток (ДК) и др. Таким образом, к моменту клинической манифестации опухоли естественные механизмы сдержива-

ния злокачественного роста, как правило, оказываются подавленными [7].

По современным представлениям, иммунотерапия — это комплекс терапевтических мер, направленных на снятие блокады и усиление ответа на опухоль с помощью факторов врожденного и адаптивного иммунитета. В данном обзоре мы будем применять понятие «иммунотерапия» именно в этой интерпретации.

В настоящее время в основе лечения рака толстой кишки лежит хирургическое удаление опухоли в сочетании с адьювантной химиотерапией [8, 9]. Протокол лечения рака прямой кишки также включает пре- и послеоперационную лучевую терапию [8]. Несмотря на то, что применение таргетных препаратов, блокирующих рецепторы эпидермального фактора роста (EGFR) и фактора роста эндотелия сосудов (VEGFR), в сочетании с цитостатическими препаратами несколько способствует улучшению показателей выживаемости для некоторых форм метастатического колоректального рака, широкого распространения эта практика лечения злокачественных опухолей толстой кишки пока не получила [10–13]. Поиск новых иммунотерапевтических средств для колоректального рака по-прежнему остается актуальной задачей.

В настоящем обзоре приведены результаты современных клинических исследований иммунотерапевтических препаратов, а также некоторых экспериментальных исследований их на животных моделях, которые открывают новые перспективы в лечении рака толстой кишки.

### Использование моноклональных антител в иммунотерапии рака толстой кишки

В настоящее время для лечения метастатического рака толстой кишки в случае отсутствия мутации генов семейства *RAS* рекомендуют применять препараты на основе антител EGFR (цетуксимаб, панитумумаб) [9]. В современной литературе подробно описываются принципы противоопухолевого действия этих препаратов [14], в контексте же данного обзора представляет интерес выраженная способность цетуксимаба помимо непосредственного ингибирования EGFR индуцировать врожденные механизмы антителозависимой клеточной цитотоксичности, взаимодействуя с FcγRIII (CD16)-рецепторами на поверхности натуральных киллеров (NK) и придавая им тропность к клеткам опухоли с мембранным EGFR [15]. Дополнительным подтверждением клинической значимости обнаруженного

эффекта послужило усиление действия цетуксимаба при совместном введении с агонистом CD137 — ко-стимуляторной молекулы — на поверхности активированных НК, вызывающей повышение пролиферации последних [16]. Более того, даже эффективность применения цетуксимаба при колоректальном раке может зависеть от аллельного варианта *FcyRIIIa* пациента [17, 18].

В случае с цетуксимабом иммуномодулирующее действие оказалось непредусмотренным, хотя, по-видимому, частично обуславливающим эффект препарата; однако применение моноклональных антител целенаправленно для привлечения цитотоксических клеток в ткань опухоли толстой кишки практикуется сравнительно редко. Использование мышиного моноклонального антитела анти-ЕрСАМ (эдрекломаб), несмотря на многообещающие результаты предварительных клинических исследований на пациентах с колоректальной карциномой [19] в III фазе клинического исследования, не показало существенного преимущества по сравнению с традиционной химиотерапией [20].

К иммунотерапии можно отнести сравнительно новое направление, базирующееся на том же принципе молекулярного узнавания антиген–антитело, а именно конструирование химерных белков, обладающих двойной или множественной специфичностью как к раковым антигенам, так и к мембранным рецепторам иммунных клеток. Получаемые исследователями конструкторы намного превосходят моноспецифические антитела по эффективности и уже продемонстрировали обнадеживающие результаты в экспериментах на клеточных линиях и животных моделях колоректальной карциномы. Так, применение биспецифических антител анти-CD3/анти-Нer2 привело к стимуляции цитотоксичности CD8<sup>+</sup> лимфоцитов в отношении опухолевых клеток *in vitro* по сравнению с антителом анти-Нer2 (герцептин) и замедлению роста ксенографта человеческой аденокарциномы толстой кишки [21]. Привлечение в опухоль НК путем связывания биспецифическим антителом к антигенам CD16 и CD133, свойственного стволовым клеткам колоректальной карциномы Caco-2, способствовало усилению цитотоксичности *in vitro* [22]. Активации неспецифического ответа в ткани колоректальной карциномы также удалось достичь, используя взаимодействие рецептора NKG2D, экспрессируемого на поверхности НК и ряда Т-клеток, и его лигандов. Обычно лиганды NKG2D присутствуют только на поверхности стареющих или малигнизированных клеток, способствуя их элиминации иммунной системой [23]. Тем не менее в результате иммунного редактирования экспрессия лигандов NKG2D в опухоли часто бывает подавлена [24], поэтому перспективным терапевтическим приемом может быть восстановление этого важного для элиминации опухоли взаимодействия путем введения лиганда NKG2D, объединенного с антителом против опухолевого антигена. Эффективность такого приема была

продемонстрирована на ксенографтной модели колоректального рака с применением химерного белка, состоящего из ULBP2 — лиганда NKG2D — и антитела против раково-эмбрионального антигена (CEA) [25]. Клинических испытаний химерных иммунолигандов на колоректальном раке пока не проводилось.

Высокую эффективность при лечении ряда онкологических заболеваний показал новый класс иммунотерапевтических препаратов на основе антител, воздействующих на ключевые молекулярные пути, управляющие иммунным ответом, так называемые иммунные контрольные точки (ИКТ) [26]. Наиболее изученными на настоящий момент являются ИКТ, ассоциированные с экспрессией белка CTLA-4 на мембране цитотоксических Т-лимфоцитов и рецептора запрограммированной гибели клеток 1 (PD-1). Белок CTLA-4 вырабатывается в Т-лимфоцитах после их активации и служит естественным ингибитором цитотоксического ответа, призванным в норме ограничивать аутоиммунные реакции [27]. Рецептор PD-1 также экспрессируется на мембране активированных Т-лимфоцитов и, взаимодействуя со своим лигандом (PD-L1), вызывает их апоптоз [28]. Молекула PD-L1 экспрессируется на поверхности различных клеток организма, и часто ее содержание бывает повышено в ткани новообразований, что является одним из основных механизмов ускользания опухолей от иммунного ответа [29].

Первые значительные успехи применения препаратов на основе антител к CTLA-4 (ипилимумаб) и PD-1 (ниволумаб), а также к PD-L1 у пациентов с меланомой и немелкоклеточным раком легкого [30–33] стимулировали многочисленные исследования эффективности терапии антителами к ИКТ и при других типах онкопатологий, в том числе и колоректальном раке. Хотя роль описываемых ИКТ считается универсальной, особенности варианта солидной опухоли могут оказывать влияние на эффект иммунотерапии подобными препаратами антител. В частности, литература приводит противоречивые сведения, характеризующие ИКТ при колоректальном раке. С одной стороны, на основании данных о повышенной предрасположенности к раку толстой кишки у пациентов, несущих однонуклеотидные полиморфизмы в гене PD-1, можно предположить, что взаимодействие между PD-1 и PD-L1 обуславливает развитие колоректального рака [34, 35]. Кроме того, при иммуногистохимическом исследовании было показано, что повышенный уровень экспрессии PD-L1 в ткани колоректальной карциномы ассоциирован с отсутствием инфильтрирующих опухоль лимфоцитов, что коррелирует с худшим прогнозом выживаемости [36]. Тем не менее первые исследования эффективности антител, блокирующих взаимодействие PD-1 и PD-L1, не продемонстрировали существенного терапевтического эффекта у больных колоректальным раком [30, 32]. Позже было высказано предположение, что положительного отклика на блокаду взаимодействия PD-1 и PD-L1 можно ожидать, по

всей вероятности, только на опухолях с микросателлитной нестабильностью [37], что было подтверждено в последовавшей работе D.T. Le с соавт. [38].

Подобно PD-1 также была установлена связь однонуклеотидных полиморфизмов с предрасположенностью к раку толстой кишки для гена *CTLA-4* [34]. Тем не менее первое исследование человеческого анти-*CTLA-4* моноклонального антитела (тремелимуаб) на пациентах с устойчивыми к химиотерапии формами рака толстого кишечника [39] не дало положительных результатов.

Требуются дальнейшие исследования и для того, чтобы определить, какие режимы лечения, включающие блокирование *CTLA-4* и *PD-1/PD-L1*, будут наиболее эффективны при колоректальном раке, а также определить новые ИКТ, ингибирование или стимуляция которых приводит к индукции опухоль-специфического иммунного ответа при данной онкопатологии. В качестве потенциального кандидата для блокады можно привести иммуноглобулинподобный муцин Т-клеток 3 (TIM-3), участвующий в подавлении функции Т-хелперов 1-го типа и CD8<sup>+</sup> лимфоцитов, содержание которого повышено как в крови, так и в ткани опухоли больных колоректальным раком [40]. Кроме того, эффективным может быть применение блокаторов гена активации лимфоцитов 3 (*LAG-3*), задействованного в негативной регуляции пролиферации целого ряда иммунокомпетентных клеток и демонстрирующего повышенную экспрессию в ткани колоректальной карциномы [41].

Помимо блокирования иммуносупрессорных ИКТ перспективным может оказаться стимулирование агонистическими антителами рецептора OX40, способствующего выживаемости активированных Т-лимфоцитов, поскольку описана прямая связь его экспрессии в ткани опухоли с более благоприятным прогнозом у больных колоректальным раком [42]. Итак, несмотря на то, что современная терапия злокачественных новообразований с применением блокаторов или агонистов ИКТ находится в самом начале своего развития, не возникает никакого сомнения в перспективности создания и применения новых многообещающих терапевтических решений для лечения рака толстого кишечника в этой области.

