©Коллектив авторов, 2020
УДК 616-006

Вопросы онкологии, 2020. Том 66, № 1

М.В. Киселевский[1], И.О. Чикилева[1], О.В. Жаркова[2], Н.В. Зиганшина[2], Л.И. Короленкова[1], С.М. Ситдикова[1]

Перспективы комбинированной терапии онкологических больных интерлейкином-2 и ингибиторами контрольных иммунных точек

[1]Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва,
[2]Камчатский краевой онкологический диспансер, г. Петропавловск-Камчатский

В обзоре обобщены результаты экспериментальных, доклинических и клинических исследований, посвященных изучению эффективности комбинации интерлейкина 2 и ингибиторов контрольных иммунных точек. Представлены данные о проводимых в настоящее время зарегистрированных клинических исследованиях комбинации ингибиторов иммунных контрольных точек и препаратов на основе интерлейкина 2 и/или активированных этим цитокином эффекторов противоопухолевого иммунитета. Накопленные к настоящему времени экспериментальные и предварительные клинические данные свидетельствуют о перспективности этой стратегии иммунотерапии онкологических больных.

Ключевые слова: иммунотерапия, интерлейкин-2, ингибиторы контрольных иммунных точек

Введение

Иммунотерапия является четвертым наиболее распространенным методом терапии опухолей, наряду с хирургическим вмешательством, лучевой- и химиотерапией. Европейская организация исследований и лечения рака (European Organization of Research and Treatment of Cancer) предложила следующую классификацию методов биологической терапии опухолей, включающую цитокинотерапию, терапию антителами, вакцинотерапию и генную терапию. Несмотря на объединение этих методов в одну группу, механизмы действия, клиническая эффективность и побочные эффекты указанных видов иммунотерапии различны, что свидетельствует о перспективности их комбинирования с целью повышения эффективности и снижению побочных эффектов.

Интерлейкин-2 и лимфокин-активированные киллеры

Терапия рекомбинантным интерлейкином-2 (ИЛ-2), фактором активации эффекторов противоопухолевого иммунитета Т-клеток и натуральных киллеров (НК)-клеток, была одной из первых попыток иммунотерапии онкологических больных [1]. ИЛ-2 участвует в иммунных реакциях, реакциях антител и иммунном надзоре опухолей [2]. Высокие дозы ИЛ-2 и других цитокинов стимулируют превращение лимфоцитов периферической крови в лимфокин-активированные киллеры (ЛАК), которые способны распознавать и лизировать опухолевые клетки [3]. Впоследствии ИЛ-2 также использовался в сочетании с адоптивной клеточной терапией на основе ЛАК. Комбинация значительно улучшила эффективность лечения [4, 5, 6]. Хотя регрессия опухоли при терапии ИЛ-2 и адоптивной клеточной терапии наблюдалась у небольшого процента пациентов, а при высокодозной (ВД) ИЛ-2 иммунотерапии отмечался высокий уровень токсичности, эти клинические исследования подтвердили концепцию, согласно которой стимулирование ответов Т-клеток и НК-клеток может давать эффективные и длительные ответы. Стимуляция через рецептор ИЛ-2 является мощным средством запуска пролиферации и активации иммунных клеток, в частности лимфоцитов, включая цитотоксические CD8+ Т-клетки [7]. ИЛ-15 представляет собой цитокин, который имеет много функций сходных с ИЛ-2, включая способность стимулировать противоопухолевый иммунитет. Интерес к ИЛ-15 как компоненту иммунотерапии связан с возможностью его использовать так же как ИЛ-2, в качестве инструмента для усиления противоопухолевого иммунного ответа. Однако, несмотря на многообещающие результаты доклинических исследований ИЛ-15, в клинических условиях эффект этого цитокина был ограниченным и сопровождался выраженными побочными эффектами [8]. Поэтому большинство клинических исследований в области цитокиновой терапии опухолей сосредоточилось на препаратах ИЛ-2. Так, недавние исследования сообщали об улучшении выживаемости пациентов со злокачественными новообразованиями, получавших ВД ИЛ-2 терапию, что

