

Некоторые аспекты иммунотерапии при раке толстой кишки

М.Ю. Федянин, Х.Х.-М. Эльснукеева, А.А. Трякин, С.А. Тюляндин

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;
Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 23

Контакты: Михаил Юрьевич Федянин fedianinmu@mail.ru

Рак толстой кишки является примером опухоли, резистентной к иммунотерапевтическим подходам, тем не менее за последние несколько лет удалось выделить подгруппу пациентов, отвечающих на применение анти-PD-1-моноклональных антител. Это побудило молекулярных биологов, иммунологов и клинических онкологов вновь вернуться к теме иммунотерапии при данной патологии. К настоящему времени накопилось достаточное число работ, посвященных этой теме, что позволило нам подготовить обзор литературы, целью которого явилось обозначить основные направления иммунологии при раке толстой кишки: оценку прогностической значимости опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов, эффективность применения ингибиторов иммунных чек-поинтов, биспецифических моноклональных антител и противоопухолевых вакцин, пути перевода невоспалительного фенотипа опухоли в воспалительный.

Ключевые слова: иммунотерапия, рак толстой кишки, анти-PD-1-моноклональные антитела, ниволумаб, пембролизумаб, микросателлитная нестабильность, противоопухолевые вакцины

Для цитирования: Федянин М.Ю., Эльснукеева Х.Х.-М., Трякин А.А., Тюляндин С.А. Некоторые аспекты иммунотерапии при раке толстой кишки. Онкологическая колопроктология 2018;8(1):19–27.

DOI: 10.17650/2220-3478-2018-8-1-19-27

Some aspects of immunotherapy in colon cancer

M. Yu. Fedyanin, Kh.Kh.-M. El'snukaeva, A.A. Tryakin, S.A. Tyulyandin

N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia;
23 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia

Colon cancer is known to be resistant to immunotherapy; however, during the last few years, researchers managed to identify a subgroup of patients that response to anti-PD-1 therapy. This encouraged molecular biologists, immunologists, and clinical oncologists to reconsider the role of immunotherapy for colon cancer. A substantial number of studies devoted to this problem have been published so far, which allowed us to prepare a literature review. This review covers the main trends in immunotherapy of colon cancer, including prognostic value of tumor-infiltrating lymphocytes, efficacy of immune checkpoint inhibitors, bispecific monoclonal antibodies, and antitumor vaccines, as well as transformation of non-inflammatory cancer phenotype into the inflammatory one.

Key words: immunotherapy, colon cancer, anti-PD-1 monoclonal antibodies, nivolumab, pembrolizumab, microsatellite instability, antitumor vaccines

For citation: Fedyanin M. Yu., El'snukaeva Kh.Kh.-M., Tryakin A.A., Tyulyandin S.A. Some aspects of immunotherapy in colon cancer. *Onkologicheskaya Koloproktologiya = Colorectal Oncology* 2018;8(1):19–27.

Введение

Иммунотерапия в онкологии – противоопухолевая стратегия, основанная на применении компонентов иммунной системы для борьбы со злокачественными клетками. Данная стратегия показала свою эффективность при различных опухолях, в первую очередь при меланоме и раке почки. Однако до настоящего времени иммунотерапия не рассматривалась всерьез в качестве опции при лечении пациентов с раком толстой кишки (РТК). В настоящем обзоре литературы мы коснемся некоторых аспектов применения данного подхода в лечении больных РТК.

Лимфоциты, инфильтрирующие опухоль

При анализе результатов лечения больных РТК II–III стадий группа пациентов без прогрессирования характеризовалась наличием в опухолевом материале высокой плотности опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов (ОИЛ) (CD3⁺, CD8⁺, CD45RO⁺ Т-клеток памяти). Более того, пациенты, у которых ОИЛ определялись и в центре и по периферии новообразования, имели более высокие показатели выживаемости без прогрессирования (ВБП) и общей выживаемости (ОВ) независимо от степени инвазии опухолью стенки кишки и поражения метастазами регионарных лимфатических

узлов (ЛУ). В случае же низкой плотности CD3⁺ и CD45RO⁺-Т-регуляторных лимфоцитов в обеих зонах опухоли (в центре и по периферии) показатели выживаемости приближались к таковым, как при метастатической болезни [1]. Аналогичные данные были получены и в других исследованиях, подтвердив обратную корреляцию между плотностью CD8⁺ и CD45RO⁺-Т-лимфоцитов и степенью инвазии опухоли. Тем самым большинство авторов пришли к выводу, что наличие в опухоли инфильтрации CD8⁺ и CD45RO⁺-Т-регуляторными лимфоцитами является благоприятным фактором прогноза при резектабельных стадиях РТК [2, 3]. Ряд исследователей показали, что инфильтрация опухоли FOXP3⁺-Т-регуляторными лимфоцитами является также фактором благоприятного прогноза как при ранних стадиях, так и при метастатической стадии болезни [4–7]. С другой стороны, в работах F.A. Sinigore и соавт., а также M. Samus и соавт. не нашлось подтверждения благоприятного воздействия инфильтрации опухоли Т-регуляторными лимфоцитами на показатели выживаемости больных. Однако и отрицательного влияния данного подтипа лимфоцитов на прогноз, как при других опухолях, при РТК выявить не удалось [8]. Возможным объяснением такого расхождения может быть влияние микробиома просвета кишки, представители которого оказывают провоспалительный и проангиогенный эффекты, определяют септические условия развития опухоли и усиливают опухолевый рост путем активации в клетках таких транскрипционных факторов, как NF-κB и STAT3. Поэтому, подавляя воспалительные изменения, вызванные бактериями просвета кишки, ОИЛ могут оказывать противоопухолевый эффект [9, 10].