### Противоопухолевые вакцины как инструмент иммунотерапии рака толстой кишки

Конечной целью вакцинации является индукция эффективного иммунного ответа против опухоли, обеспечивающего долговременный контроль над ее ростом и распространением. На настоящий момент можно выделить четыре основные стратегии вакцинации против злокачественных новообразований: 1) применение препаратов из опухолевых клеток; 2) введение изолированных пептидных антигенов; 3) применение вирусных/бактериальных векторов и 4) вакцинирование с применением ДК. Создание вакцины на основе

препаратов из клеток опухоли предполагает лизирование или облучение образца опухоли с последующим его введением пациенту. Для увеличения иммуногенности цельноклеточных вакцин возможно проведение предварительного инфицирования клеток опухоли перед облучением, в том числе рекомбинантными вирусными векторами, экспрессирующими костимуляторные молекулы, или совмещение введения инактивированного материала опухоли с инфекционными агентами, играющими роль иммунного адъюванта [43]. Такая стратегия использовалась в рандомизированном клиническом исследовании III стадии по оценке эффективности вакцинирования 50 пациентов с метастатическим колоректальным раком опухолевыми клетками, инфицированными NDV (newcastle disease virus). При этом для больных раком ободочной кишки было продемонстрировано достоверное улучшение общей и безрецидивной выживаемости [44].

Одним из недостатков вакцин на основе препаратов из опухолевых клеток является их низкая иммуногенность против собственно раковых антигенов, так как ткань опухоли содержит лишь небольшое количество антигенов, связанных со злокачественным ростом, которые находятся в значительно превосходящей массе антигенов, экспрессирующихся в норме на здоровых клетках взрослого организма.

Усиления индукции специфического иммунитета против опухолевых антигенов можно добиться путем использования в качестве агента для вакцинирования конкретного пептида или смеси пептидов, для которых установлена связь с малигнизацией ткани. Для иммунотерапии колоректального рака проводились исследования опухоль-специфических антигенов, экспрессия которых, по разным данным, повышена в ткани колоректальной карциномы и ассоциирована с худшим прогнозом. Это такие антигены, как СЕА [45], муцин-1 (MUC-1) [46], β-хорионический гонадотропин человека (β-HCG) [47], сурвивин-2В [48], эфринный рецептор А2-типа (EphA2) [49], антиген плоскоклеточной карциномы (SART3) [50], повышенная экспрессия которого отмечена также в ядре и в цитозоле клеток аденокарциномы и др. Из перечисленных антигенов положительные результаты в клинических исследованиях продемонстрировало применение вакцины на основе β-HCG, которое вызвало образование специфических антител у 56 из 77 пациентов и привело к увеличению общей выживаемости [51]. Вакцина против муцина-1 продемонстрировала профилактическое действие на модели перевивной опухоли [52], что вдохновило на поиск способов ее применения для предупреждения развития колоректального рака. Первые исследования в этом направлении уже продемонстрировали обнадеживающие результаты в клинических испытаниях у больных с предопухолевыми образованиями толстой кишки, вызвав выраженный гуморальный ответ у 43,6% из них [53].

Несмотря на то, что иммуногенность пептидных вакцин выше, чем иммуногенность цельноклеточ-

ной вакцины, ее уровень все же остается довольно низким. Его повышение зависит от применения адъювантов, таких как адъювант Фрейнда, наночастицы разного происхождения, алюминиевые квасцы и другие агенты, улучшающие доставку пептидов к ДК и/или стимулирующие доиммунное воспаление в тканях. Развитие методов молекулярной инженерии способствовало возникновению новой высокоэффективной стратегии совмещения вакцины с иммунным адъювантом — встраивание опухолевого антигена в нереплицируемый инфекционный вектор. При том что частица вируса сама по себе является сильным иммуностимулирующим агентом, для увеличения эффективности в нее могут дополнительно встраиваться молекулы, усиливающие реактивность иммуноцитов. На колоректальном раке одно из первых подобных исследований было произведено с применением вакцины ALVAC-CEA/B7.1, созданной на основе нереплицирующегося вируса канарипокс, экспрессирующего CEA совместно с антигеном B7.1, который отвечает за стимуляцию Т-лимфоцитов [54, 55]. Было установлено, что вакцинирование в сочетании с химиотерапией вызывает 2,4-кратное увеличение количества CEA-специфичных Т-клеток у 31% пациентов, а объективный клинический ответ наблюдается у 40%. Вакцина CEA/TRICOM представляет собой рекомбинантный вирусный вектор, экспрессирующий CEA, а также три костимуляторных молекулы: B7.1, молекулу межклеточной адгезии 1-го типа (ICAM-1) и антиген, ассоциированный с функцией лимфоцитов 3 (LFA-3). Ее действие показало высокую эффективность на мышиной модели рака толстой кишки и возможность безопасного применения для больных с метастатическим колоректальным раком [56, 57].

В противовес попытке дополнения клеточных или пептидных вакцин костимулирующими сигналами часть исследователей обратилась напрямую к ключевым элементам, отвечающим за формирование адаптивного клеточного иммунитета, — к дендритным клеткам. Процесс получения дендритно-клеточных вакцин включает выделение из крови пациента ДК, индукцию их созревания *ex vivo* и сенсibilизацию клеточными лизатами ткани опухоли, инактивированными цельными клетками опухоли, синтетическими опухоль-специфичными пептидами, рекомбинантными векторами, ДНК или РНК опухоли. Было показано, что дендритно-клеточная вакцина, сенсibilизированная антигенами, содержащимися в лизате опухоли, способна вызывать выраженный Т-клеточный опухоль-специфический ответ у пациентов с метастатическим колоректальным раком [58–60].

Помимо аутологических препаратов опухоли в лечении рака толстого кишечника с помощью дендритно-клеточных вакцин довольно успешно применяются также аллогенные лизаты [61, 62]. Поскольку при колоректальном раке часто наблюдается повышенная экспрессия CEA, дендритно-клеточные вакцины против этой опухоли изготавливаются также с приме-

нием пептида CEA или экспрессирующих его векторов [63, 64]. В цитируемых здесь клинических испытаниях большинство больных продемонстрировали выраженный CEA-специфичный Т-клеточный ответ, у ряда пациентов была получена также стабилизация роста опухоли.

Таким образом, можно заключить, что на настоящем этапе введение противораковых вакцин больным с колоректальной карциномой, как правило, стимулирует выработку выраженного иммунного ответа на определенный антиген, в ряде случаев это также приводит к улучшению показателей выживаемости, и такие примеры даны в обзоре. Тем не менее масштабные метаисследования эффективности вакцин различной природы в лечении колоректального рака показали, что индуцированный иммунный ответ редко сопровождается улучшением показателей выживаемости [65, 66]. Вероятно, терапевтические вакцины могут быть более эффективными в составе комплексной иммунотерапии, направленной не только на стимуляцию иммунного ответа, но также на снятие иммуносупрессивного влияния опухоли.

### Применение цитокинов в иммунотерапии рака толстой кишки

Цитокины — биологически активные вещества, которые являются продуктами иммунокомпетентных клеток и одновременно регулируют их активность через соответствующие рецепторы. По основным механизмам действия цитокины подразделяются на ростовые (колониестимулирующие) факторы, контролирующие продукцию иммунокомпетентных клеток; провоспалительные, обеспечивающие мобилизацию и активацию клеток — участников воспаления и противовоспалительные с альтернативным характером действия, ограничивающие развитие воспаления, регулирующие клеточный и гуморальный иммунитет. Цитокины также регулируют процессы ангиогенеза, регенерации, пролиферации, апоптоза, метаболические процессы и т.д. [67]. Основными продуцентами провоспалительных цитокинов являются активированные моноциты, макрофаги, ДК, НК, Т-лимфоциты; противовоспалительных — Т-клетки, преимущественно CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>CD8<sup>-</sup> (Th1 и Th2). Однако продуцентами цитокинов могут быть не только иммунокомпетентные клетки, но и клетки опухоли и ее микроокружения [68]. Потенциальная высокая эффективность терапевтических средств на основе цитокинов позволяет отнести их к перспективным объектам исследования в иммунотерапии рака толстой кишки.

Значительная работа по исследованию цитокинового состава опухоли и немалигнизированной ткани толстой кишки была проведена в Российском научно-исследовательском онкологическом институте. Установлено, что тканевое содержание таких цитокинов, как IL-6, IL-8, IL-1 $\alpha$  и других, в злокачественной опухоли толстой кишки существенно выше, чем в

перитуморальной зоне и по линии резекции, а также чем в ткани доброкачественных опухолей — аденоматозных полипов [69, 70]. Было выявлено, что тканевой цитокиновый статус при первично-множественном колоректальном раке, в частности метакронных опухолях, имеет некоторые отличия от одинарных; различия по содержанию некоторых цитокинов (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\alpha$ ) при метакронных и синхронных опухолях затрагивают также перитуморальную зону и линию резекции. Найденные изменения свидетельствуют о важной роли тканевых иммунно-воспалительных реакций в патогенезе рака толстой кишки.

