

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-191-7-81-89>



Горизонты развития иммунотерапии злокачественных новообразований печени

Мухин В. Е.¹, Константинова Ю. С.¹, Гимадиев Р. Р.², Мазурчик Н. В.²

¹ ФГБУ «ЦСП» ФМБА России, 119435, Москва, Россия

² ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», 117198, Москва, Россия

Для цитирования: Мухин В. Е., Константинова Ю. С., Гимадиев Р. Р., Мазурчик Н. В. Горизонты развития иммунотерапии злокачественных новообразований печени. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021;191(7): 81–89. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-191-7-81-89

Мухин Владимир Евгеньевич, ведущий аналитик отдела анализа и прогнозирования медико-биологических рисков здоровью

Константинова Юлия Сергеевна, к.м.н., аналитик отдела анализа и прогнозирования медико-биологических рисков здоровью

Гимадиев Ринат Рашитович, ассистент кафедры госпитальной терапии с курсами гематологии, эндокринологии и клинической лабораторной диагностики

Мазурчик Наталья Владимировна, к.м.н., руководитель Центра изучения печени КДЦ

✉ Для переписки:

Мухин Владимир Евгеньевич

VMukhin@cspmtz.ru

Резюме

Первичные опухоли печени являются одним из наиболее распространенных типов злокачественных новообразований. Хирургическая резекция по-прежнему остается наиболее эффективным методом лечения на ранних стадиях заболевания, однако в большинстве случаев ранняя диагностика затруднена. Кроме того, даже если лечение проведено по радикальной программе, риск рецидива остается крайне высоким. В связи с этим не прекращается поиск новых стратегий терапии злокачественных новообразований печени, отличных от традиционных методов лечения. Одним из таких перспективных подходов является иммунотерапия. Данный обзор посвящен современным представлениям о механизмах действия и имеющимся клиническим опытам применения иммунотерапевтических подходов в лечении злокачественных новообразований печени. Комбинирование различных видов иммунотерапии или сочетание иммунотерапии с традиционными терапевтическими подходами может обеспечить синергетический эффект и способствовать развитию персонализированной медицины.

Ключевые слова: Иммунотерапия, гепатоцеллюлярная карцинома, злокачественные новообразования печени, опухолевое микроокружение

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-191-7-...-...>

Horizons of development of immunotherapy for malignant liver tumors

V.E. Mukhin¹, Yu.S. Konstantinova¹, R.R. Gimadiev², N.V. Mazurchik²

¹ Federal State Budgetary Institution "Centre for Strategic Planning and Management of Biomedical Health Risks" of the Federal Medical Biological Agency, 119435, Moscow, Russia

² Federal State Autonomous Educational Institution for Higher Education "Peoples' Friendship University of Russia", 117198, Moscow, Russia

For citation: Mukhin V.E., Konstantinova Yu.S., Gimadiev R.R., Mazurchik N.V. Horizons of development of immunotherapy for malignant liver tumors. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021;191(7): ...-... (In Russ.). DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-191-7-...-...

✉ Corresponding author:

Vladimir E. Mukhin

VMukhin@cspmrz.ru

Vladimir E. Mukhin, Analyst of the Department of Analysis and Forecasting of Medical and Biological Health Risks;

ORCID: 0000-0001-8973-7890

Yulia S. Konstantinova, Cand. of Med. Sci., Analyst of the Department of Analysis and Forecasting of Medical and Biological Health Risks; ORCID: 0000-0002-0422-2060

Rinat R. Gimadiev, assistant of the Department of Hospital Therapy with courses of endocrinology, hematology and clinical laboratory diagnostics; ORCID: 0000-0002-9567-3317

Natalia V. Mazurchik, Cand. of Med. Sci., Head of the Liver Research Center; ORCID: 0000-0002-2524-9203

Summary

Primary liver tumors are one of the most common types of malignant neoplasms. Surgical excision is still the most effective treatment in the early stages of the disease, however in most cases early diagnosis is difficult. Moreover, even if the treatment is carried out according to a radical program, the risk of relapse remains extremely high. In this regard, the search for new strategies for the treatment of liver malignancies that differ from traditional methods of treatment is not terminated. One of such promising approaches is immunotherapy. The present review is devoted to the current understanding of the mechanisms of action and the available clinical experience in the use of immunotherapy approaches in the treatment of liver malignancies. Combining different types of immunotherapy or combining immunotherapy with traditional therapeutic approaches can facilitate a synergistic effect and contribute to the development of personalized medicine.