Один из подтипов РТК характеризуется выраженной инфильтрацией опухоли лимфоцитами – опухоль с нарушениями механизмов репарации неспаренных оснований ДНК. В клетках с недостаточностью данной системы репарации отмечена более высокая частота мутаций в сравнении с нормальными клетками. Генетическим биомаркером описанных нарушений репаративной системы является микросателлитная нестабильность (microsatellite instability, MSI). Нарушения в системе репарации неспаренных оснований ДНК приводят к образованию мутаций со сдвигом рамки считывания, что характеризуется ранним появлением стоп-кодона и инактивацией гена [11]. В нескольких работах отмечена выраженная ассоциация между наличием MSI и выявлением ОИЛ [12–14]. Авторы большинства работ рассматривают данные проявления воспалительного ответа на распознавание иммунной системой неоантигенов опухолевых клеток, которые являются отражением накопления мутаций при данном подтипе РТК [15]. На стадии раннего рака данный подтип опухолей характеризуется благоприятным прогнозом [16]. Наилучший прогноз отмечается при сочетании MSI с инфильтрацией опухоли CD8⁺-Т-регу-

ляторными лимфоцитами [17]. Для опухолей с MSI характерна высокая внутриопухолевая плотность Т-регуляторных клеток, что также может обуславливать благоприятный прогноз заболевания при ранних стадиях [18]. Однако при развитии метастатического процесса данный подтип заболевания приобретает крайне неблагоприятное течение, что может быть обусловлено также накоплением мутаций с агрессивным фенотипом и резистентностью к стандартной противоопухолевой терапии, в частности клонов клеток с мутацией в гене *BRAF*. Последний ассоциирован с гиперметилированием MLH-1 (69 %) и фенотипом, связанным с метилированием CpG-островков ДНК (CIMP) [19–21]. При этом ОИЛ могут переходить в состояние анергии и терять свою противоопухолевую активность [22, 23].

Интересно отметить, что опухолевые клетки с MSI защищаются от воздействия иммунной системы повышенной экспрессией лигандов иммунных чекпойнтов (PD-L1, CTLA-4, LAG-3 и IDO), при этом данные лиганды экспрессируются не на опухолевых клетках, а на миелоидных клетках по фронту инвазии опухоли [24]. Такой характер экспрессии лигандов к иммунным чекпойнтам, возможно, говорит о существовании других сложных иммунологических путей и о том, что сам PD-L1 следует рассматривать в качестве иммунологического маркера, а не просто компонента комплекса PD-1/PD-L1 [25].

Исследователи также обнаружили, что цитотоксические (CD8⁺) Т-лимфоциты с экспрессией PD-1 выявляются не только в первичной опухоли и метастатически измененных ЛУ, но и в ЛУ, не пораженных метастазами РТК [26]. В то же время при опухолях с высоким уровнем MSI (high level microsatellite instability, MSI-H) лиганды к PD-1 выявляются также в опухоли и в метастазах РТК в ЛУ, но не в неизмененных ЛУ, т. е. CD8⁺-Т-лимфоциты в ЛУ остаются функционально активными, однако функция этих клеток в опухоли подавлена на различных уровнях, что проявляется в эксперименте низким уровнем перфорина с сохранением клетками способности экспрессировать гранзим В [27]. Представленным работам несколько противоречат результаты исследования R.A. Droezer и соавт., которые оценили наличие и значимость экспрессии PD-1/PD-L1 в 1491 образце РТК с помощью тканевого микрочипирования. В данной работе PD-L1 чаще экспрессировался в микросателлитно-стабильных опухолях (microsatellite stable, MSS): 37 % против 29 % при опухолях с MSI-H. Более того, MSS-опухоли чаще были инфильтрированы PD-1(-)CD8⁺-Т-лимфоцитами. Пациенты именно с таким фенотипом опухоли имели более благоприятный прогноз, включавший меньшую степень инвазии (показатель T), отсутствие метастазов в ЛУ (N0), низкую степень злокачественности и отсутствие сосудистой инвазии. В 42 образцах PD-L1-положительных опухолей исследователи также показали высокую экспрессию гена интерферона (*IFN-g*)

[28]. Такую неоднозначность в результатах можно объяснить различием в оценке степени экспрессии PD-L1. Ведь до сих пор нет четкого консенсуса в отношении как качества диагностических антител, так и порогового значения экспрессии, выше которого опухоль признается PD-L1-положительной [29].

Ингибиторы иммунных чекпоинтов

Предклинические эксперименты с ингибиторами PD-1 при РТК внушали определенный энтузиазм. Y. Iwai и соавт. внутривенно вводили мышам с нормальным или с «выключенным» PD-1 (PD-1^{-/-}) клетки РТК, что приводило к развитию сингенных моделей опухоли. У мышей без экспрессии PD-1 диссеминация опухолевых клеток в легких была значимо ниже, чем среди животных с экспрессией PD-1. При введении ингибиторов PD-1 наблюдался аналогичный эффект [30]. В другом исследовании применение антител к PD-1, PD-L1 и CTLA-4 в похожих сингенных опухолевых моделях сопровождалось достижением противоопухолевого эффекта у 25, 33 и 50 % мышей соответственно. Совместная же блокада CTLA-4 и PD-1 или PD-L1 проявляла аддитивный эффект и характеризовалась противоопухолевым действием у 75 % мышей, а добавление к двойной блокаде еще и опухолевой вакцины GVAX приводило к полной эрадикации опухолей у животных [31]. Однако результаты дальнейших клинических исследований разочаровали: в I фазе клинического исследования ниволумаба (препарат моноклональных антител к PD-1 на лимфоцитах) ни у одного из 19 включенных в исследование больных химиорефрактерным метастатическим РТК не было зарегистрированного объективного эффекта [32]. Аналогично в исследовании антител уже к PD-L1 на опухолевых клетках BMS-936559, в которое были включены 18 больных метастатическим РТК, не было выявлено противоопухолевого эффекта [33]. В исследовании I фазы с препаратом анти-PD-L1-антител атезолизумабом отмечен 1 объективный ответ среди 4 пациентов с РТК [34].

При молекулярном анализе образцов РТК единичных больных, ответивших на терапию анти-PD-L1-антителами, была выявлена MSI [35]. Напомним, что при II стадии РТК MSI выявляется в 22 % случаев, при III – в 12 %, при IV – в 2–4 % [36]. Учитывая полученные данные, было инициировано исследование с препаратом анти-PD-1-антител пембролизумабом у 2 групп больных химиорефрактерным раком различных локализаций: с MSI-H- и с MSS-опухольями. Всего в исследование включили 41 пациента с метастатическими химиорефрактерными MSI-H-опухольями (из них 10 больных РТК) и 21 – с метастатическими химиорефрактерными MSS-опухольями. Среди 10 пациентов с РТК и MSI-H у 40 % был отмечен объективный эффект на терапии пембролизумабом, еще у 50 % – стабилизация. Среди больных с MSS-опухольями ни у одного не был получен объективный эффект и только у 2 (11 %) зарегистри-

рована стабилизация. Интересно отметить, что частота объективных эффектов в опухолях с MSI-H, но с локализацией не в толстой кишке также была высокой и составила 71 % (5 из 7 случаев) [37]. Эти результаты послужили причиной инициации исследования II и III фазы с пембролизумабом (NCT02460198 [38] и NCT02563002 [39]) у пациентов с метастатическим РТК и MSI, в дальнейшем ставшего предпосылкой к одобрению FDA в 2017 г. применения пембролизумаба и ниволумаба при метастатических опухолях с MSI-H любой локализации. Также идет набор в исследование II фазы с препаратом анти-PD-L1-антител дурвалумабом в схожей популяции больных (NCT02227667) [40].