было обусловлено, в основном, стабилизацией заболевания. Ретроспективный анализ, который включал 314 случаев меланомы и 186 пациентов с раком почки, получавших лечение ИЛ-2 в период между 1997 и 2012 гг., показал объективную частоту ответа, равную 28% для меланомы и 24% у больных раком почки. В другом исследовании 88 пациентов с метастатическим раком почки получали ИЛ-2-иммунотерапию в период между 2004 и 2011 годами; наблюдаемое значение медианы общей выживаемости (mOS) составило 35,5 мес. по сравнению с историческим референсным диапазоном 16–20 месяцев [6]. В проспективном многоцентровом исследовании, проведенном Рабочей группой по цитокинам, исследователи сообщили об общей частоте ответа (ORR) 25% и mOS 42,8 мес. у 120 больных раком почки, получавших лечение в период с 2006 по 2009 гг. В рандомизированном клиническом исследовании, включавшем 109 больных раком почки, в качестве первой линии лечения была использована ВД ИЛ-2 терапия. У четырех пациентов (4,5%) был полный ответ, у 10 (11,4%) — частичный ответ, и у 28 (31,8%) была отмечена стабилизация заболевания. Медиана выживаемости без прогрессирования заболевания составила 35,5 мес. Расчетный двухлетний показатель стабилизации заболевания составил 60,6%. Включение ИЛ-2 в стратегию лечения больных раком почки увеличило выживаемость пациентов при хорошей переносимости терапии больными с почечной недостаточностью [9].

Таким образом, современный опыт применения ВД ИЛ-2-терапии свидетельствует об улучшении объективного эффекта и выживаемости у больных метастатической меланомой и раком почки по сравнению с историческим контролем [10, 11, 12]. ВД ИЛ-2 (альдеслейкин) терапия, одобренная FDA, обеспечивает длительный клинический эффект у ограниченного числа пациентов с меланомой и раком почки, предположительно, посредством экспансии CD8+ Т-клеток [13]. Однако терапия высокими дозами ИЛ-2 связана с повышенным риском серьезных нежелательных явлений [14]. Вместе с тем низкие дозы ИЛ-2 при локальных/локорегиональных введениях или после радикальных (условно-радикальных) операций в монорежиме или в сочетании с ЛАК продемонстрировали высокую эффективность при незначительных побочных эффектах. В частности, внутриполостное введение ИЛ-2 (Ронколейкин) в дозе 0,5-1,0 млн МЕ приводило не только к регрессии злокачественного выпота, но и к уменьшению опухолевых узлов [15, 16, 17]. Способность ИЛ-2 стимулировать различные клеточные популяции лимфоцитов является основной характеристикой его механизма действия в качестве иммунотерапевтического агента.

Многочисленные исследования показали, что ИЛ-2 иммунотерапия может давать объективный ответ приблизительно у 20% пациентов с солидными опухолями. Полные регрессии опухоли наблюдались у 7-10% пациентов и, как правило, были длительными. Несмотря на то, что чаще наблюдались (10-15%) частичные ответы, у большинства пациентов рецидив заболевания развивается в течение 2 лет.

Комбинация ингибиторов иммунных контрольных точек и цитокинов

Успехи применения моноклональных антител, нацеленных на блокаду молекул иммунных контрольных точек, произвели революцию в области иммуноонкологии не только благодаря их способности вызывать эффективную регрессию опухоли, но и долговременности позитивной реакции у пациентов [18]. В частности, блокада CTLA-4, PD-1 и PD-L1 продемонстрировала клиническую эффективность. При использовании ингибиторов иммунных контрольных точек в качестве противоопухолевых терапевтических агентов, направленных на антиген, ассоциированный с цитотоксическими лимфоцитами-4 (CTLA-4), или рецептор запрограммированной гибели лимфоцитов-1 (PD-1), или его лиганд (PDL1) было выявлено частое возникновение широкого спектра иммуноопосредованных побочных эффектов, которые ограничивают возможность эскалации дозы. Комбинация ингибиторов иммунных контрольных точек — анти-CTLA-4 плюс анти-PD-1 продемонстрировала более высокую частоту ответа по сравнению с одним агентом анти-CTLA-4, но при этом увеличилась частота негативных побочных эффектов 3-4 степени. Поэтому в настоящее время большое внимание уделяется увеличению эффективности ингибиторов контрольных иммунных точек и рассматриваются возможности их комбинации с другими видами иммунотерапии [19].