Данные экспериментальных исследований применения цитокинов в составе комплексной терапии колоректального рака вселяют надежду [71–74], однако клинические испытания показали противоречивые результаты. Так, первоначально высокие ожидания в терапии рака толстой кишки были связаны с применением интерферонов, так как они обладают прямым и опосредованным через иммунокомпетентные клетки противоопухолевым действием: угнетением пролиферации клеток опухоли, индукцией их апоптоза, повышением экспрессии на них молекул МНС I, стимуляцией цитотоксичности NK и цитотоксических клеток, антиангиогенным действием [75]. Однако многолетние клинические исследования возможностей интерфероновой терапии этой онкопатологии показывают неоднозначные результаты. С одной стороны, на клеточных линиях колоректальной карциномы установлена эффективность дополнения химиотерапии IFN- $\alpha$  [73, 74], к тому же есть свидетельства в пользу того, что полиморфизм по генам интерферонового сигнального пути ассоциирован с повышенной предрасположенностью к раку толстой кишки [76, 77]. Тем не менее клинические испытания сочетания IFN- $\alpha$  с 5-фторурацилом [78], с 5-фторурацилом и левамизолом [79], а также сочетания с 5-фторурацилом IFN- $\beta$  [80] и IFN- $\gamma$  [81] не дали положительных результатов и показали токсичность такого комбинированного лечения.

Более успешными оказались исследования применения IL-2 в составе комплексного лечения колоректального рака. Этот интерлейкин вызывает апоптоз клеток опухоли, стимулирует T-, B- и NK-лимфоцитов, проявляет антиангиогенное действие [75]. Результаты недавних клинических испытаний показали, что добавление к традиционной химиотерапии гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (GM-CSF) и IL-2 (режим GOLFIG) приводит к увеличению общей выживаемости и продолжительности ремиссии у пациентов с раком толстого кишечника [82, 83]. Кроме того, российский опыт показал, что включение рекомбинантного IL-2 (Ронколейкин) в комплексную терапию распространенного колоректального рака совместно с традиционной химиотерапией позволяет добиться положительного эффекта у 77,2% пациентов при совмещении с традиционной химиотерапией, а также приводит к задержке роста пе-

ченочных метастазов и уменьшению их размеров при комбинации этого иммунопрепарата с регионарной артериальной химиоэмболизацией [84–86].

Обычно в организме активность цитокинов ограничена небольшой областью и коротким временем жизни, однако их терапевтическое применение связано с постоянным введением высоких доз препаратов, что может вызывать серьезные побочные явления, обусловленные системным воспалением [87]. Чтобы избежать побочного действия препаратов и увеличить их эффективность, была разработана стратегия локальной доставки цитокинов в опухоль путем введения генно кодирующих синтез соответствующих цитокинов, в состав рекомбинантных векторов и транспорта их в опухоль посредством вирусных частиц или агентов невирусной природы. Первые успехи были продемонстрированы в доклинических испытаниях на животных моделях. Введение модифицированного вируса NDV, экспрессирующего IL-2, привело к сокращению роста опухоли и развитию полной регрессии у большинства подопытных мышей с перевивной СТ26-опухолью [88]. На той же модели было продемонстрировано более эффективное по сравнению с немодифицированным вирусом сокращение печеночных метастазов при заражении животных вирусом герпеса (HSV-1), экспрессирующим IL-2 или GM-CSF [89], а также усиление противоопухолевого иммунного ответа при введении вируса везикулярного стоматита, экспрессирующего IL-15 [90]. Тем не менее пока не известно об успешных клинических испытаниях средств адресной доставки противораковых цитокинов при колоректальной карциноме.

Поскольку у многих интерлейкинов установлены не только иммунорегуляторные свойства, но и ростостимулирующая активность по отношению к опухолевым клеткам [91], присутствие в ткани аденомы и колоректальной карциномы IL-6, IL-17A, IL-22, TNF- $\alpha$  и ряда других цитокинов, а также факторов роста расценивается как связь их с такими ключевыми признаками раковых клеток, как устойчивость к апоптозу, аномальный рост и пролиферация, индукция генетической нестабильности, развитие кровеносных сосудов, инвазия и метастазирование [92–95].

Таким образом, наличие множества проонкогенных цитокинов в ткани колоректальной карциномы подразумевает, что не только цитокиновая, но и антицитокиновая терапия может иметь успех в лечении этой опухоли. Первые успехи уже были получены на экспериментальных моделях. Так, блокирование IL-6/STAT3 сигнального пути приводило к достоверному уменьшению частоты образования опухолей на мышинной модели ассоциированного с хроническим колитом онкогенеза [96]. В другой работе на такой же модели индуцированного онкогенеза было показано, что блокирование гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (G-CSF), активирующего рост и миграцию в культуре клеток колоректальной карциномы, привело к уменьшению частоты появления новообразований и

усилению иммунного ответа [97]. В нашей работе [98] были показаны положительный клинический эффект и динамика иммунного статуса при включении в комплексное лечение больных колоректальным раком комбинации Мексидола и Галавита, ингибирующего избыточный синтез TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6 и других провоспалительных цитокинов.

Серьезным препятствием на пути комплексной терапии с применением цитокинов, как и иммунотерапии вообще, является не проясненное до настоящего момента влияние различных химиотерапевтических препаратов для химиотерапии на активность иммунной системы. В зависимости от механизма действия препарата он может влиять на такие параметры, как количество и состав высвобождаемых опухолевых антигенов, и запускать различные трансформации микроокружения опухоли, которые в свою очередь будут влиять на поведение иммунной системы и, соответственно, определять ответ на стимуляцию тем или иным цитокином или его инактивацию [99]. Дальнейшее развитие наших знаний в области взаимодействия цитокиновых сетей в ткани опухоли толстой кишки и влияния на них традиционной химиотерапии, а также разработка новых средств снижения токсичности цитокинотерапии, позволит в будущем разработать и предложить большое количество новых высокоэффективных противораковых иммунопрепаратов и режимов комплексного лечения.

### Адоптивная иммунотерапия рака толстой кишки

Принцип адоптивной иммунотерапии заключается в *ex vivo* активации цитокинами лимфоцитов, полученных из крови или ткани опухоли больного, и их обратном введении пациенту. Лимфокин-активированные киллерные клетки (LAK) были впервые применены для терапии рака S.A. Rosenberg [100] в середине восьмидесятых годов прошлого века. Они происходят из NK-клеток крови пациента; *ex vivo* стимуляция IL-2 вызывает усиление их цитолитической активности и расширение спектра клеток-мишеней, тем не менее они остаются факторами врожденного иммунитета и не обладают антиген-специфичностью. Немногим позже были получены цитокин-индуцированные киллерные клетки (CIK) — это циркулирующие лимфоциты, стимулированные INF- $\gamma$ , IL-1, IL-2 и антителами к CD3, они обладают свойствами как NK, так и T-клеток по способности распознавать клетки-мишени, экспрессирующие и неэкспрессирующие молекулы MHC-I [101].

Инфильтрующие опухоль лимфоциты (TILs) имеют множество разновидностей, включая T-клетки, бывшие в контакте с антигенами опухоли, поэтому ряд авторов считает их наилучшим материалом для получения цитокин-индуцированных опухоль-специфических киллерных клеток, главная же сложность обусловлена ограниченной доступностью TILs по сравнению с

циркулирующими лимфоцитами [102]. Применение цитокин-индуцированных TILs показало позитивный эффект при лечении метастатической меланомы — опухоли, демонстрирующей высокую иммуногенность по сравнению с другими злокачественными новообразованиями [103]. Чтобы преодолеть недостаточную иммуногенность других опухолей, некоторые исследователи пошли путем модификации аутологичных циркулирующих T-лимфоцитов и снабжения их T-клеточными рецепторами (TCR), обладающими высокой специфичностью к известному раковому антигену. Однако функция таких рецепторов зависит от гаплотипа главного комплекса гистосовместимости пациента и потому они не могут быть использованы универсально. В связи с этим были разработаны так называемые химерные рецепторы, состоящие из узнающей антиген тяжелой цепи моноклонального антитела, сцепленной с сигнальными внутриклеточными доменами, запускающими цитотоксические реакции, характерные для T-клеток [104]. Поскольку антитела способны узнавать специфический антиген без связи с белками MHC-I, терапевтические средства на основе T-клеток с химерными рецепторами могут быть применены вне зависимости от иммуногенетических особенностей больных.

В настоящее время нет свидетельств успешного применения LAK в терапии рака толстой кишки. Большой интерес у исследователей вызывает терапия колоректального рака цитокин-индуцированными киллерными клетками, и здесь существующие данные указывают на потенциально высокую эффективность применения CIK в сочетании с традиционной химиотерапией [105]. В литературе также описаны положительные результаты комплексного лечения, а именно применение CIK совместно с дендритно-клеточной вакциной, сенсibilизированной аутологичным лизатом опухоли, в дополнение к традиционной послеоперационной адъювантной химиотерапии колоректального рака [106–108]. Во всех исследованиях включение иммунотерапии в курс противоопухолевого лечения приводило к достоверному увеличению общей выживаемости, была продемонстрирована хорошая переносимость такой терапии и улучшение клинических показателей больных.