Keywords: Immunotherapy, hepatocellular carcinoma, liver cancer, tumor microenvironment

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest.

Введение

Первичные опухоли печени и внутрипеченочных желчных протоков являются одним из наиболее распространенных типов злокачественных новообразований, характеризующихся постоянно растущим уровнем смертности, поздней диагностикой и агрессивным течением, что обуславливает крайне неблагоприятный прогноз [1]. Данная группа заболеваний включает гепатоцеллюлярную карциному (ГЦК), внутрипеченочную и внепеченочную холангиокарциному, рак желчного пузыря. Гепатоцеллюлярная карцинома является злокачественной эпителиальной опухолью, возникающей из гепатоцитов, и на её долю приходится 70–85% случаев всех первичных опухолей печени. Развитие ГЦК ассоциируется с циррозом печени, вызванным вирусными гепатитами В и С, хроническим злоупотреблением алкоголем [1]. Метаболические нарушения, такие как диабет, ожирение и неалкогольная жировая болезнь печени, также являются факторами риска для развития ГЦК [2]. Во всем мире ежегодно от ГЦК умирает более 700 тысяч человек [3].

Лечение ГЦК включает радиочастотную абляцию, трансартериальную химиоэмболизацию печени, химиотерапию, а также гемигепатэктомию. Однако эти методы лечения не эффективны для прогрессирующих форм ГЦК. В связи с отсутствием клинических симптомов на ранних стадиях заболевания у 60% пациентов ГЦК диагностируется поздно, нередко – на фоне регионарного метастазирования, когда проведение радикальной резекции печени не представляется возможным. Единственным возможным радикальным методом лечения в подобной ситуации является ортотопическая трансплантация печени. Без хирургического лечения прогноз жизни у таких пациентов неутешительный: медиана выживаемости составляет 30–40 недель, с 5-летней выживаемостью менее 3% [4]. Разработка препаратов для лечения гепатоцеллюлярной карциномы за последние десятилетия характеризовалась множеством неудач: несмотря на многообещающие данные предварительных исследований, почти все клинические испытания фазы III не завершились успехом.

Кроме того, даже если лечение проведено по радикальной программе, риск рецидива остается крайне высоким [1]. В связи с этим, не прекращается поиск новых стратегий терапии злокачественных новообразований печени, отличных от традиционных методов лечения. Одним из таких

перспективных подходов является иммунотерапия. Данный обзор посвящен современным представлениям о механизмах действия и имеющемуся клиническом опыте применения иммунотерапевтических подходов в лечении ГЦК и других злокачественных новообразований печени.

Иммунологическое микроокружение: ключ к эффективной иммунотерапии

Как известно, иммунорегуляторные механизмы имеют определяющее значение для контроля активации иммунной системы и предотвращения повреждения нормальных тканей. Это особенно важно для ткани печени, которая постоянно подвергается воздействию чужеродных антигенов и бактериальных продуктов (получаемых преимущественно с пищей или из кишечной микрофлоры). Развитию иммунологической супрессии в ткани печени способствуют специализированные иммунные клетки. В норме повышенная иммунологическая толерантность печени способствует поддержанию её нормального функционирования и препятствует развитию воспаления. Кроме того, данная особенность позволяет производить аллогенную трансплантацию печени с меньшей нагрузкой иммуносупрессивными препаратами (в сравнении с трансплантацией других солидных

органов) [5]. В то же время, способность внутрипеченочных иммунных клеток подавлять иммунитет создает благоприятные условия для развития и прогрессирования первичных и метастатических опухолей печени (рис. 1). Поэтому ключевым вопросом иммунотерапии злокачественных новообразований печени является возможность противодействия иммуносупрессорным факторам, подавляющим нормальный противоопухолевый ответ.

Известно, что гепатоциты составляют только около 2/3 общей клеточной популяции печени [6]. Оставшаяся популяция непаренхимных клеток включает в себя синусоидальные эндотелиальные клетки, дендритные клетки, клетки Купфера и внутрипеченочные лимфоциты, которые задействованы в том числе в обеспечении иммунорегуляторных механизмов.