Комбинация нескольких ингибиторов иммунных чекпоинтов оказывается несколько более эффективным подходом в онкологии, в частности при меланоме [41]. В 2016 г. были доложены промежуточные результаты исследования I/II фазы по сравнению эффективности и токсичности монотерапии ниволумабом и комбинации ниволумаба и ипилимумаба у 100 пациентов с метастатическим РТК и MSI-H и 20 – с MSS. В группе MSI-H 17 % больных имели в опухоли мутацию в гене *BRAF*, в группе MSS ни одного наблюдения с мутацией в гене *BRAF* не описано. У 35,7 % (25 из 70 случаев) пациентов в группе MSI-H был зарегистрирован объективный эффект при монотерапии ниволумабом и у 33 % (9 из 30 случаев) – при комбинированной иммунотерапии (ниволумаб в дозе 3 мг/кг массы тела + ипилимумаб в дозе 1 мг/кг). Среди больных с MSS объективный эффект на монотерапию ниволумабом не наблюдался, в группе комбинированной терапии (ниволумаб в дозе 1 мг/кг массы тела + ипилимумаб в дозе 3 мг/кг) зарегистрирован лишь у 1 пациента из 10. Особенностью исследования являлось отсутствие сравнительного аспекта, поэтому невозможно сказать, какой подход был эффективнее. Тем не менее было отмечено, что показатели 4-месячной ВБП в группе с ниволумабом и в группе комбинированной терапии при MSI-H составили 55 и 80 % соответственно [42]. Обновленные результаты исследования были доложены в январе 2018 г. на конференции ASCO-GI. Уже 119 пациентам с MSI-H проведена терапия по схеме ниволумаб 3 мг/кг массы тела + ипилимумаб 1 мг/кг 1 раз в 3 нед, 4 введения, затем монотерапия ниволумабом в дозе 3 мг/кг 1 раз в 2 нед. У 24 % больных выявлялась мутация в гене *BRAF*, еще у 37 % – мутации в генах *RAS*, у 55 % пациентов экспрессия PD-L1 составляла <1 %, синдром Линча диагностирован у 29 %. Частота объективных эффектов составила 55 %, контроль болезни достигнут в 80 % случаев. При этом комбинация была эффективна независимо от мутационного статуса опухоли, наличия синдрома Линча и уровня экспрессии PD-L1. Годовые ВБП и ОБ составили 71 и 85 % соответственно. Частота осложнений III–IV степени составила 32 % (диарея, слабость, повышение уровня трансаминаз печени, прурит, сыпь), 13 % пациентов прекратили лечение

в связи с токсичностью [43]. В группу монотерапии ниволумабом (3 мг/кг 1 раз в 2 нед) включили 74 пациента. Частота объективных эффектов составила 32 %, медиана ВБП – 6,6 мес, годовые ВБП и ОВ – 41 и 68 % соответственно. Среди пациентов, у которых был зарегистрирован объективный эффект, при медиане наблюдения в 21 мес никто не умер. Также отмечено, что при получении пациентами ≤ 2 видов терапии частота объективных эффектов, показатели годовых ВБП и ОВ были выше: 52, 52 и 81 % соответственно. Частота осложнений III–IV степени составила 20 % (диарея, слабость, повышение уровня липазы печени, прурит), 8 % больных прекратили лечение в связи с токсичностью [44].

Еще один вариант комбинированного подхода в иммунотерапии – сочетание анти-PD-1-моноклональных антител и блокирования других коингибиторных рецепторов – TIM3, LAG-3, D7-H3. Предклинические эксперименты показали синергизм между эффектом анти-PD-1-антител и LAG-3-блокадой, приводящий к полной регрессии опухоли на мышинных моделях РТК [45]. На февраль 2018 г. зарегистрировано только 1 активное исследование по применению ниволумаба в комбинации с анти-LAG-3-антителами при РТК [46].

Учитывая, что анти-PD1/PD-L1-блокада эффективна у небольшого числа больных, не прекращаются попытки перевода так называемого невоспалительного фенотипа опухоли в воспалительный. С этой целью в эксперименте комбинируют анти-PD1/PD-L1-антитела с таргетными препаратами, химиопрепаратами, радиотерапевтическим воздействием, опухолевыми вакцинами.

Ингибиторы иммунных чекпойнтов практически неэффективны, если в опухоли отсутствуют ОИЛ. Применение опухолевых антигенспецифичных вакцин может приводить к появлению ОИЛ, что, возможно, сделает опухоль чувствительной к анти-PD1/PD-L1-воздействию. Применение вакцины GWAX предоперационно при резектабельном раке поджелудочной железы привело к усилению миграции Т-лимфоцитов в опухоль и формированию внутриопухолевых лимфоидных агрегатов [47], а комбинация вакцины GVAX и антител к PD-1 привела к улучшению выживаемости сингенных моделей рака поджелудочной железы у мышей [47]. В 2017 г. начался набор в исследование эффективности комбинации GVAX и пембролизумаба (анти-PD-1-антитела) при метастатическом РТК и MSS [48].

Воздействие на ангиогенез, в частности моноклональными антителами к фактору роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor, VEGF), может проявлять синергизм с анти-PD-1-ингибиторами в отношении противоопухолевого эффекта [44], это было показано и на мышинных моделях РТК с высоким уровнем VEGF-A, но такая комбинация приводила к уменьшению в опухоли доли CD8⁺-Т-лимфоцитов, экспрессирующих иммунные чекпойнты [49]. Однако

значимого усиления эффективности анти-PD-L1-антител в клиническом исследовании получено не было: комбинация атезолизумаба с бевацизумабом у 10 больных MSI-положительным РТК привела к подтвержденному объективному эффекту у 30 % пациентов, к стабилизации – у 60 % [50].