Применение антиген-специфичных и химерных рецепторов для дополнительной модификации аутологичных циркулирующих T-клеток у пациентов с раком толстой кишки пока не дало значительного преимущества и, кроме того, это нередко сопровождалось выраженными побочными эффектами. Так, была проведена первая фаза испытания протокола лечения таких больных T-клетками человека, экспрессирующими SEA-специфичный мышинный TCR [109]. В результате исследования у всех пациентов отмечалось существенное понижение уровня циркулирующего SEA, но при этом лечение сопровождалось развитием острого колита. Серьезные побочные эффекты также отмечены при метастатическом раке толстой кишки в ходе

изучения терапевтического воздействия Т-клетками, экспрессирующими Her2-специфичный химерный рецептор [110].

Таким образом, анализ литературных данных показал необходимость дополнительных исследований с целью поиска путей повышения эффективности и безопасности адоптивной иммунотерапии рака толстой кишки. Кроме того, серьезным препятствием на пути развития адоптивной иммунотерапии остается ее высокая трудоемкость и дороговизна.

## Заключение

Иммунотерапия колоректального рака в настоящий момент находится в фазе интенсивного накопления новых знаний и зарождения новых многообещающих методик. Особенно перспективными видятся исследования в области поиска новых контрольных точек иммунитета, разработки высокоэффективных иммунных адъювантов на основе рекомбинантных вирусов для улучшения результатов применения противораковых вакцин, а также конструирования химерных рецепторов для совершенствования адоптивной клеточной терапии, придающего ей антиген-специфическую составляющую. Тем не менее уже сейчас понятно, что создание какого-либо универсального иммунотерапевтического средства, которое обладало бы высокой эффективностью в качестве монопрепарата, практически невозможно. Успех в лечении злокачественных новообразований, в том числе и рака толстого кишечника, зависит от комплексного применения как новейших разработок в области иммунотерапии, так и традиционных средств лечения онкологических заболеваний — хирургического удаления опухоли, цитостатиков, облучения и др. Использование различных методов иммунотерапии в адъювантном режиме для элиминации резидуальных опухолевых клеток предполагает получение противорецидивного эффекта и повышение общей и бессобытийной продолжительности жизни больных. Важнейшей задачей является оптимизация выбора варианта иммунотерапии, а также ее места в составе комплексного лечения, позволяющего добиться потенцирования действия новых и известных подходов к лечению злокачественных опухолей.

**Финансирование исследования.** Работа выполнена при поддержке внутреннего гранта Южного федерального университета 213.01-07-2014/05 ПЧВГ.

**Конфликт интересов.** Потенциальные конфликты или существующие противоречия в интересах отсутствуют.

## Литература/References

1. Burnet M. Cancer — a biological approach: III. Viruses associated with neoplastic conditions. IV. Practical applications. *Br Med J* 1957; 1(5023): 841–847, <https://doi.org/10.1136/bmj.1.5023.841>.
2. Thomas L. Delayed hypersensitivity in health and disease. In: *Cellular and humoral aspects of the*

*hypersensitive states*. Lawrence H.S. (editor). Hoeber-Harper; 1959; p. 529–532.

3. Stutman O. Chemical carcinogenesis in nude mice: comparison between nude mice from homozygous and heterozygous matings and effect of age and carcinogen dose. *J Natl Cancer Inst* 1979; 2: 353–358, <https://doi.org/10.1093/jnci/62.2.353>.

4. Hunig T. T-cell function and specificity in athymic mice. *Immunol Today* 1983; 4(3): 84–87, [https://doi.org/10.1016/0167-5699\(83\)90125-1](https://doi.org/10.1016/0167-5699(83)90125-1).

5. Maleckar J.R., Sherman L.A. The composition of the T cell receptor repertoire in nude mice. *J Immunol* 1987; 138(11): 3873–3876.

6. Shankaran V., Ikeda H., Bruce A.T., White J.M., Swanson P.E., Old L.J., Schreiber R.D. IFN $\gamma$  and lymphocytes prevent primary tumour development and shape tumour immunogenicity. *Nature* 2001; 410(6832): 1107–1111, <https://doi.org/10.1038/35074122>.

7. Dunn G.P., Bruce A.T., Ikeda H., Old L.J., Schreiber R.D. Cancer immunoediting: from immunosurveillance to tumor escape. *Nat Immunol* 2002; 3(11): 991–998, <https://doi.org/10.1038/ni1102-991>.

8. Трякин А.А., Артамонова Е.В., Бесова Н.С., Болотина Л.В., Гладков О.А., Глебовская В.В. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака прямой кишки. Злокачественные опухоли 2015; 4(спецвыпуск): 230–246. Tryakin A.A., Artamonova E.V., Besova N.S., Bolotina L.V., Gladkov O.A., Glebovskaya V.V., et al. Practical guidelines on medical therapy of rectal cancer. *Zlokachestvennyye opukholi* 2015; 4(Special Issue): 230–246.

9. Трякин А.А., Артамонова Е.В., Бесова Н.С., Болотина Л.В., Владимиров Л.Ю., Гладков О.А. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака ободочной кишки. Злокачественные опухоли 2015; 4(спецвыпуск): 214–229. Tryakin A.A., Artamonova E.V., Besova N.S., Bolotina L.V., Vladimirova L.Yu., Gladkov O.A., et al. Practical guidelines on medical therapy of colon cancer. *Zlokachestvennyye opukholi* 2015; 4(Special Issue): 214–229.

10. Grothey A., Flick E.D., Cohn A.L., Bekaii-Saab T.S., Bendell J.C., Kozloff M., Roach N., Mun Y., Fish S., Hurwitz H.I. Bevacizumab exposure beyond first disease progression in patients with metastatic colorectal cancer: analyses of the ARIES observational cohort study. *Pharmacoeconom Drug Saf* 2014; 23(7): 726–734, <https://doi.org/10.1002/pds.3633>.

11. Hurwitz H.I., Tebbutt N.C., Kabbinavar F., Giantonio B.J., Guan Z.Z., Mitchell L., Waterkamp D., Taberner J. Efficacy and safety of bevacizumab in metastatic colorectal cancer: pooled analysis from seven randomized controlled trials. *Oncologist* 2013; 18(9): 1004–1012, <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2013-0107>.

12. Price T.J., Peeters M., Kim T.W., Li J., Cascinu S., Ruff P., Suresh A.S., Thomas A., Tjulandin S., Zhang K., Murugappan S., Sidhu R. Panitumumab versus cetuximab in patients with chemotherapy-refractory wild-type KRAS exon 2 metastatic colorectal cancer (ASPECCT): a randomised, multicentre, open-label, non-inferiority phase 3 study. *Lancet Oncol* 2014; 15: 569–579, [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(14\)70118-4](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(14)70118-4).

13. Van Cutsem E., Köhne C.H., Láng I., Folprecht G., Nowacki M.P., Cascinu S., Shchepotin I., Maurel J., Cunningham D., Tejpar S., Schlichting M., Zubel A., Celik I., Rougier P., Ciardiello F. Cetuximab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin as first-line treatment for metastatic colorectal

cancer: updated analysis of overall survival according to tumor KRAS and BRAF mutation status. *J Clin Oncol* 2011; 29(15): 2011–2019, <https://doi.org/10.1200/jco.2010.33.5091>.

14. Vacchelli E., Aranda F., Eggermont A., Galon J., Sautès-Fridman C., Zitvogel L., Kroemer G., Galluzzi L. Trial Watch: Tumor-targeting monoclonal antibodies in cancer therapy. *Oncoimmunology* 2014; 3(1): e27048, <https://doi.org/10.4161/onci.27048>.

15. Yang X., Zhang X., Mortenson E.D., Radkevich-Brown O., Wang Y., Fu Y.X. Cetuximab-mediated tumor regression depends on innate and adaptive immune responses. *Mol Ther* 2013; 21(1): 91–100, <https://doi.org/10.1038/mt.2012.184>.

16. Kohrt H.E., Colevas A.D., Houot R., Weiskopf K., Goldstein M.J., Lund P., Mueller A., Sagiv-Barfi I., Marabelle A., Lira R., Troutner E., Richards L., Rajapaska A., Hebb J., Chester C., Waller E., Ostashko A., Weng W.K., Chen L., Czerwinski D., Fu Y.X., Sunwoo J., Levy R. Targeting CD137 enhances the efficacy of cetuximab. *J Clin Invest* 2014; 124(6): 2668–2682, <https://doi.org/10.1172/jci73014>.

17. Calemma R., Ottaiano A., Trotta A.M., Nasti G., Romano C., Napolitano M., Galati D., Borrelli P., Zanotta S., Cassata A., Castello G., Iaffaioli V.R., Scala S. Fc gamma receptor IIIa polymorphisms in advanced colorectal cancer patients correlated with response to anti-EGFR antibodies and clinical outcome. *J Transl Med* 2012; 10: 232, <https://doi.org/10.1186/1479-5876-10-232>.

18. Rodríguez J., Zarate R., Bandres E., Boni V., Hernández A., Sola J.J., Honorato B., Bitarte N., Garcia-Foncillas J. Fc gamma receptor polymorphisms as predictive markers of cetuximab efficacy in epidermal growth factor receptor downstream-mutated metastatic colorectal cancer. *Eur J Cancer* 2012; 48(12): 1774–1780, <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2012.01.007>.

19. Riethmüller G., Schneider-Gädick E., Schlimok G., Schmiegel W., Raab R., Höffken K., Gruber R., Pichlmaier H., Hirche H., Pichlmayr R., Witte J. Randomised trial of monoclonal antibody for adjuvant therapy of resected Dukes' C colorectal carcinoma. German Cancer Aid 17-1A Study Group. *Lancet* 1994; 343(8907): 1177–1183, [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(94\)92398-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(94)92398-1).