Молекула PD-1 и ее лиганды (PD-L1 и PD-L2 — негативные регуляторные члены семейства B7), играют важную роль в периферической толерантности. Предыдущие исследования показали, что PD-1 активируется на Т-клетках после активации через Т-клеточный рецептор; однако мало что известно о PD-1 при антигеннезависимой, индуцированной цитокинами активации Т-клеток. При лечении онкологических больных отмеченными препаратами небольшое количество опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов (TIL), а также низкий уровень экспрессии целевых лигандов для моноклональных антител до введения ингибиторов иммунных контрольных

точек рассматривается как предиктор плохого ответа [20]. Поэтому, для повышения эффективности ингибиторов иммунных контрольных точек, представляется целесообразным дополнить иммунотерапию биорегуляторами, усиливающими пролиферацию лимфоцитов и экспрессию целевых лигандов. Ранее в экспериментах in vitro было обнаружено, что цитокины, имеющие в составе рецепторов общую γ-цепь ИЛ-2, ИЛ-7, ИЛ-15 и ИЛ-21, существенные для экспансии и жизнеспособности Т-клеток, стимулируют экспрессию ингибиторного рецептора PD-1, а также (за исключением ИЛ-21) его лиганда PD-L1 на Т-клетках. Этот эффект был наиболее заметен на Т-клетках памяти. Кроме того, эти цитокины косвенно индуцировали экспрессию PD-L1 и PD-L2 на моноцитах/макрофагах. Эти наблюдения были подтверждены на мононуклеарных лейкоцитах ВИЧ-инфицированных лиц, получающих иммунотерапию ИЛ-2. Важно отметить, что, несмотря на индукцию PD-1 на поверхности Т-клеток под воздействием цитокинов, их активация, пролиферация и выживаемость не менялись в ответ на повторное воздействие интерлейкинов. Эти данные позволяют предположить, что цитокин-индуцированный PD-1 не влияет на экспансию и жизнеспособность периферических Т-клеток, при воздействии на них цитокинов.

Доклинические модели продемонстрировали усиление противоопухолевых ответов путем сочетания ИЛ-15 с антителами, ингибиторами иммунных контрольных точек, нацеленными на мышиный PD-L1 [21, 22]. На модели рака молочной железы мышей EMT-6 комбинированная терапия ингибиторами контрольных точек иммунитета и цитокинов усиливала противоопухолевую эффективность по сравнению с любой монотерапией, индуцировала образование опухолеспецифической иммунной памяти и увеличивала пролиферацию Т-клеток и НК-клеток. Недавно клиническое исследование I фазы показало, что введение суперагониста ИЛ -15 ALT-803 в сочетании с ниволумабом является безопасным и хорошо переносимым [23].

Что касается других иммуномодуляторов, то в доклинических и клинических (NCT02994953) исследованиях изучается комбинированная терапия NHS-IL12 (рекомбинантный белок, состоящий из человеческого моноклонального антитела IgG1 NHS76 и человеческого ИЛ-12) и авелумабом при различных злокачественных новообразованиях [24]. Кроме того, в клиническом исследовании фазы Ib/II (NCT02554812), в которое входит группа пациентов с трижды негативным раком молочной железы (TNBC), в настоящее время проводится тестирование комбинации авелумаба с другими видами иммунотерапии. Полученные результаты in vitro позволяют предположить, что авелумаб-опосредованная антителозависимая цитотоксичность может рассматриваться в качестве одного из возможных механизмов элиминации опухолевых клеток у пациентов с TNBC. При таком подходе Avelumab может одновременно действовать не только в качестве ингибитора контрольных точек иммунитета, но и агента, индуцирующего антителозависимую цитотоксическую активность эффекторов противоопухолевого иммунитета. Эти данные позволяют считать, что комбинация авелумаба с иммуномодуляторами, такими как ИЛ-15 или ИЛ-2, может быть использована для повышения терапевтической эффективности авелумаба при TNBC [25].