Лимфоциты печени

В печени лимфоциты обычно представлены $\alpha\beta$ - и $\gamma\delta$ -Т-клетками, В-клетками, а также NK и NKT-лимфоцитами (NKT) [6], при этом CD4+ и CD8+ Т-клетки обладают характерными функциональными свойствами. Так, у CD4+ Т-клеток наблюдается смещение функциональной активности в сторону Th2, что выражается в продукции высоких уровней противовоспалительных цитокинов IL4 и IL10. Кроме того, в печени CD4+ Т-клетки также перепрограммируются в Т-регуляторные лимфоциты (Treg), которые вносят существенный вклад в развитие иммуносупрессии [7].

Активированные Treg усиливают экспрессию функционально-супрессивных молекул (GARP / LAP, CD39 / CD73) [8] и иммунных контрольных точек (CTLA-4, TIM-3, GITR, PD-1, LAG-3) [9], что приводит к подавлению иммунного ответа. В слу-

чае возникновения злокачественного новообразования Treg вносят вклад в развитие иммуносупрессивного микроокружения опухоли, способствуя тем самым уклонению от иммунологического надзора и прогрессированию заболевания [8, 9].

NK-клетки печени способны продуцировать супрессивные факторы, такие как TGF β и IL10, которые ингибируют функцию дендритных клеток. Это, в свою очередь, вызывает экспансию Treg [10]. Кроме того, NKT-клетки способны подавлять пролиферацию Т-клеток и таким образом индуцировать иммуносупрессию [11]. В то же время известно, что NK и NKT-клетки играют роль в развитии воспалительных заболеваний и осуществляют иммунологический противоопухолевый надзор [12]. Таким образом, функция NK и NKT в печени контекстуальна.

Синусоидальные эндотелиальные клетки печени

Синусоидальные эндотелиальные клетки (LSEC) составляют около половины всех непаренхиматозных клеток печени. LSEC выстилают печеночные синусоиды и осуществляют захват и обработку большей части антигенов портальной системы печени [13]. Однако LSEC не способны самостоятельно эффективно активировать Т-клетки. LSEC

экспрессируют низкие уровни MHCII и костимулирующих молекул и могут индуцировать перепрограммирование Т-клеток CD4 в IL10/IL4-продуцирующие клетки [14]. Толерогенный эффект LSEC также опосредуется секрецией IL10 и передачей сигнала системы «иммунологических контрольных точек» PD-1/PD-L1 [15].

Клетки Купфера

Клетки Купфера обнаруживаются в синусоидах печени и составляют 80–90% тканевых макрофагов в организме. Истощение данной клеточной субпопуляции приводит к потере толерантности к пищевым антигенам. Клетки Купфера способны секретировать противовоспалительные факторы, такие

как TNF α , IL6, IL10, TGF β , IDO и NO-синтазу [16]. Они могут ингибировать пролиферацию эффекторных Т-клеток и активировать Treg, тем самым опосредуя развитие иммунотолерантности. Кроме того, Купферовские клетки могут экспрессировать как PD-1, так и PD-L1 [17].

Дендритные клетки

Дендритные клетки (DC) печени в основном представлены незрелыми клетками, которые не способны представлять антигены и стимулировать Т-лимфоциты, но поглощают антигены путем фагоцитоза, пиноцитоза и опосредованного рецепторами захвата. Кроме того, в печени преобладают DC с фенотипом $CD8^+CD11b^{low/-}$ и $CD8^{low/-}CD11b^{low/-}$, которые имеют слабую иммуностимулирующую

способность. Взаимодействие DC с Treg ингибирует их созревание даже в присутствии GM-CSF, TNF α или IFN γ [18]. Поскольку IL10 и TGF β конститутивно экспрессируются купферовскими клетками и LSEC, неинфицированная печень сохраняет уникальное цитокиновое микроокружение, которое может поддерживать толерогенность резидентных дендритных клеток [19].

Опухоль-ассоциированные макрофаги

Ассоциированные с опухолью макрофаги (TAM) – один из наиболее важных компонентов в опухолевом микроокружении. Содержание TAM в инфильтрате коррелирует с плохим прогнозом рака печени. TAM могут продуцировать ангиогенные факторы (VEGF, HIF-1, TNF α) [20]. Как правило, TAM имеют фенотип M2-макрофагов, секретирующих проти-