20. Punt C.J., Nagy A., Douillard J.Y., Figer A., Skovsgaard T., Monson J., Barone C., Fountzilias G., Riess H., Moylan E., Jones D., Dethling J., Colman J., Coward L., MacGregor S. Edrecolomab alone or in combination with fluorouracil and folinic acid in the adjuvant treatment of stage III colon cancer: a randomised study. *Lancet* 2002; 360(9334): 671–677, [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(02\)09836-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(02)09836-7).

21. Han H., Ma J., Zhang K., Li W., Liu C., Zhang Y., Zhang G., Ma P., Wang L., Zhang G., Tao H., Gao B. Bispecific anti-CD3 x anti-HER2 antibody mediates T cell cytolytic activity to HER2-positive colorectal cancer in vitro and in vivo. *Int J Oncol* 2014; 45(6): 2446–2454, <https://doi.org/10.3892/ijo.2014.2663>.

22. Schmohl J.U., Gleason M.K., Dougherty P.R., Miller J.S., Vallera D.A. Heterodimeric bispecific single chain variable fragments (scFv) killer engagers (BiKEs) enhance NK-cell activity against CD<sub>133+</sub> colorectal cancer cells. *Target Oncol* 2015; 11(3): 353–361, <https://doi.org/10.1007/s11523-015-0391-8>.

23. Raulet D.H., Gasser S., Gowen B.G., Deng W., Jung H. Regulation of ligands for the NKG2D activating receptor. *Annu*

*Rev Immunol* 2013; 31: 413–441, <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-032712-095951>.

24. Wu A.A., Drake V., Huang H.S., Chiu S., Zheng L. Reprogramming the tumor microenvironment: tumor-induced immunosuppressive factors paralyze T cells. *Oncoimmunology* 2015; 4(7): e1016700, <https://doi.org/10.1080/2162402x.2015.1016700>.

25. Rothe A., Jachimowicz R.D., Borchmann S., Madlener M., Keßler J., Reiners K.S., Sauer M., Hansen H.P., Ullrich R.T., Chatterjee S., Borchmann P., Yazaki P., Koslowsky T.C., Engert A., Heukamp L.C., Hallek M., von Strandmann E.P. The bispecific immunoligand ULBP2-aCEA redirects natural killer cells to tumor cells and reveals potent anti-tumor activity against colon carcinoma. *Int J Cancer* 2014; 134(12): 2829–2840, <https://doi.org/10.1002/ijc.28609>.

26. Кадагидзе З.Г., Славина Е.Г., Черткова А.И. Рецепторы лимфоцитов, регулирующие иммунный ответ, — ключ к управлению противоопухолевым иммунитетом. Вопросы онкологии 2015; 61(4): 523–529. Kadagidze Z.G., Slavina E.G., Chertkova A.I. Lymphocyte receptors that regulate the immune response — the key to the management of antitumor immunity. *Voprosy onkologii* 2015; 61(4): 523–529.

27. Walunas T.L., Lenschow D.J., Bakker C.Y., Linsley P.S., Freeman G.J., Green J.M., Thompson C.B., Bluestone J.A. CTLA-4 can function as a negative regulator of T cell activation. *Immunity* 1994; 1(5): 405–413, [https://doi.org/10.1016/1074-7613\(94\)90071-x](https://doi.org/10.1016/1074-7613(94)90071-x).

28. Freeman G.J., Long A.J., Iwai Y., Bourque K., Chernova T., Nishimura H., Fitz L.J., Malenkovich N., Okazaki T., Byrne M.C., Horton H.F., Fouser L., Carter L., Ling V., Bowman M.R., Carreno B.M., Collins M., Wood C.R., Honjo T. Engagement of the PD-1 immunoinhibitory receptor by a novel B7 family member leads to negative regulation of lymphocyte activation. *J Exp Med* 2000; 192(7): 1027–1034, <https://doi.org/10.1084/jem.192.7.1027>.

29. Dong H., Strome S.E., Salomao D.R., Tamura H., Hirano F., Flies D.B., Roche P.C., Lu J., Zhu G., Tamada K., Lennon V.A., Celis E., Chen L. Tumor-associated B7-H1 promotes T-cell apoptosis: a potential mechanism of immune evasion. *Nat Med* 2002; 8(8): 793–800, <https://doi.org/10.1038/nm730>.

30. 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, <https://doi.org/10.1056/nejmoa1200694>.

31. Hodi F.S., O'Day S.J., McDermott D.F., Weber R.W., Sosman J.A., Haanen J.B., Gonzalez R., Robert C., Schadendorf D., Hassel J.C., Akerley W., van den Eertwegh A.J., Lutzky J., Lorigan P., Vaubel J.M., Linette G.P., Hogg D., Ottensmeier C.H., Lebbé C., Peschel C., Quirt I., Clark J.I., Wolchok J.D., Weber J.S., Tian J., Yellin M.J., Nichol G.M., Hoos A., Urba W.J. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2010; 363(8): 711–723, <https://doi.org/10.1056/nejmoa1003466>.

32. 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., Sznol M. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *N Engl J Med* 2012; 366(26): 2443–2454, <https://doi.org/10.1056/nejmoa1200690>.
33. Wolchok J.D., Kluger H., Callahan M.K., Postow M.A., Rizvi N.A., Lesokhin A.M., Segal N.H., Ariyan C.E., Gordon R.A., Reed K., Burke M.M., Caldwell A., Kronenberg S.A., Agunwamba B.U., Zhang X., Lowy I., Inzunza H.D., Feely W., Horak C.E., Hong Q., Korman A.J., Wigginton J.M., Gupta A., Sznol M. Nivolumab plus ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med* 2013; 369(2): 122–133, <https://doi.org/10.1056/nejmoa1302369>.
34. Ge J., Zhu L., Zhou J., Li G., Li Y., Li S., Wu Z., Rong J., Yuan H., Liu Y., Chi Q., Piao D., Zhao Y., Cui B. Association between co-inhibitory molecule gene tagging single nucleotide polymorphisms and the risk of colorectal cancer in Chinese. *J Cancer Res Clin Oncol* 2015; 141(9): 1533–1544, <https://doi.org/10.1007/s00432-015-1915-4>.
35. Mojtahedi Z., Mohmedi M., Rahimifar S., Erfani N., Hosseini S.V., Ghaderi A. Programmed death-1 gene polymorphism (PD-1.5 C/T) is associated with colon cancer. *Gene* 2012; 508(2): 229–232, <https://doi.org/10.1016/j.gene.2012.07.059>.
36. Hua D., Sun J., Mao Y., Chen L.J., Wu Y.Y., Zhang X.G. B7-H1 expression is associated with expansion of regulatory T cells in colorectal carcinoma. *World J Gastroenterol* 2012; 18(9): 971–978, <https://doi.org/10.3748/wjg.v18.i9.971>.
37. Droeser R.A., Hirt C., Viehl C.T., Frey D.M., Nebiker C., Huber X., Zlobec I., Eppenberger-Castori S., Czankov A., Rosso R., Zuber M., Muraro M.G., Amicarella F., Cremonesi E., Heberer M., Iezzi G., Lugli A., Terracciano L., Sconocchia G., Oertli D., Spagnoli G.C., Tornillo L. Clinical impact of programmed cell death ligand 1 expression in colorectal cancer. *Eur J Cancer* 2013; 49(9): 2233–2242, <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2013.02.015>.
38. Le D.T., Uram J.N., Wang H., Bartlett B.R., Kemberling H., Eyring A.D., Skora A.D., Luber B.S., Azad N.S., Laheru D., Biedrzycki B., Donehower R.C., Zaheer A., Fisher G.A., Crocenzi T.S., Lee J.J., Duffy S.M., Goldberg R.M., de la Chapelle A., Koshiji M., Bhajjee F., Huebner T., Hruban R.H., Wood L.D., Cuka N., Pardoll D.M., Papadopoulos N., Kinzler K.W., Zhou S., Cornish T.C., Taube J.M., Anders R.A., Eshleman J.R., Vogelstein B., Diaz L.A. Jr. PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency. *N Engl J Med* 2015; 372(26): 2509–2520, <https://doi.org/10.1056/nejmoa1500596>.
39. Chung K.Y., Gore I., Fong L., Venook A., Beck S.B., Dorazio P., Criscitiello P.J., Healey D.I., Huang B., Gomez-Navarro J., Saltz L.B. Phase II study of the anti-cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4 monoclonal antibody, tremelimumab, in patients with refractory metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28(21): 3485–3490, <https://doi.org/10.1200/jco.2010.28.3994>.
40. Xu B., Yuan L., Gao Q., Yuan P., Zhao P., Yuan H., Fan H., Li T., Qin P., Han L., Fang W., Suo Z. Circulating and tumor-infiltrating Tim-3 in patients with colorectal cancer. *Oncotarget* 2015; 6(24): 20592–20603, <https://doi.org/10.18632/oncotarget.4112>.
41. Chen J., Chen Z. The effect of immune microenvironment on the progression and prognosis of colorectal cancer. *Med Oncol* 2014; 31(8): 82, <https://doi.org/10.1007/s12032-014-0082-9>.
42. Weixler B., Cremonesi E., Sorge R., Muraro M.G., Delko T., Nebiker C.A., Däster S., Governa V., Amicarella F., Soysal S.D., Kettelhack C., von Holzen U.W., Eppenberger-Castori S., Spagnoli G.C., Oertli D., Iezzi G., Terracciano L., Tornillo L., Sconocchia G., Droeser R.A. OX40 expression enhances the prognostic significance of CD8 positive lymphocyte infiltration in colorectal cancer. *Oncotarget* 2015; 6(35): 37588–37599, <https://doi.org/10.18632/oncotarget.5940>.
43. Keenan B.P., Jaffee E.M. Whole cell vaccines — past progress and future strategies. *Semin Oncol* 2012; 39(3): 276–286, <https://doi.org/10.1053/j.seminoncol.2012.02.007>.
44. Schulze T., Kemmer W., Weitz J., Wernecke K.D., Schirmacher V., Schlag P.M. Efficiency of adjuvant active specific immunization with Newcastle disease virus modified tumor cells in colorectal cancer patients following resection of liver metastases: results of a prospective randomized trial. *Cancer Immunol Immunother* 2009; 58(1): 61–69, <https://doi.org/10.1007/s00262-008-0526-1>.
45. Becerra A.Z., Probst C.P., Tejani M.A., Aquina C.T., González M.G., Hensley B.J., Noyes K., Monson J.R., Fleming F.J. Evaluating the prognostic role of elevated preoperative carcinoembryonic antigen levels in colon cancer patients: results from the national cancer database. *Ann Surg Oncol* 2016; 23(5): 1554–1561, <https://doi.org/10.1245/s10434-015-5014-1>.
46. Duncan T.J., Watson N.F., Al-Attar A.H., Schofield J.H., Durrant L.G. The role of MUC1 and MUC3 in the biology and prognosis of colorectal cancer. *World J Surg Oncol* 2007; 5: 31, <https://doi.org/10.1186/1477-7819-5-31>.
47. Lundin M., Nordling S., Lundin J., Alfthan H., Stenman U.H., Haglund C. Tissue expression of human chorionic gonadotropin beta predicts outcome in colorectal cancer: a comparison with serum expression. *Int J Cancer* 2001; 95(1): 18–22, [https://doi.org/10.1002/1097-0215\(20010120\)95:1<18::aid-ijc1003>3.0.co;2-5](https://doi.org/10.1002/1097-0215(20010120)95:1<18::aid-ijc1003>3.0.co;2-5).
48. Kawasaki H., Altieri D.C., Lu C.D., Toyoda M., Tenjo T., Tanigawa N. Inhibition of apoptosis by survivin predicts shorter survival rates in colorectal cancer. *Cancer Res* 1998; 58(22): 5071–5074.
49. Saito T., Masuda N., Miyazaki T., Kanoh K., Suzuki H., Shimura T., Asao T., Kuwano H. Expression of EphA2 and E-cadherin in colorectal cancer: correlation with cancer metastasis. *Oncol Rep* 2004; 11(3): 605–611, <https://doi.org/10.3892/or.11.3.605>.
50. Sasatomi T., Suefuji Y., Matsunaga K., Yamana H., Miyagi Y., Araki Y., Ogata Y., Itoh K., Shirouzu K. Expression of tumor rejection antigens in colorectal carcinomas. *Cancer* 2002; 94(6): 1636–1641, <https://doi.org/10.1002/cncr.10421>.
51. Moulton H.M., Yoshihara P.H., Mason D.H., Iversen P.L., Triozzi P.L. Active specific immunotherapy with a beta-human chorionic gonadotropin peptide vaccine in patients with metastatic colorectal cancer: antibody response is associated with improved survival. *Clin Cancer Res* 2002; 8(7): 2044–2051.
52. Mukherjee P., Pathangey L.B., Bradley J.B., Tinder T.L., Basu G.D., Akporiaye E.T., Gendler S.J. MUC1-specific immune therapy generates a strong anti-tumor response in a MUC1-tolerant colon cancer model. *Vaccine* 2007; 25(9): 1607–1618, <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2006.11.007>.
53. Kimura T., McKolanis J.R., Dzubinski L.A., Islam K., Potter D.M., Salazar A.M., Schoen R.E., Finn O.J. MUC1