Таким образом, активация цитокинами Т-клеток и НК-клеток может обладать синергизмом с эффектом ингибиторов контрольных точек иммунитета. Накопленные данные, свидетельствуют о том, что, индукция PD-1 посредством ИЛ-2, ИЛ-7 и ИЛ-15, не приводит ингибированию жизнеспособности и пролиферации лимфоцитов, хотя может ограничивать определенные эффекторные функции Т-клеток и, таким образом, препятствовать иммуноопосредованному повреждению нормальных тканей [25]. Цитокины ИЛ-2, ИЛ-7, ИЛ-15 и ИЛ-21 непосредственно индуцируют экспрессию PD-1 в наивных Т-клетках здоровых доноров in vitro и ВИЧ-инфицированных субъектов, получавших иммунотерапию ИЛ-2 in vivo. Хотя список цитокинов, проверенных в настоящем исследовании на способность модулировать PD-1, не был исчерпывающим, способность индуцировать экспрессию PD-1 на Т-клетках была ограничена определенными цитокинами (ИЛ-2, ИЛ-7, ИЛ-15 и ИЛ-21). Эти цитокины играют роль в стимулировании роста, выживания или функционирования Т-клеток. Таким образом, это исследование представляет доказательства того, что ИЛ-2, ИЛ-7, ИЛ-15 и ИЛ-21, играют важную роль в активации и/или экспансии периферических Т-клеток, одновременно повышая экспрессию как PD-1, так и его лигандов in vitro и in vivo. Следует отметить, что экспрессия PD-1 под влиянием цитокинов, по-видимому, не оказывает негативного влияния на способность Т-клеток пролиферировать и функционировать в ответ на дальнейшее воздействие цитокинов, но делает их восприимчивыми к лиганду PD-1 [26].

Присутствие блокирующих антител к PD-1, либо к CTLA-4 при активации иммунных клеток in vitro не только блокирует собственный рецептор-мишень, но и перекрестно понижает долю клеток, несущих другой ингибиторный рецептор [27]. Таким образом, по всей видимости, введение антител либо к PD-1, либо к CTLA-4

может в определенных условиях подавлять оба негативных сигнальных каскада одновременно. Причем, ответ на разные типы блокирующих антител варьирует у разных доноров. Эти данные могут служить теоретической основой для отработки эффективных комбинаций активаторов лимфоцитов и ингибиторов иммунных контрольных точек для адоптивной терапии опухолей, а также служить факторами прогноза возможного ответа на антитела к CTLA-4 и к PD-1 для подбора персонализированного метода иммунотерапии.