В предклинических экспериментах изучено, каким образом применение химиопрепаратов изменяет микроокружение опухоли. К примеру, гемцитабин может увеличивать презентацию опухолевых антигенов, что приводит к повышению пролиферации и цитотоксической активности CD8⁺-Т-лимфоцитов [51]. На моделях РТК применение гемцитабина приводило к уменьшению содержания в опухоли миелоидных супрессорных клеток и восстанавливало чувствительность клеток к интерферону [52].

Фторурацил также приводил к уменьшению содержания в опухоли миелоидных супрессорных клеток, при этом данный эффект был более выражен, чем при применении гемцитабина. Это приводило к экспрессии интерферона-гамма CD8⁺-ИОЛ и, как следствие, к увеличению противоопухолевого эффекта в иммунокомпетентных мышинных моделях [53].

Введение оксалиплатина в эксперименте усиливало созревание дендритных клеток и приводило к активации их функций, но подавляло экспрессию PD-L1 и PD-L2 [54]. Возможно, это объясняет отсутствие эффекта от комбинации атезолизумаба с химиотерапией по схеме FOLFOX. Производители атезолизумаба первыми провели исследование комбинации анти-PD-L1-антител с препаратом анти-VEGF-антител бевацизумабом у химиорезектабельных больных метастатическим РТК и комбинации бевацизумаба и режима химиотерапии FOLFOX (оксалиплатин, лейковорин, фторурацил) в 1-й линии терапии независимо от состояния системы репарации неспаренных оснований. Однако результаты были отрицательными: из 14 пациентов, получавших терапию бевацизумабом и атезолизумабом, только у 1 (8 %) был зарегистрирован неподтвержденный объективный ответ, а в 1-й линии терапии на комбинации бевацизумаба, атезолизумаба и химиотерапии FOLFOX отмечено 48 % объективных ответов (11 из 23 больных) [55]. Напомним, что частота объективных ответов в 1-й линии терапии комбинацией FOLFOX + бевацизумаб также составила 45 % [56].

При изучении активности MEK-ингибиторов была отмечена их способность усиливать экспрессию компонентов главного комплекса гистосовместимости I типа (major histocompatibility complex I, МНС I) на опухолевых клетках и инфильтрацию опухоли Т-лимфоцитами, повышать анти-PDL1-активность препаратов [57]. В клиническом эксперименте комбинация MEK-ингибитора кобиметиниба и препарата анти-PD-L1-антител атезолизумаба у 23 больных метастатическим РТК с мутацией в гене KRAS у 22 из них в 17 % (4 из 23) случаев показала объективный эффект, нежелательные

явления III–IV степени отмечены у 35 % пациентов. При этом у 3 из 4 больных, ответивших на лечение, имелась MSS-опухоль [58]. В настоящее время зарегистрировано исследование III фазы (COTEZO IMblaze370) по сравнению эффективности комбинации кобиметиниба с атезолизумабом и регорафенибом у больных химиорефрактерным РТК независимо от статуса генов *RAS* и наличия MSI-H [59]. Также проводится исследование Ib/II фазы с другим MEK-ингибитором – биниметинибом в комбинации с ниволумабом или ниволумабом и ипилимумабом у больных РТК с MSS и мутацией в генах *RAS* [60].

Считается, что усилить презентацию опухолевых антигенов лимфоцитам можно с помощью локальных методов терапии, например стереотаксической лучевой терапии или радиочастотной абляции [61]. В 2016 г. были представлены результаты лечения препаратом анти-PD-1-антител (пембролизумабом) после применения данных методов при метастатическом РТК с MSS: 11 пациентам провели лучевую терапию, 15 – радиочастотную абляцию, и только у 1 из пациентов, получивших предшествующую лучевую терапию, был подтвержден объективный эффект при применении пембролизумаба [62]. В настоящее время в Японии проводится исследование эффективности комбинации химиолучевой терапии с последующими 5 введениями ниволумаба у больных местно-распространенным раком прямой кишки [63].

Биспецифические моноклональные антитела

Еще одним механизмом преодоления невоспалительного фенотипа MSS-опухолей толстой кишки является применение биспецифических моноклональных антител. В качестве положительного примера можно привести результаты исследования I фазы препарата CEA-TCB. Одна часть такого антитела связывается с молекулой раково-эмбрионального антигена (РЭА), другая – с рецептором CD3-T-лимфоцитов. В исследовании включали химиорефрактерных пациентов с различными опухолями, положительными по РЭА, в большинстве случаев это были больные РТК. Тридцати одному пациенту проводили монотерапию CEA-TCB, 36 пациентам – терапию комбинацией CEA-TCB с атезолизумабом. В 97 % случаев опухоли были MSS-положительными. Объективный эффект и контроль болезни в группе монотерапии зарегистрированы у 6 и 45 % пациентов соответственно, в группе комбинации – у 18 и 82 %. У 5 больных была зарегистрирована дозозимитирующая токсичность, включающая одышку, диарею, гипоксию, колит, дыхательную недостаточность, которые в большинстве своем являлись проявлениями противовоспалительного действия исследуемого препарата [64].

Вакцины

Отдельного рассмотрения требуют другие иммунотерапевтические подходы. Одним из подходов, давно

применяемых в иммунотерапии, является представление опухолевых антигенов непосредственно антигенпрезентирующим клеткам. Данную опцию изучали и у больных РТК. Применяли аутологичные лизаты опухолевых клеток в комбинации с иммунными компонентами (жировые эмульсии, бактерии, вирусы и т. п.). Использовали облученные опухолевые клетки, генетически модифицированные клетки, способные продуцировать цитокины (интерлейкин-2, интерлейкин-12 или GM-CSF), опухольпосредованные белки теплового шока к опухольассоциированным антигенам (tumor-associated antigens, TAA), модифицированные вирусы, способные экспрессировать гены TAA, TAA-опосредованные пептиды, аутологичные антигенпродуцирующие клетки, «нагруженные» опухольспецифическими пептидами или трансфецированные с опухольассоциированными нуклеиновыми кислотами, а также непрямую иммунизацию посредством химиоиммунотерапии или иммунолучевой терапии [65]. Большинство проведенных работ представлено исследованиями I–II фазы, которые показывают удовлетворительную переносимость и биологические иммунные эффекты, однако минимальную противоопухолевую активность, особенно при метастатическом раке.