vaccine for individuals with advanced adenoma of the colon: a cancer immunoprevention feasibility study. *Cancer Prev Res (Phila)* 2013; 6(1): 18–26, <https://doi.org/10.1158/1940-6207.ccr-12-0275>.

54. Hörig H., Lee D.S., Conkright W., Divito J., Hasson H., LaMare M., Rivera A., Park D., Tine J., Guito K., Tsang K.W., Schlom J., Kaufman H.L. Phase I clinical trial of a recombinant canarypoxvirus (ALVAC) vaccine expressing human carcinoembryonic antigen and the B7.1 co-stimulatory molecule. *Cancer Immunol Immunother* 2000; 49(9): 504–514, <https://doi.org/10.1007/s002620000146>.

55. Kaufman H.L., Lenz H.J., Marshall J., Singh D., Garrett C., Cripps C., Moore M., von Mehren M., Dalfen R., Heim W.J., Conry R.M., Urba W.J., Benson A.B. 3rd, Yu M., Caterini J., Kim-Schulze S., Debenedette M., Salha D., Vogel T., Elias I., Berinstein N.L. Combination chemotherapy and ALVAC-CEA/B7.1 vaccine in patients with metastatic colorectal cancer. *Clin Cancer Res* 2008; 14(15): 4843–4849, <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-08-0276>.

56. Gameiro S.R., Higgins J.P., Dreher M.R., Woods D.L., Reddy G., Wood B.J., Guha C., Hodge J.W. Combination therapy with local radiofrequency ablation and systemic vaccine enhances antitumor immunity and mediates local and distal tumor regression. *PLoS One* 2013; 8(7): e70417, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0070417>.

57. Gulley J.L., Madan R.A., Tsang K.Y., Arlen P.M., Camphausen K., Mohebtash M., Kamrava M., Schlom J., Citrin D. A pilot safety trial investigating a vector-based vaccine targeting carcinoembryonic antigen in combination with radiotherapy in patients with gastrointestinal malignancies metastatic to the liver. *Expert Opin Biol Ther* 2011; 11(11): 1409–1418, <https://doi.org/10.1517/14712598.2011.615741>.

58. Liu Y., Zhang W., Zhang B., Yin X., Pang Y. DC vaccine therapy combined concurrently with oral capecitabine in metastatic colorectal cancer patients. *Hepatogastroenterology* 2013; 60(121): 23–27.

59. Tamir A., Basaglia E., Kagahzian A., Jiao L., Jensen S., Nicholls J., Tate P., Stamp G., Farzaneh F., Harrison P., Stauss H., George A.J., Habib N., Lechler R.I., Lombardi G. Induction of tumor-specific T cell responses by vaccination with tumor lysate-loaded dendritic cells in colorectal cancer patients with carcinoembryonic-antigen positive tumors. *Cancer Immunol Immunother* 2007; 56(12): 2003–2016, <https://doi.org/10.1007/s00262-007-0299-y>.

60. Wu Y.G., Wu G.Z., Wang L., Zhang Y.Y., Li Z., Li D.C. Tumor cell lysate-pulsed dendritic cells induce a T cell response against colon cancer in vitro and in vivo. *Med Oncol* 2010; 27(3): 736–742, <https://doi.org/10.1007/s12032-009-9277-x>.

61. Burgdorf S.K., Fischer A., Myschetzky P.S., Munksgaard S.B., Zocca M.B., Claesson M.H., Rosenberg J. Clinical responses in patients with advanced colorectal cancer to a dendritic cell based vaccine. *Oncol Rep* 2008; 20(6): 1305–1311, [https://doi.org/10.3892/or\\_00000145](https://doi.org/10.3892/or_00000145).

62. Toh H.C., Wang W.W., Chia W.K., Kvistborg P., Sun L., Teo K., Phoon Y.P., Soe Y., Tan S.H., Hee S.W., Foo K.F., Ong S., Koo W.H., Zocca M.B., Claesson M.H. Clinical benefit of allogeneic melanoma cell lysate-pulsed autologous dendritic cell vaccine in MAGE-positive colorectal cancer patients. *Clin Cancer Res* 2009; 15(24): 7726–7736, <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-09-1537>.

63. Lesterhuis W.J., de Vries I.J., Schuurhuis D.H., Boullart A.C., Jacobs J.F., de Boer A.J., Scharenborg N.M., Brouwer H.M., van de Rakt M.W., Figdor C.G., Ruers T.J.,

Adema G.J., Punt C.J. Vaccination of colorectal cancer patients with CEA-loaded dendritic cells: antigen-specific T cell responses in DTH skin tests. *Ann Oncol* 2006; 17(6): 974–980, <https://doi.org/10.1093/annonc/mdl072>.

64. Morse M.A., Niedzwiecki D., Marshall J.L., Garrett C., Chang D.Z., Aklilu M., Crocenzi T.S., Cole D.J., Dessureault S., Hobeika A.C., Osada T., Onaitis M., Clary B.M., Hsu D., Devi G.R., Bulusu A., Annechiarico R.P., Chadaram V., Clay T.M., Lysterly H.K. A randomized phase II study of immunization with dendritic cells modified with poxvectors encoding CEA and MUC1 compared with the same poxvectors plus GM-CSF for resected metastatic colorectal cancer. *Ann Surg* 2013; 258(6): 879–886, <https://doi.org/10.1097/sla.0b013e318292919e>.