Prieto et al. в рамках клинического исследования II фазы оценили эффективность комбинации анти-CTLA-4 (ипилимумаб) и высокой дозы ИЛ-2 у пациентов с прогрессирующей меланомой. При долгосрочном наблюдении за этими пациентами было продемонстрировано, что комбинация анти-CTLA-4 с ИЛ-2 приводила к удвоению частоты полного ответа по сравнению с эффектом монотерапии анти-CTLA-4 (17% против 6%). Кроме того, медиана выживаемости для 3-х схем была наибольшей у тех пациентов, кто получал анти-CTLA-4 с ИЛ-2 (16 мес. против 13 мес.), а 5-летняя выживаемость составила 25% в группе с анти-CTLA-4 и ИЛ-2. Значительный интерес представляло снижение частоты случаев побочных эффектов 3-4 степени у пациентов, получавших анти-CTLA-4 в комбинации с ИЛ-2, по сравнению с пациентами в двух протоколах, получавших анти-CTLA-4 (17% против 29%). Авторы постулируют, что связанная с ИЛ-2 индукция регуляторных Т-клеток в дополнение к цитотоксическим Т-клеткам может снижать активность аутореактивных Т-клеток, что может уменьшать выраженность иммуноопосредованных нежелательных явлений. Наиболее интересным является долгосрочный эффект комбинации ИЛ-2 + ипилимумаб. Авторы утверждали, что сочетание анти-CTLA4 с ИЛ-2 по своей эффективности не уступает комбинации анти-CTLA4/анти-PD1 и имеет более благоприятный профиль нежелательных эффектов. Серьезные иммуноопосредованные реакции анти-CTLA-4 и ИЛ-2 не имеют аддитивного характера, а, напротив, могут быть меньшими при данной комбинации [28]. Недавний обзор, посвященный новым иммунотерапевтическим препаратам «Аутоиммунные явления — «ахиллесова пята» иммунотерапии», постулирует, что различные комбинации ингибиторов контрольных точек позволят снизить спектр токсичности, увеличить длительность ответа и выживаемость онкологических больных [29]. В развитие данной стратегии был создан препарат — новый пегилированный ИЛ-2 (NKTR-214). Его клиническая эффективность была незначительной, но с благоприятным профилем токсичности и фармакодинамическими эффектами, которые предсказывают целесообразность его сочетания с ингибиторами иммунных контрольных точек.

Заключение

О перспективности различных комбинаций ИЛ-2 и ингибиторов контрольных точек свидетельствует значительное количество зарегистрированных клинических испытаний, результаты которых могут быть оценены в ближайшее время (табл. 1). Накопленные к настоящему времени

Таблица 1. Клинические протоколы исследования комбинации ингибиторов иммунных контрольных точек и ИЛ-2

№№ исследования	Название	Фаза
UCDCC #269	Пилотное исследование внутриопухолевого ИЛ-2 и радиотерапии у пациентов с немелкоклеточным раком легких (НМРЛ).	Экспериментальная фаза оценки безопасности и токсичности
NCT 02989714	Фаза Ib/II испытаний комбинации ингибитора контрольной точки PD-1, ниволумаба и ИЛ-2 при метастатическом светлоклеточном раке почки	Ib/II
NCT 03215810	Ниволумаб и TIL/ИЛ-2 при прогрессирующем НМРЛ	I/II
NCT 03526185	Пилотное исследование с использованием краткосрочных культивируемых противоопухолевых аутологичных лимфоцитов	I/II
NCT 02796352	Фаза II исследования высокой дозы (болюсного) введения ИЛ-2 у пациентов с неоперабельной меланомой стадии III или стадии IV, после неэффективной терапии антагонистами PD1: исследование эффективности и биомаркеров.	II
NCT 03991130	ВД ИЛ-2 терапия в сочетании с анти-PD-1 при метастатической меланоме и раке почки	II
NCT 0296407	ИЛ-2 и пембролизумаб при метастатическом раке почки	I/II
NCT 03111901	Низкие дозы ИЛ-2 и пембролизумаб при меланоме и раке почки	I/II
NCT 03260504	Алдеслейкин (ИЛ-2) и пембролизумаб у пациентов с прогрессирующим или метастатическим раком почки	I
NCT 03474497	ИЛ-2, лучевая терапия и пембролизумаб у пациентов, невосприимчивых к блокаде контрольных точек	I/II
NCT 03476174	Антитела к PD-1 с ВД ИЛ-2 при метастатической меланоме	II

данные позволяют заключить, что преимущества комбинации ИЛ-2 и ингибиторов контрольных точек заключаются в следующем: а) короткий курс терапии, б) большой опыт применения ИЛ-2, в) снижение побочных эффектов, д) документированная длительная безрецидивная выживаемость [30, 31, 32, 33].