Более обнадеживающие результаты получены в адьювантном режиме при резектабельных стадиях болезни. Так, в наиболее крупном проспективном рандомизированном исследовании провели сравнение эффективности вакцинации аутологичными клетками РТК в комбинации с вакциной BCG против плацебо. Всего в исследование были включены 412 больных РТК с II–III стадиями заболевания. Однако значимого улучшения показателей ВВП и ОВ получено не было. В то же время среди пациентов, у которых была достигнута сенситизация (по данным кожного теста гиперчувствительности), отмечался выигрыш в выживаемости [66]. Аналогично в другом исследовании, включившем 254 больных РТК с II–III стадиями заболевания, улучшение выживаемости было отмечено только в группе с доказанной сенситизацией [67]. Метаанализ результатов 6 исследований ($n = 1375$) по применению аутологичных опухолевых вакцин в адьювантном режиме при РТК на всей группе пациентов показал при минимальных побочных явлениях улучшение ВВП, но не ОВ. Однако при отдельном анализе больных с III стадией болезни (2 исследования, $n = 167$) отмечено значимое улучшение показателей ОВ (отношение рисков 0,76; 95 % доверительный интервал 0,61–0,96) [68].

Истинную эффективность применения вакцин при метастатическом РТК оценить сложно, так как в большинстве своем эти работы проводились без рандомизации и включали небольшое число больных. Тем не менее анализ результатов 43 ($n = 656$) исследований показал, что объективный эффект был достигнут только в 1,68 % случаев, клиническое улучшение отмечено у 28,6 % больных при применении аутологичных

вакцин, 31,7 % — пептидных вакцин, 28,2 % — вакцин на основе вирусных векторов, 22,4 % — при применении вакцин на основе дендритных клеток [69].

Применение онколитических вирусов рассматривается в качестве еще одного иммунотерапевтического подхода. Данные модифицированные вирусные агенты селективно разрушают опухолевые клетки, а значит, приводят к высвобождению большого числа опухолевых антигенов и, как следствие, развитию иммунного ответа [70]. При сравнении с историческим контролем применение данного подхода (аутологичные опухолевые клетки, инфицированные вирусом болезни Ньюкасла) в небольшом исследовании II фазы 1996 г. привело к снижению риска прогрессирования на 26 %, однако ОВ больных не различалась [71].

В настоящее время проводятся 2 исследования среди больных РТК с мутацией в генах *RAS* по применению комбинаций FOLFIRI или FOLFOX с бевацизумабом и реолизиним, препаратом вируса, способного реплицироваться только в опухолевых клетках с активированным *RAS*-сигнальным путем. Исследования были инициированы в 2011 и 2012 гг. соответственно, но никаких данных по-прежнему не представлено [72, 73].

Эффективность вируса оспы канареек (ALVAC) — СЕА, сконструированного таким образом, что он способен экспрессировать РЭА и костимуляторную молекулу В7.1, в комбинации с химиотерапией была оценена у 118 больных злокачественными опухолями, положительными по РЭА. Лечение оказалось малотоксичным, а объективный эффект был зарегистрирован у 40 % пациентов, контроль болезни — у 80 % [74]. Применение и более сложных конструкций, например вирус-

ных вакцин, экспрессирующих костимуляторные молекулы (В7.1, LFA3, ICAM1, TRICOM) и РЭА или САР1 (СЕА-derived peptide-1) или его модифицированный дериват (САР1-D) и HLA-A(*)02.01-связывающие мотивы, хотя и приводило к некоторому снижению уровня РЭА в плазме крови, но не обладало противоопухолевым эффектом при РТК [75, 76].

Аналогично применение иммунотерапевтических агентов, основанных на связывании другого антигена — MUC-1, также оказалось неэффективным при РТК [77].

Таким образом, применение вакцин при метастатическом РТК в качестве самостоятельного метода лечения является неактуальным, тогда как в качестве профилактической терапии при отсутствии проявлений болезни после радикального хирургического лечения данный метод может рассматриваться для дальнейших исследований в определенных подгруппах пациентов.

Заключение

Достижения иммунотерапии в онкологии за последние несколько десятилетий впечатляют. Учитывая ограничения по объему для обзорных статей, мы не касались аспектов адоптивной иммунотерапии, методов воздействий на сигнальный путь JAK-STAT, перспективы применения генномодифицированных продуктов по типу CAR-T-терапии при солидных опухолях. Тем не менее еще 5 лет назад мы и не задумывались о написании статей по эффективному применению иммунотерапии при РТК. Таким образом, даже описанные исследования показывают перспективы применения иммунотерапевтических агентов при данном заболевании.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Galon J., Costes A., Sanchez-Cabo F. et al. Type, density and location of immune cells within human colorectal tumors predict clinical outcome. *Science* 2006;313(5795):1960–4. PMID: 17008531. DOI: 10.1126/science.1129139.
2. Mlecnik B., Tosolini M., Kirilovsky A. et al. Histopathologic-based prognostic factors of colorectal cancers are associated with the state of the local immune reaction. *J Clin Oncol* 2011;29(6):610–8. PMID: 21245428. DOI: 10.1200/JCO.2010.30.5425.
3. Pagys F., Kirilovsky A., Mlecnik B. et al. In situ cytotoxic and memory T-cells predict outcome in patients with early-stage colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2009;27(35):5944–51. PMID: 19858404. DOI: 10.1200/JCO.2008.19.6147.
4. Salama P., Phillips M., Grieu F. et al. Tumor-infiltrating FOXP3⁺ T-regulatory cells show strong prognostic significance in colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2009;27(2):186–92. PMID: 19064967. DOI: 10.1200/JCO.2008.18.7229.
5. Correale P., Rotundo M.S., Del Vecchio M.T. et al. Regulatory (FoxP3⁺) T-cell tumor infiltration is a favorable prognostic factor in advanced colon cancer patients undergoing chemo or chemoimmunotherapy. *J Immunother* 2010;33(4):435–41. PMID: 20386463. DOI: 10.1097/CJI.0b013e3181d32f01.
6. Frey D.M., Droezer R.A., Viehl C.T. et al. High frequency of tumor-infiltrating FOXP3⁺ regulatory T cells predicts improved survival in mismatch repair-proficient colorectal cancer patients. *Int J Cancer* 2010;126(11):2635–43. PMID: 19856313. DOI: 10.1002/ijc.24989.
7. Noshu K., Baba Y., Tanaka N. et al. Tumor-infiltrating T-cell subsets, molecular changes in colorectal cancer, and prognosis: cohort study and literature review. *J Pathol* 2010;222(4):350–66. PMID: 20927778. DOI: 10.1002/path.2774.
8. Sinicropo F.A., Rego R.L., Ansell S.M. et al. Intraepithelial effector(CD3⁺)/regulatory (FoxP3⁺) T-cell ratio predicts a clinical outcome of human colon carcinoma. *Gastroenterology* 2009;137(4):1270–9. PMID: 19577568. DOI: 10.1053/j.gastro.2009.06.053.
9. Ladoire S., Martin F., Ghiringhelli F. Prognostic role of FOXP3⁺ regulatory T-cells infiltrating human carcinomas: the paradox of colorectal cancer. *Cancer Immunol Immunother* 2011;60(7):909–18. PMID: 21644034. DOI: 10.1007/s00262-011-1046-y.
10. Camus M., Tosolini M., Mlecnik B. et al. Coordination of intratumoral immune