65. Nagorsen D., Thiel E. Clinical and immunologic responses to active specific cancer vaccines in human colorectal cancer. *Clin Cancer Res* 2006; 12(10): 3064–3069, <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-05-2788>.

66. Rao B., Han M., Wang L., Gao X., Huang J., Huang M., Liu H., Wang J. Clinical outcomes of active specific immunotherapy in advanced colorectal cancer and suspected minimal residual colorectal cancer: a meta-analysis and system review. *J Transl Med* 2011; 9: 17, <https://doi.org/10.1186/1479-5876-9-17>.

67. Симбирцев А.С. Цитокины в иммуногенезе и лечении аллергии. Российский аллергологический журнал 2007; 1: 5–19. Simbirtsev A.S. Cytokines in allergy immunopathogenesis and therapy. *Rossiyskiy allergologicheskiy zhurnal* 2007; 1: 5–19.

68. McAllister S.S., Weinberg R.A. The tumour-induced systemic environment as a critical regulator of cancer progression and metastasis. *Nat Cell Biol* 2014; 16(8): 717–727, <https://doi.org/10.1038/ncb3015>.

69. Златник Е.Ю., Никипелова Е.А., Терпугов А.Л., Максимов А.Ю., Селютина О.Н., Загора Г.И. Цитокиновый состав ткани полипов толстой кишки. Фундаментальные исследования 2014; 5–5: 1016–1020. Zlatnik E.Y., Nikipelova E.A., Terpugov A.L., Maksimov A.Y., Selyutina O.N., Zakora G.I. Cytokine content of colorectal polypous tissue. *Fundamental'nye issledovaniya* 2014; 5–5: 1016–1020.

70. Кит О.И., Златник Е.Ю., Никипелова Е.А., Шапошников А.В., Загора Г.И. Сравнительная характеристика содержания цитокинов в тканях аденоматозных полипов и рака толстой кишки. Цитокины и воспаление 2012; 11(3): 100–104. Kit O.I., Zlatnik E.Yu., Nikipelova E.A., Shaposhnikov A.V., Zakora G.I. Comparative characteristics of cytokines' levels in tissues of gut adenoma and adenocarcinoma. *Tsitokiny i vospalenie* 2012; 11(3): 100–104.

71. Gou H.F., Huang J., Shi H.S., Chen X.C., Wang Y.S. Chemo-immunotherapy with oxaliplatin and interleukin-7 inhibits colon cancer metastasis in mice. *PLoS One* 2014; 9(1): e85789, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0085789>.

72. Lu L., Li Z.J., Li L.F., Wu W.K., Shen J., Zhang L., Chan R.L., Yu L., Liu Y.W., Ren S.X., Chan K.M., Cho C.H. Vascular-targeted TNF $\alpha$  improves tumor blood vessel function and enhances antitumor immunity and chemotherapy in colorectal cancer. *J Control Release* 2015; 210: 134–146, <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2015.05.282>.

73. Yang J.L., Qu X.J., Russell P.J., Goldstein D. Interferon-alpha promotes the anti-proliferative effect of erlotinib (OSI-774) on human colon cancer cell lines. *Cancer Lett* 2005; 225(1): 61–74, <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2004.11.041>.

74. Yang J.L., Qu X.J., Russell P.J., Goldstein D. Interferon-alpha promotes the anti-proliferative effect of gefitinib (ZD

1839) on human colon cancer cell lines. *Oncology* 2005; 69(3): 224–238, <https://doi.org/10.1159/000088070>.

75. Slattery M.L., Lundgreen A., Bondurant K.L., Wolff R.K. Interferon-signaling pathway: associations with colon and rectal cancer risk and subsequent survival. *Carcinogenesis* 2011; 32(11): 1660–1667, <https://doi.org/10.1093/carcin/bgr189>.

76. Молчанов О.Е., Карелин М.И., Жаринов Г.М. Современные тенденции применения препаратов рекомбинантного интерлейкина 2 в онкологии. Цитокины и воспаление 2002; 1(3): 38–47. Molchanov O.E., Karelin M.I., Zharinov G.M. Current trends of recombinant interleukin 2 application in oncology. *Tsitokiny i vospalenie* 2002; 1(3): 38–47.

77. Lu S., Pardini B., Cheng B., Naccarati A., Huhn S., Vymetalkova V., Vodickova L., Buchler T., Hemminki K., Vodicka P., Försti A. Single nucleotide polymorphisms within interferon signaling pathway genes are associated with colorectal cancer susceptibility and survival. *PLoS One* 2014; 9(10): e111061, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0111061>.

78. Kjaer M. Combining 5-fluorouracil with interferon-alpha in the treatment of advanced colorectal cancer: optimism followed by disappointment. *Anticancer Drugs* 1996; 7: 35–42, <https://doi.org/10.1097/00001813-199601000-00003>.

79. Link K.H., Kormmann M., Staib L., Redenbacher M., Kron M., Begler H.G.; Study Group Oncology of Gastrointestinal Tumors. Increase of survival benefit in advanced resectable colon cancer by extent of adjuvant treatment: results of a randomized trial comparing modulation of 5-FU + levamisole with folinic acid or with interferon-alpha. *Ann Surg* 2005; 242(2): 178–187, <https://doi.org/10.1097/01.sla.0000171033.65639.a9>.

80. Joffe J.K., Perren T.J., Bradley C., Primrose J., Hallam S., Ward U., Illingworth J.M., Selby P.J. A phase II study of recombinant interferon-beta (r-hIFN-beta 1a) in combination with 5-fluorouracil (5-FU) in the treatment of patients with advanced colorectal carcinoma. *Br J Cancer* 1997; 75: 423–426, <https://doi.org/10.1038/bjc.1997.69>.

81. Pavlidis N., Nicolaidis C., Athanassiadis A., Beriatou K., Skarlos D., Giannakakis T., Kosmidis P., Karvounis N., Fountzilas G. Phase II study of 5-fluorouracil and interferon-gamma in patients with metastatic colorectal cancer. A Hellenic Cooperative Oncology Group Study. *Oncology* 1996; 53(2): 159–162.

82. Correale P., Tagliaferri P., Fioravanti A., Del Vecchio M.T., Remondo C., Montagnani F., Rotundo M.S., Ginanneschi C., Martellucci I., Francini E., Cusi M.G., Tassone P., Francini G. Immunity feedback and clinical outcome in colon cancer patients undergoing chemoimmunotherapy with gemcitabine + FOLFOX followed by subcutaneous granulocyte macrophage colony-stimulating factor and aldesleukin (GOLFIG-1 Trial). *Clin Cancer Res* 2008; 14(13): 4192–4199, <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-07-5278>.

83. Correale P., Botta C., Rotundo M.S., Guglielmo A., Conca R., Licchetta A., Pastina P., Bestoso E., Ciliberto D., Cusi M.G., Fioravanti A., Guidelli G.M., Bianco M.T., Misso G., Martino E., Caraglia M., Tassone P., Mini E., Mantovani G., Ridolfi R., Pirtoli L., Tagliaferri P. Gemcitabine, oxaliplatin, levofolinate, 5-fluorouracil, granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, and interleukin-2 (GOLFIG) versus FOLFOX chemotherapy in metastatic colorectal cancer patients: the GOLFIG-2 multicentric open-label randomized phase III trial. *J Immunother* 2014; 37(1): 26–35, <https://doi.org/10.1097/cji.0000000000000004>.

84. Голощапов Р.С., Коков Л.С., Вишневецкий В.А.,

Ионкин Д.А., Елагина Л.В. Регионарная артериальная химиоэмболизация и химиоиммуноэмболизация в комплексном лечении рака толстой кишки с метастазами в печени. *Хирургия* 2003; 7: 66–71. Goloshchapov R.S., Kokov L.S., Vishnevskiy V.A., Ionkin D.A., Elagina L.V. Regional arterial chemoembolization and chemoimmunoembolization in complex treatment of colon cancer with liver metastases. *Khirurgiya* 2003; 7: 66–71.

85. Промзелева Н.В., Промзелев Е.Г., Шорохова Т.А., Демьянов В.С., Морозов В.П. Опыт применения ронколейкина — рекомбинантного интерлейкина-2 — в химиоиммунотерапии распространенного колоректального рака. В кн.: Материалы межрегиональной научно-практической конференции «Комбинированные и комплексные методы лечения в онкологии». Барнаул; 2004; с. 106–109. Promzeleva N.V., Promzelev E.G., Shorokhova T.A., Dem'yanov V.S., Morozov V.P. Opyt primeneniya ronkoleykina — rekombinantnogo interleykina-2 — v khimioimmunoterapii rasprostranennogo kolorektalnogo raka. V kn.: *Materialy mezhregional'noy nauchno-prakticheskoy konferentsii "Kombinirovannyye i kompleksnyye metody lecheniya v onkologii"* [Experience of Roncoleukin — recombinant interleukin-2 — application in chemoimmunotherapy of advanced colorectal cancer. In: Proceedings of interregional research and practice conference "Combined and complex treatment modalities in oncology"]. Barnaul; 2004; p. 106–109.