Следовательно, комбинирование применения ингибиторов иммунных контрольных точек и ИЛ-2 может не только улучшить селективную цитотоксическую активность Т-клеток за счёт повышения экспрессии целевых лигандов к моноклональным антетелам-блокаторам контрольных иммунных точек и, соответственно нивелирования супрессорных влияний на цитотоксические лимфоциты, но, также, одновременно повысить активность эффекторов врожденного иммунитета, в частности, за счет активации и пролиферации НК под воздействием ИЛ-2. Кроме того, повышение уровня Т-регуляторных клеток под воздействием ИЛ-2, как показано в клинических испытаниях, может способствовать снижению выраженности иммуноопосредованных побочных эффектов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Yang J.C., Sherry R.M., Steinberg S.M., et al. Randomized study of high-dose and low-dose interleukin-2 in patients with metastatic renal cancer. J Clin Oncol. 2003;21:3127–3132. DOI: 10.1200/JCO.2003.02.122.
2. Motohashi S., Nagato K., Kunii N., et al. A phase I-II study of alpha-galactosylceramide-pulsed IL-2/GM-CSF-cultured peripheral blood mononuclear cells in patients with advanced and recurrent non-small cell lung cancer. J Immunother. 2009;182:2492-2501. doi: https://doi.org/10.4049/jimmunol.0800126.
3. Zhao B., Zhang W., Yu D., Xu J., Wei Y. Adoptive immunotherapy shows encouraging benefit on non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. Oncotarget. 2017;8(68):113105-113119. doi: 10.18632/oncotarget.19373.
4. Dudley M.E., Yang J.C., Sherry R., et al. Adoptive cell therapy for patients with metastatic melanoma: evaluation of intensive myeloablative chemoradiation preparative regimens. J Clin Oncol. 2008;26:5233–5239. doi: 10.1200/JCO.2008.16.5449.
5. Нуриев Р.И., Караулов А.В., Киселевский М.В. Новые стратегии лечения пациентов с онкологическими заболеваниями: иммунотерапевтический подход. Иммунология. 2017. Т. 38. № 1. С. 39-48.
6. Шубина И.Ж., Бгюменберг А.Г., Волков С.М., Демидов Л.В., Киселевский М.В. Адоптивная иммунотерапия злокачественных новообразований. Вестник Российской академии медицинских наук. 2007. № 11. С. 9-15.
7. André F., Zielinski C.C. Optimal strategies for the treatment of metastatic triple-negative breast cancer with currently approved agents. Ann Oncol. (2012) 23:vi46–51. 10.1093/annonc/mds195.
8. Robinson T.O., Schluns K.S. The potential and promise of IL-15 in immuno-oncogenic therapies. Immunol Lett. 2017;190:159-168. doi: 10.1016/j.imlet.2017.08.010.
9. Hanzly M., Aboumohamed A., Yarlagadda N., et al. High-dose interleukin-2 therapy for metastatic renal cell carcinoma: a contemporary experience. Urology. 2014;83(5):1129–1134. doi: 10.1016/j.urology.2014.02.005.