- reaction and human colorectal cancer recurrence. *Cancer Res* 2009;69(6):2685–93. PMID: 19258510. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-08-2654.
11. Boland C.R., Goel A. Microsatellite instability in colorectal cancer. *Gastroenterology* 2010;138(6):2073–87. PMID: 20420947. DOI: 10.1053/j.gastro.2009.12.064.
 12. Kim H., Jen J., Vogelstein B., Hamilton S.R. Clinical and pathological characteristics of sporadic colorectal carcinomas with DNA replication errors in microsatellite sequences. *Am J Pathol* 1994;145(1):148–56. PMID: 8030745. PMCID: PMC1887287.
 13. Dolcetti R., Viel A., Doglioni C. et al. High prevalence of activated intra-epithelial cytotoxic T lymphocytes and increased neoplastic cell apoptosis in colorectal carcinomas with microsatellite instability. *Am J Pathol* 1999;154(6):1805–13. PMID: 10362805. DOI: 10.1016/S0002-9440(10)65436-3.
 14. Smyrk T.C., Watson P., Kaul K., Lynch H.T. Tumor-infiltrating lymphocytes are a marker for microsatellite instability in colorectal carcinoma. *Cancer* 2001;91(12):2417–22.
 15. Giannakis M., Mu X.J., Shukla S.A. et al. Genomic correlates of immune-cell infiltrates in colorectal carcinoma. *Cell Rep* 2016;15(4):857–65. PMID: 2714984. DOI: 10.1016/j.celrep.2016.03.075.
 16. Gryfe R., Kim H., Hsieh E.T. et al. Tumor microsatellite instability and clinical outcome in young patients with colorectal cancer. *N Engl J Med* 2000;342(2):69–77. PMID: 10631274. DOI: 10.1056/NEJM200001133420201.
 17. Guidoboni M., Gafa R., Viel A. et al. Microsatellite instability and high content of activated cytotoxic lymphocytes identify colon cancer patients with a favorable prognosis. *Am J Pathol* 2001;159(1):297–304. PMID: 11438476. DOI: 10.1016/S0002-9440(10)61695-1.
 18. Michel S., Benner A., Tariverdian M. et al. High density of FOXP3-positive T-cells infiltrating colorectal cancers with microsatellite instability. *Br J Cancer* 2008;99(11):1867–73. PMID: 18985040. DOI: 10.1038/sj.bjc.6604756.
 19. De la Chapelle A., Hampel H. Clinical relevance of microsatellite instability in colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2010;28(20):3380–7. PMID: 20516444. DOI: 10.1200/JCO.2009.27.0652.
 20. Piton N., Borrini F., Bolognese A. et al. *KRAS* and *BRAF* mutation detection: is immunohistochemistry a possible alternative to molecular biology in colorectal cancer? *Gastroenterol Res Pract* 2015;2015:753903. PMID: 25983749. DOI: 10.1155/2015/753903.
 21. Dienstmann R., Vermeulen L., Guinney J. et al. Consensus molecular subtypes and the evolution of precision medicine in colorectal cancer. *Nat Rev Cancer* 2017;17(2):79–92. DOI: 10.1038/nrc.2016.126.
 22. Zinselmeyer B.H., Heydari S., Sacristan C. et al. PD-1 promotes immune exhaustion by inducing antiviral T-cell motility paralysis. *J Exp Med* 2013;210(4):757–74. DOI: 10.1084/jem.20121416.
 23. De Guillebon E., Roussille P., Frouin E., Tougeron D. Anti program death-1/anti program deathligand 1 in digestive cancers. *World J Gastrointest Oncol* 2015;7(8):95–101. DOI: 10.4251/wjgo.v7.i8.95.
 24. Llosa N.J., Cruise M., Tam A. et al. The vigorous immune microenvironment of microsatellite instable colon cancer is balanced by multiple counter-inhibitory checkpoints. *Cancer Discov* 2015;5(1):43–51. PMID: 25358689. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-14-0863.
 25. Fusi A., Festino L., Botti G. et al. PD-L1 expression as a potential predictive biomarker. *Lancet Oncol* 2015;16(13):1285–7. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00307-1.
 26. Wu X., Zhang H., Xing Q. et al. PD-1(+) CD8(+) T-cells are exhausted in tumours and functional in draining lymph nodes of colorectal cancer patients. *Br J Cancer* 2014;111(7):1391–9. DOI: 10.1038/bjc.2014.416.
 27. Gatalica Z., Snyder C.L., Yeatts K. et al. Programmed death 1(PD-1) lymphocytes and ligand (PD-L1) in colorectal cancer and their relationship to microsatellite instability status. *J Clin Oncol* 2014;32(Suppl 15):3625.
 28. Droeser R.A., Hirt C., Viehl C.T. et al. Clinical impact of programmed cell death ligand 1 expression in colorectal cancer. *Eur J Cancer* 2013;49(9):2233–42. DOI: 10.1016/j.ejca.2013.02.015.
 29. Fusi A., Festino L., Botti G. et al. PD-L1 expression as a potential predictive biomarker. *Lancet Oncol* 2015;16(13):1285–7. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00307-1.
 30. Iwai Y., Terawaki S., Honjo T. PD-1 blockade inhibits hematogenous spread of poorly immunogenic tumor cells by enhanced recruitment of effector T-cells. *Int Immunol* 2005;17(2):133–44. PMID: 15611321. DOI: 10.1093/intimm/dxh194.
 31. Duraiswamy J., Kaluzs K.M., Freeman G.J., Coukos G. Dual blockade of PD-1 and CTLA-4 combined with tumor vaccine effectively restores T-cell rejection function in tumors. *Cancer Res* 2013;73(12):3591–603. PMID: 23633484. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-12-4100.
 32. Topalian S.L., Hodi F.S., Brahmer J.R. et al. Safety, activity and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *N Engl J Med* 2012;366(26):2443–54. PMID: 22658127. DOI: 10.1056/NEJMoa1200690.
 33. Brahmer J.R., Tykodi S.S., Chow L.Q. M. et al. Safety and activity of anti-PD-L1 antibody in patients with advanced cancer. *N Engl J Med* 2012;366(26):2455–65. PMID: 22658128. DOI: 10.1056/NEJMoa1200694.
 34. Herbst R.S., Soria J.-C., Kowanetz M. et al. Predictive correlates of response to the anti-PD-L1 antibody MPDL3280A in cancer patients. *Nature* 2014;515(7528):563–7. PMID: 25428504. DOI: 10.1038/nature14011.
 35. Lipson E.J., Sharfman W.H., Drake C.G. et al. Durable cancer regression off-treatment and effective reinduction therapy with an anti-PD-1 antibody. *Clin Cancer Res* 2013;19(2):462–8. PMID: 23169436. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-12-2625.
 36. Федянин М.Ю., Трякин А.А., Тюляндин С.А. Роль микросателлитной нестабильности при раке толстой кишки. *Онкологическая колопроктология* 2012;(3):19–25. [Fedyanin M. Yu., Tryakin A.A., Tyulyandin S.A. The role of microsatellite instability in colon cancer. *Onkologicheskaya koloproktologiya = Colorectal Oncology* 2012;(3):19–25. (In Russ.)].
 37. Le D.T., Uram J.N., Wang H. et al. PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency. *N Engl J Med* 2015;372(26):2509–20. PMID: 26028255. DOI: 10.1056/NEJMoa1500596.
 38. Study of pembrolizumab (MK-3475) as monotherapy in participants with previously-treated locally advanced unresectable or metastatic colorectal cancer (MK-3475-164/KEYNOTE-164). Available at: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT02460198>.
 39. Study of pembrolizumab (MK-3475) vs. standard therapy in participants with microsatellite instability-high(MSI-H) or mismatch repair deficient(dMMR) sage IV colorectal carcinoma (MK-3475-177/KEYNOTE-177). Available at: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT02563002>.
 40. Evaluate the efficacy of MEDI4736 in immunological subsets of advanced colorectal cancer. Available at: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT02227667>.
 41. Larkin J., Hodi F.S., Wolchok J.D. Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma. *N Engl J Med* 2015;373(13):23–34. PMID: 26398076. DOI: 10.1056/NEJMc1509660.
 42. Overman S.K., McDermott R.S., Leach J. et al. A study of nivolumab and nivolumab plus ipilimumab in recurrent and

