

*М.В. Киселевский¹, И.О. Чикилева¹, О.В. Жаркова², Н.В. Зиганишина²,
Л.И. Короленкова¹, С.М. Ситдикова¹*

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

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва,
²Камчатский 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 про-

тивоопухолевого 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/локально-региональных введениях или после радикальных (условно-радикальных) операций в монорежиме или в сочетании с ЛАК продемонстрировали высокую эффективность при незначительных побочных эффектах. В частности, внутривенное 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 мышинный PD-L1 [21, 22]. На модели рака молочной железы мышей ЕМТ-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 авелумаба 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 иммуноте-

рапии. 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 к 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 мелкоклеточным 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 аутологических 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 антителам-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

- 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.
- 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>.
- 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.
- 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.
- 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.
- Шубина И.Ж., Бюменберг 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Blymenberg A.G., Kiselevskiy M.V., Gorbunova V.A., Volkov S.V., Kadagidze Z.G. Immunotherapy IL-2. *Int. J. Gynecol. Cancer.* 2002. 12. № 5. С. 70.
- 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. Внутривенная иммунотерапия интерлейкином-2 больных с метастатическим плевритом. *Российский онкологический журнал.* 2010. № 4. С. 20-22.
- 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.
- 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.
- 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
- 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 NHP-12 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. Kiselevskii¹, I.O. Chikileva¹, O.V. Zharkova²,
N.V. Ziganshina², L.I. Korolenkova¹, S.M. Sitdikova¹*

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

¹N.N.Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow,
²Kamchatka 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