10. Payne R., Glenn L., Hoen H., Richards B, Smith J.W., 2nd, Lufkin R, Crocenzi TS, Urba WJ, Curti BD. Durable responses and reversible toxicity of high-dose interleukin-2 treatment of melanoma and renal cancer in a Community Hospital Biotherapy Program. J Immunother Cancer. 2014;2:2–13. doi: 10.1186/2051-1426-2-13.
11. Alva A., Daniels G.A., Wong M.K.K., Kaufman H.L. et al. Contemporary experience with high-dose interleukin-2 therapy and impact on survival in patients with metastatic melanoma and metastatic renal cell carcinoma. Cancer Immunol Immunother. 2016; 65(12): 1533–1544. 2016 Oct 6. doi: 10.1007/s00262-016-1910-x.
12. Hanzly M., Aboumohamed A., Yarlagadda N., et al. High-dose interleukin-2 therapy for metastatic renal cell carcinoma: a contemporary experience. Urology. 2014;83:1129–1134. doi: 10.1016/j.urology.2014.02.005.
13. McDermott D.F., Cheng S.C., Signoretti S., et al. The High-Dose Aldesleukin “Select” Trial: A Trial to Prospectively Validate Predictive Models of Response Treatment in Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma. Clin Cancer Res. 2015 Feb 1;21(3):561-8. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-14-152.
14. Smid M., Hoes M., Sieuwerts A.M., Sleijfer S., Zhang Y., Wang Y., et al. Patterns and incidence of chromosomal instability and their prognostic relevance in breast cancer subtypes. Breast Cancer Res Treat. (2011) 128:23–30. doi: 10.1007/s10549-010-1026-5.
15. Blymenberg A.G., Kiselevski M.V., Gorbunova V.A., Volkov S.V., Kadagidze Z.G. Immunotherapy IL-2. Int. J. Gynecol. Cancer. 2002. 12. № 5. C. 70.
16. Титов К.С., Демидов Л.В., Киселевский М.В., Шубина И.Ж., Михайлова И.Н., Родионова Л.М., Тополь К.Ю., Синельников И.Е., Грицай А.Н. Внутриплевральная иммунотерапия интерлейкином-2 больных с метастатическим плевритом. Российский онкологический журнал. 2010. № 4. С. 20-22.
17. Kimura H., Yamaguchi Y.A phase III randomized study of interleukin-2 lymphokine-activated killer cell immunotherapy combined with chemotherapy or radiotherapy after curative or noncurative resection of primary lung carcinoma.Cancer. 1997;80(1):42-49. PMID:9210707.
18. Hodi F.S., O’Day S.J., McDermott D.F., et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. N Engl J Med. 2010;363:711–723, Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, et al. Safety activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. N Engl J Med. 2012;366:2443–2454. doi: 10.1056/NEJMoa1200690.
19. Curti B., Daniels G.A., McDermott D.F., Clark J.I., Kaufman H.L., Logan T.F. Improved survival and tumor control with Interleukin-2 is associated with the development of immune-related adverse events: data from the PROCLAIMSM registry. J Immunother Cancer. 2017;5(1):102. doi: 10.1186/s40425-017-0307-5
20. Bauer K.R., Brown M., Cress R.D., Parise C.A., Caggiano V. Descriptive analysis of estrogen receptor (ER)-negative, progesterone receptor (PR)-negative, and HER2-negative invasive breast cancer, the so-called triple-negative