- metastatic colon cancer (CheckMate 142). *J Clin Oncol* 2016;34(Suppl): 3501.
43. Andre T., Lonardi S., Wong M. et al. Nivolumab + ipilimumab combination in patients with DNA mismatch repair-deficient/microsatellite instability-high (dMMR/MSI-H) metastatic colorectal cancer (mCRC): first report of the full cohort from CheckMate-142. *J Clin Oncol* 2018;36(Suppl 4S):553.
 44. Overman M.J., Bergamo F., McDermott R. S. et al. Nivolumab in patients with DNA mismatch repair-deficient/microsatellite instability-high (dMMR/MSI-H) metastatic colorectal cancer (mCRC): long-term survival according to prior line of treatment from CheckMate-142. *J Clin Oncol* 2018;36(Suppl 4S): 554.
 45. Woo S.-R., Turnis M.E., Goldberg M.V. et al. Immune inhibitory molecules LAG-3 and PD-1 synergistically regulate T-cell function to promote tumoral immune escape. *Cancer Res* 2012;72(4):917–27. PMID: 22186141. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-11-1620.
 46. An investigational immunotherapy study of nivolumab and nivolumab in combination with other anti-cancer drugs in colon cancer that has come back or has spread. Available at: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT02563002>.
 47. Soares K.C., Rucki A.A., Wu A.A. et al. PD-1/PD-L1 blockade together with vaccine therapy facilitates effector T-cell infiltration into pancreatic tumors. *J Immunother* 2015;(3891):1–11. PMID: 25415283. DOI: 10.1097/CJI.0000000000000062.
 48. Phase 2 study of GVAX (with CY) and pembrolizumab in MMR-p advanced colorectal cancer. Available at: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT02981524>.
 49. Voron T., Colussi O., Marcheteau E. et al. VEGF-A modulates expression of inhibitory checkpoints on CD8⁺ T-cells in tumors. *J Exp Med* 2015;212(2): 139–48. PMID: 25601652. DOI: 10.1084/jem.20140559
 50. Hochster H.S., Bendell J.C., Cleary J.M. et al. Efficacy and safety of atezolizumab (atezo) and bevacizumab (bev) in a phase Ib study of microsatellite instability (MSI) – high metastatic colorectal cancer (mCRC). *J Clin Oncol* 2017; 35(Suppl 4S): 673.
 51. Nowak A.K., Lake R.A., Marzo A.L. et al. Induction of tumor cell apoptosis *in vivo* increases tumor antigen cross-presentation, cross-priming rather than cross-tolerizing host tumor-specific CD8 T-cells. *J Immunol* 2003;170(10): 4905–13. PMID: 12734333
 52. Mundy-Bosse B.L., Lesinski G.B., Jaime-Ramirez A.C. et al. Myeloid-derived suppressor cell inhibition of the IFN response in tumor-bearing mice. *Cancer Res* 2011;71(15):5101–10. PMID: 21680779. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-10-2670.
 53. Vincent J., Mignot G., Chalmin F. et al. 5-Fluorouracil selectively kills tumor-associated myeloid-derived suppressor cells resulting in enhanced T-cell-dependent antitumor immunity. *Cancer Res* 2010;70(8):3052–61. PMID: 20388795. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-09-3690.
 54. Lesterhuis W.J., Punt C.J., Hato S.V. et al. Platinum-based drugs disrupt STAT6-mediated suppression of immune responses against cancer in humans and mice. *J Clin Invest* 2011;121(8):3100–8. PMID: 21765211. PMCID: PMC3148725 DOI: 10.1172/JCI43656.
 55. Bendell J.C., Powderly J.D., Lieu C.H. et al. Safety and efficacy of MPDL3280A (anti-PDL1) in combination with bevacizumab (bev) and/or FOLFOX in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC). *ASCO Meet Abstr* 2015;(33):704.
 56. Goldberg R.M., Sargent D.J., Morton R.F. et al. A randomized controlled trial of fluorouracil plus leucovorin, irinotecan and oxaliplatin combinations in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2004;22(1):23–30. PMID: 14665611. DOI: 10.1200/JCO.2004.09.046.
 57. Ebert P.J., Cheung J., Yang Y. et al. MAP kinase inhibition promotes T-cell and anti-tumor activity in combination with PD-L1 checkpoint blockade. *Immunity* 2016;44(3):609–21. PMID: 26944201. DOI: 10.1016/j.immuni.2016.01.024.
 58. Bendell J.C., Kim T.W., Goh B.C. et al. Clinical activity and safety of cobimetinib (cobi) and atezolizumab in colorectal cancer (CRC). *J Clin Oncol* 2016; 34(Suppl):3502.
 59. A study to investigate efficacy and safety of cobimetinib plus atezolizumab and atezolizumab monotherapy versus regorafenib in participants with metastatic colorectal adenocarcinoma (COTEO IMblaze370). Available at: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT02788279>.
 60. Study of binimetinib + nivolumab plus or minus ipilimumab in patients with previously treated microsatellite-stable (MSS) metastatic colorectal cancer with RAS mutation. Available at: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT03271047>.
 61. Postow M.A., Callahan M.K., Barker C.A. et al. Immunologic correlates of the abscopal effect in a patient with melanoma. *N Engl J Med* 2012;366(10):925–31. PMID: 22397654. DOI: 10.1056/NEJMoa1112824.
 62. Segal N.H., Kemeny N.E., Cercek A. et al. Non-randomized phase II study to assess the efficacy of pembrolizumab (Pem) plus radiotherapy (RT) or ablation in mismatch repair proficient (pMMR) metastatic colorectal cancer (mCRC) patients. *J Clin Oncol* 2016;34(Suppl): 3539.
 63. Study to nivolumab following preoperative chemoradiotherapy. Available at: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT02948348>.
 64. Taberero J., Melero I., Ros W. et al. Phase Ia and Ib studies of the novel carcinoembryonic antigen (CEA) T-cell bispecific (CEA CD3 TCB) antibody as a single agent and in combination with atezolizumab: preliminary efficacy and safety in patients with metastatic colorectal cancer (mCRC). *J Clin Oncol* 2017;35(Suppl): 3002.
 65. Correale P., Botta C., Ciliberto D. et al. Immunotherapy of colorectal cancer: new perspectives after a long path. *Immunotherapy* 2016;8(11):1281–92. PMID: 27993089. DOI: 10.2217/imt-2016-0089.
 66. Harris J.E., Ryan L., Hoover H.C.Jr. et al. Adjuvant active specific immunotherapy for stage II and III colon cancer with an autologous tumor cell vaccine: Eastern Cooperative Oncology Group Study E5283. *J Clin. Oncol* 2000;18(1):148–57. PMID: 10623705. DOI: 10.1200/JCO.2000.18.1.148.
 67. Hanna M.G. Jr., Hoover H.C. Jr., Vermorken J.B. et al. Adjuvant active specific immunotherapy of stage II and stage III colon cancer with an autologous tumor cell vaccine: first randomized phase III trials show promise. *Vaccine* 2001;19(17–19):2576–82. PMID: 11257395.
 68. Rao B., Han M., Wang L. et al. 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. PMID: 21272332. DOI: 10.1186/1479-5876-9-17.
 69. Pol J., Kroemer G., Galluzzi L. First oncolytic virus approved for melanoma immunotherapy. *Oncoimmunology* 2015;5(1):e1115641. PMID: 26942095. DOI: 10.1080/2162402X.2015.1115641.
 70. Ockert D., Schirmacher V., Beck N. et al. Newcastle disease virus-infected intact autologous tumor cell vaccine for adjuvant active specific immunotherapy of resected colorectal carcinoma. *Clin Cancer Res* 1996;2(1):21–8. PMID: 9816085.
 71. Kaufman H.L., Lenz H.J., Marshall J. et al. Combination chemotherapy and ALVAC-CEA/B7.1 vaccine in patients with metastatic colorectal cancer. *Clin Cancer Res* 2008;14(15):4843–9. PMID: 18676757. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-08-0276.
 72. Reolysin in combination with FOLFOX6 and bevacizumab or FOLFOX6 and