86. Ступакова С.В., Тетерин А.В. Регионарная внутриартериальная химиоиммунотерапия больных с метастазами колоректального рака печени. В кн.: Материалы конференции «Современные технологии диагностики и лечения злокачественных опухолей». СПб; 2005. Stupakova S.V., Teterin A.V. Regionalnaya vnutriarterial'naya khimioimmunoterapiya bol'nykh s metastazami kolorektalnogo raka pecheni. V kn.: *Materialy konferentsii "Sovremennyye tekhnologii diagnostiki i lecheniya zlokachestvennykh opukholey"* [Regional intraarterial chemoimmunotherapy of patients with liver metastases in colorectal cancer. In: Proceedings of the conference "Modern diagnostic and treatment technologies for malignant tumors"]. Saint Petersburg; 2005.

87. Симбирцев А.С. Достижения и перспективы использования рекомбинантных цитокинов в клинической практике. Медицинский академический журнал 2013; 13(1): 7–22. Simbirtsev A.S. Achievements and perspectives of the recombinant cytokine therapy in clinical practice. *Meditsinskiy akademicheskij zhurnal* 2013; 13(1): 7–22.

88. Vigil A., Park M.S., Martinez O., Chua M.A., Xiao S., Cros J.F., Martinez-Sobrido L., Woo S.L., Garcia-Sastre A. Use of reverse genetics to enhance the oncolytic properties of Newcastle disease virus. *Cancer Res* 2007; 67(17): 8285–8292, <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-07-1025>.

89. Derubertis B.G., Stiles B.M., Bhargava A., Gusani N.J., Hezel M., D'Angelica M., Fong Y. Cytokine-secreting herpes viral mutants effectively treat tumor in a murine metastatic colorectal liver model by oncolytic and T-cell-dependent mechanisms. *Cancer Gene Ther* 2007; 14(6): 590–597, <https://doi.org/10.1038/sj.cgt.7701053>.

90. Stephenson K.B., Barra N.G., Davies E., Ashkar A.A., Lichty B.D. Expressing human interleukin-15 from oncolytic vesicular stomatitis virus improves survival in a murine metastatic colon adenocarcinoma model through the enhancement of anti-tumor immunity. *Cancer Gene Ther* 2012; 19(4): 238–246, <https://doi.org/10.1038/cgt.2011.81>.

91. Бережная Н.М., Чехун В.Ф. Иммунология злокачественного роста. Киев: Наукова думка; 2005; 792 с. Berezhnaya N.M., Chekhun V.F. *Immunologiya zlokachestvennogo rosta* [Malignant growth immunology]. Kiev: Naukova dumka; 2005; 792 p.
92. Balkwill F. Tumour necrosis factor and cancer. *Nat Rev Cancer* 2009; 9(5): 361–371, <https://doi.org/10.1038/nrc2628>.
93. Cui G., Yuan A., Goll R., Florholmen J. IL-17A in the tumor microenvironment of the human colorectal adenocarcinoma sequence. *Scand J Gastroenterol* 2012; 47(11): 1304–1312, <https://doi.org/10.3109/00365521.2012.725089>.
94. Kryczek I., Lin Y., Nagarsheth N., Peng D., Zhao L., Zhao E., Vatan L., Szeliga W., Dou Y., Owens S., Zgadzinski W., Majewski M., Wallner G., Fang J., Huang E., Zou W. IL-22(+)CD4(+) T cells promote colorectal cancer stemness via STAT3 transcription factor activation and induction of the methyltransferase DOT1L. *Immunity* 2014; 40(5): 772–784, <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2014.03.010>.
95. Taniguchi K., Karin M. IL-6 and related cytokines as the critical lynchpins between inflammation and cancer. *Semin Immunol* 2014; 26(1): 54–74, <https://doi.org/10.1016/j.smim.2014.01.001>.
96. Dai Y., Jiao H., Teng G., Wang W., Zhang R., Wang Y., Hebbard L., George J., Qiao L. Embelin reduces colitis-associated tumorigenesis through limiting IL-6/STAT3 signaling. *Mol Cancer Ther* 2014; 13(5): 1206–1216, <https://doi.org/10.1158/1535-7163.mct-13-0378>.
97. Morris K.T., Castillo E.F., Ray A.L., Weston L.L., Nofchissey R.A., Hanson J.A., Samedi V.G., Pinchuk I.V., Hudson L.G., Beswick E.J. Anti-G-CSF treatment induces protective tumor immunity in mouse colon cancer by promoting protective NK cell, macrophage and T cell responses. *Oncotarget* 2015; 6(26): 22338–22347, <https://doi.org/10.18632/oncotarget.4169>.
98. Кит О.И., Набатова О.С., Златник Е.Ю., Павленко С.Г., Нистратова О.В. Динамика некоторых показателей клеточного иммунитета у больных колоректальным раком в комплексном лечении иммуномодуляторами и антиоксидантами. *Фундаментальные исследования* 2014; 7–2: 286–289. Kit O.I., Nabatova O.S., Zlatnik E.Y., Pavlenko S.G., Nistratova O.V. Dynamics of some parameters of cell-mediated ular immunity in patients with colorectal cancer in complex treatment by immunomodulators and antioxidants. *Fundamental'nye issledovaniya* 2014; 7–2: 286–289.
99. Lake R.A., Robinson B.W. Immunotherapy and chemotherapy — a practical partnership. *Nat Rev Cancer* 2005; 5(5): 397–405, <https://doi.org/10.1038/nrc1613>.
100. Rosenberg S.A., Lotze M.T., Muul L.M., Leitman S., Chang A.E., Vetto J.T., Seipp C.A., Simpson C. A new approach to the therapy of cancer based on the systemic administration of autologous lymphokine-activated killer cells and recombinant interleukin-2. *Surgery* 1986; 100(2): 262–272.
101. Schmidt-Wolf I.G., Negrin R.S., Kiem H.P., Blume K.G., Weissman I.L. Use of a SCID mouse/human lymphoma model to evaluate cytokine-induced killer cells with potent antitumor cell activity. *J Exp Med* 1991; 174(1): 139–149, <https://doi.org/10.1084/jem.174.1.139>.
102. Давыдов М.И., Оразгельдыев К.Р., Волков С.М., Киселевский М.В. Адоптивная иммунотерапия опухолевых плевритов. В кн.: Новое в онкологии. М; 2001; с. 75–78. Davydov M.I., Orazgel'dyev K.R., Volkov S.M., Kiselevskiy M.V. Adoptivnaya immunoterapiya opukholevykh plevritov. V kn.: *Novoe v onkologii* [Adoptive immunotherapy of tumor pleurites]. In: New advances in incology]. Moscow; 2001; p. 75–78.
103. Rosenberg S.A., Yang J.C., Sherry R.M., Kammula U.S., Hughes M.S., Phan G.Q., Citrin D.E., Restifo N.P., Robbins P.F., Wunderlich J.R., Morton K.E., Laurencot C.M., Steinberg S.M., White D.E., Dudley M.E. Durable complete responses in heavily pretreated patients with metastatic melanoma using T-cell transfer immunotherapy. *Clin Cancer Res* 2011; 17(13): 4550–4557, <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-11-0116>.
104. Rosenberg S.A., Restifo N.P. Adoptive cell transfer as personalized immunotherapy for human cancer. *Science* 2015; 348(6230): 62–68, <https://doi.org/10.1126/science.aaa4967>.
105. Zhang J., Zhu L., Zhang Q., He X., Yin Y., Gu Y., Guo R., Lu K., Liu L., Liu P., Shu Y. Effects of cytokine-induced killer cell treatment in colorectal cancer patients: a retrospective study. *Biomed Pharmacother* 2014; 68(6): 715–720, <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2014.07.010>.
106. Gao D., Li C., Xie X., Zhao P., Wei X., Sun W., Liu H.C., Alexandrou A.T., Jones J., Zhao R., Li J.J. Autologous tumor lysate-pulsed dendritic cell immunotherapy with cytokine-induced killer cells improves survival in gastric and colorectal cancer patients. *PLoS One* 2014; 9(4): e93886, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0093886>.
107. Niu J., Ren Y., Zhang T., Yang X., Zhu W., Zhu H., Li J., Li J., Pang Y. Retrospective comparative study of the effects of dendritic cell vaccine and cytokine-induced killer cell immunotherapy with that of chemotherapy alone and in combination for colorectal cancer. *Biomed Res Int* 2014; 2014: 214727, <https://doi.org/10.1155/2014/214727>.
108. Zhu H., Yang X., Li J., Ren Y., Zhang T., Zhang C., Zhang J., Li J., Pang Y. Immune response, safety, and survival and quality of life outcomes for advanced colorectal cancer patients treated with dendritic cell vaccine and cytokine-induced killer cell therapy. *Biomed Res Int* 2014; 2014: 603871, <https://doi.org/10.1155/2014/603871>.
109. Parkhurst M.R., Yang J.C., Langan R.C., Dudley M.E., Nathan D.N., Feldman S.A., Davis J.L., Morgan R.A., Merino M.J., Sherry R.M., Hughes M.S., Kammula U.S., Phan G.Q., Lim R.M., Wank S.A., Restifo N.P., Robbins P.F., Laurencot C.M., Rosenberg S.A. T cells targeting carcinoembryonic antigen can mediate regression of metastatic colorectal cancer but induce severe transient colitis. *Mol Ther* 2011; 19(3): 620–626, <https://doi.org/10.1038/mt.2010.272>.
110. Morgan R.A., Yang J.C., Kitano M., Dudley M.E., Laurencot C.M., Rosenberg S.A. Case report of a serious adverse event following the administration of T cells transduced with a chimeric antigen receptor recognizing ERBB2. *Mol Ther* 2010; 18(4): 843–851, <https://doi.org/10.1038/mt.2010.24>.