phenotype. Cancer (2007) 109:1721–8. doi: 10.1002/cncr.22618

21. Pillet A-H., Bugault F., Thèze J., Chakrabarti L.A., Rose T. A Programmed Switch from IL-15- to IL-2-dependent activation in human NK cells. J Immunol. (2009) 182:6267–77.doi: 10.4049/jimmunol.0801933.
22. Robinson T.O., Schluns K.S. The potential and promise of IL-15 in immuno-oncogenic therapies. Immunol Lett. (2017) 190:159–68. doi: 10.1016/j.imlet.2017.08.010.
23. Wrangle J.M., Velcheti V., Patel M.R., Garrett-Mayer E., Hill E.G., Ravenel J.G., et al. ALT-803, an IL-15 superagonist, in combination with nivolumab in patients with metastatic non-small cell lung cancer: a non-randomised, open-label, phase 1b trial. Lancet Oncol. (2018) 19:694–704. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30148-7.
24. Xu C., Zhang Y., Alexander Rolfe P., Hernández V.M., Guzman W., Kradjian G., et al. Combination therapy with NHS-muIL12 and avelumab (anti-PD-L1) enhances antitumor efficacy in preclinical cancer models. Clin Cancer Res. (2017) 23:5869–80. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-17-0483.
25. Juliá E.P., Amante A., Pampena M.B., Mordoh J., Levy E.M. Avelumab, an IgG1 anti-PD-L1 Immune Checkpoint Inhibitor, Triggers NK Cell-Mediated Cytotoxicity and Cytokine Production Against Triple Negative Breast Cancer Cells Front Immunol. 2018; 9: 2140.doi: 10.3389/fimmu.2018.02140.
26. Kinter A.L., Godbout E.J., McNally J.P., Sereti I., Roby G.A., O'Shea M.A., Fauci A.S. The common gamma-chain cytokines IL-2, IL-7, IL-15, and IL-21 induce the expression of programmed death-1 and its ligands. J Immunol. 2008;181(10):6738-46. doi: https://doi.org/10.4049/jimmunol.181.10.6738.
27. Чикилева И.О., Шубина И.Ж., Самойленко И.В., Караулов А.В., Киселевский М.В. Влияние антител к CTLA-4 и PD-1 на содержание их рецепторов мишеней. Медицинская иммунология, 2019, Т. 21, № 1, стр. 59-68.
28. Prieto P.A., Yang J.C., Sherry R.M., Hughes M.S., Kammula U.S., White D.E., Levy C.L., Rosenberg S.A., Phan G.Q. CTLA-4 blockade with ipilimumab: long-term follow-up of 177 patients with metastatic melanoma. Clin Cancer Res. 2012;18:2039–2047. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-11-1823.
29. June C.H., Warshauer J.T., Bluestone J.A. Autoimmunity the Achilles'heel of cancer immunotherapy. Nat Med. 2017;23:540–547. doi: 10.1038/nm.4321.
30. Yang J.D., Sherry R.M., Steinberg S.M., Topalian S.L., Schwartzentruber D.J., Hwu P., et al. Randomized study of high-dose and low-dose interleukin-2 in patients with metastatic renal cancer. J Clin Oncol. 2003;21:3127–3132. doi: 10.1200/JCO.2003.02.122.
31. Klapper J.A., Downey S.G., Smith F.O., Yang J.C., Hughes M.S., Kammula U.S., Sherry R.M., Royal R.E., Steinberg S.M., Rosenberg S. High-dose interleukin-2 for the treatment of metastatic renal cell carcinoma: a retrospective analysis of response and survival in patients treated in the surgery branch at the National Cancer Institute between 1986 and 2006. Cancer. 2008;113:293–301. doi: 10.1002/cncr.23552.
32. Chow S., Galvis V., Pillai M., Leach R., Keene E., Spencer-Shaw A., Shablak A., Shanks J., Liptrot T., Thistlethwaite .F, Hawkins R.E.. High-dose interleukin-2 — a 10-year single-site experience in the treatment of metastatic renal cell carcinoma: careful selection of patients gives an excellent outcome. J Immunother of. Cancer. 2016;4:67. doi:10.1186/s40425-016-0174-5.
33. Alva A., Daniels G.A., Wong M.K.K., Kaufman H.L., Morse M.A., McDermott D.F., et al. Contemporary experience with high-dose interleukin-2 therapy and impact on survival in patients with metastatic melanoma and metastatic renal cell carcinoma. Cancer Immunol Immunother. 2016;65:1533–1544. doi: 10.1007/s00262-016-1910-x.

Поступила в редакцию 02.10.2019 г.

M.V. Kiselevskii[1], I.O. Chikileva[1], O.V. Zharkova[2], N.V. Ziganshina[2], L.I. Korolenkova[1], S.M. Sitdikova[1]

Prospects of combining interleukin-2 with immune checkpoint inhibitors for cancer therapy

[1]N.N.Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow,
[2]Kamchatka Regional Oncology Center, Petropavlovsk-Kamchatskii

The review summarizes results of pre-clinical and clinical investigations of combination therapies with interleukin-2 and immune checkpoint inhibitors. It presents data of the current registered clinical trials of immune checkpoint combinations either with interleukin-2 or the cytokine-activated lymphocytes. The up-to-date experimental and preliminary clinical data evidence that such an immune therapy strategy is highly promising for cancer treatment.

Key words: immunotherapy, interleukin-2, immune checkpoint inhibitors, review