- bevacizumab alone in metastatic colorectal cancer. Available at: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01622543>.
73. Study of REOLYSIN® in combination with FOLFIRI and bevacizumab in FOLFIRI naive patients with *KRAS* mutant metastatic colorectal cancer. Available at: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01274624>.
74. Moingeon P. Recombinant cancer vaccines based on viral vectors. *Dev Biol (Basel)* 2004;116:117–22. PMID: 15603188.
75. Marshall J. Carcinoembryonic antigen-based vaccines. *Semin Oncol* 2003;30(3 Suppl 8):30–6. PMID: 12881810.
76. Correale P, Botta C., Ciliberto D. et al. Immunotherapy of colorectal cancer: new perspectives after a long path. *Immunotherapy* 2016;8(11):1281–92. PMID: 27993089. DOI: 10.2217/imt-2016-0089.
77. Xiang B., Snook A. E., Magee M. S., Waldman S. A. Colorectal cancer immunotherapy. *Disc Med* 2013;15(84):301–8. PMID: 23725603.

Вклад авторов

М.Ю. Федянин: концепция обзора, сбор и анализ данных литературы, написание статьи;

Х.Х.-М. Эльснукеева: сбор данных литературы;

А.А. Трякин, С.А. Тюляндин: научное редактирование рукописи.

Authors' contributions

M. Yu. Fedyanin: concept of review, collecting and analysis of literature data, article writing;

Kh. Kh.-M. El'snukaeva: collecting of literature data;

A. A. Tryakin, S. A. Tyulyandin: scientific editing of the article.

ORCID авторов

М.Ю. Федянин: <https://orcid.org/0000-0001-5615-7806>

А.А. Трякин: <https://orcid.org/0000-0003-2245-214X>

С.А. Тюляндин: <https://orcid.org/0000-0001-9807-2229>

ORCID of authors

M. Yu. Fedyanin: <https://orcid.org/0000-0001-5615-7806>

A. A. Tryakin: <https://orcid.org/0000-0003-2245-214X>

S. A. Tyulyandin: <https://orcid.org/0000-0001-9807-2229>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Статья поступила: 12.12.2017. **Принята к публикации:** 13.02.2018

Article received: 12.12.2017. **Accepted for publication:** 13.02.2018