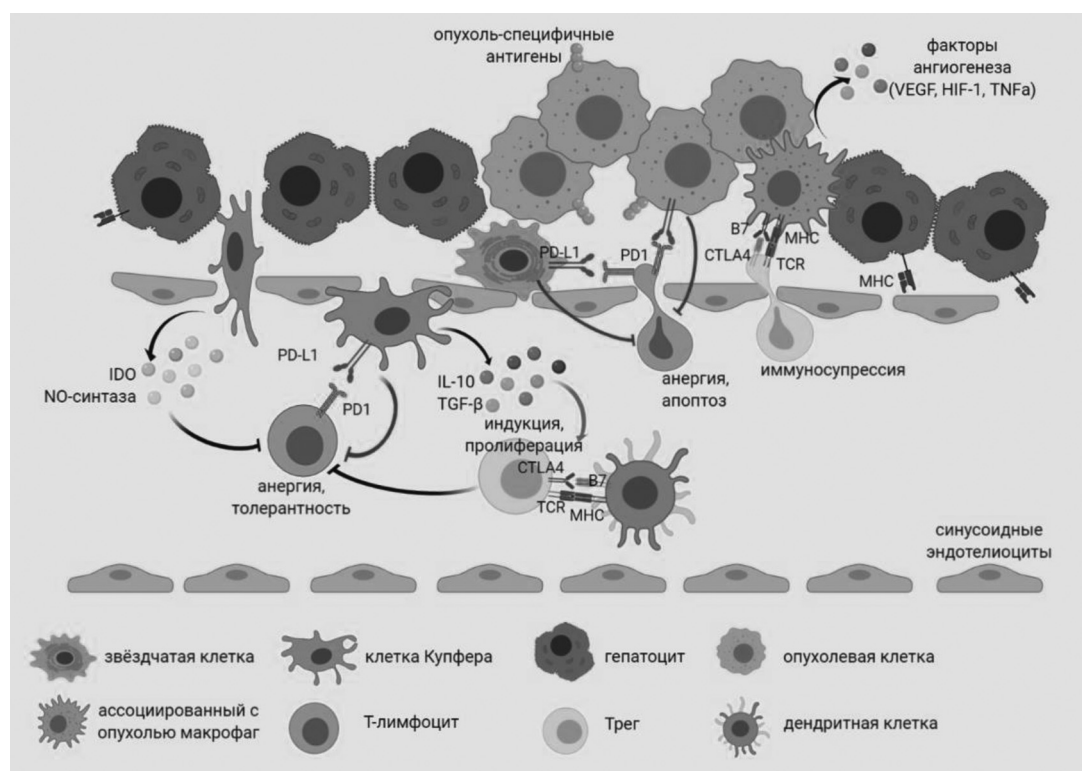
вовоспалительные цитокины (IL-4, IL-10 и IL-13), простагландин E2 и экспрессирующих хемокины CCL2, CCL17 и CCL22, которые участвуют в привлечении Treg [21]. TAM могут взаимодействовать с эффекторными лимфоцитами, что приводит к их индукции в истощенный фенотип и, в конечном счете, способствует прогрессированию опухоли.

Рисунок 1.

Морфофункциональная структура иммуносупрессивного микроокружения в ткани печени, ограничивающего естественный противоопухолевый иммунитет. IDO – индоламин 2,3-диоксигеназа; MHC – главный комплекс гистосовместимости; TCR – T-клеточный рецептор; PD1/PD-L1 – рецептор/лиганд программируемой клеточной гибели; – CTLA4 – цитотоксический T-лимфоцит ассоциированный белок 4; TGF β – трансформирующий ростовой фактор бета; VEGF – фактор роста эндотелия сосудов.

Figure 1.

Liver tissue immunosuppressive microenvironment limits the natural antitumor immunity. IDO-indolamine 2,3-dioxygenase; MHC – major histocompatibility complex; TCR – T cell receptor; PD1 / PD-L1 – programmed cell death receptor / ligand; – CTLA4 – cytotoxic T-lymphocyte associated protein 4; TGF β – transforming growth factor beta; VEGF – vascular endothelial growth factor.



Таким образом, различные популяции иммунных клеток печени взаимодействуют, создавая толерогенную среду, которая ограничивает естественный противоопухолевый иммунитет. Более

глубокое понимание биологии иммунных клеток печени позволяет разрабатывать новые иммунотерапевтические стратегии для лечения злокачественных новообразований.

Подходы в иммунотерапии злокачественных новообразований печени

Под иммунотерапией в онкологии понимают разнообразное воздействие на систему иммунитета с целью торможения процесса канцерогенеза и редукции самой опухоли. Ранняя история иммунотерапии была отмечена множеством неудач. Несмотря на то, что идея специфического воздействия на противоопухолевый иммунный ответ с помощью моноклональных антител была

выдвинута еще в 70-х годах прошлого века, первый препарат был зарегистрирован только в 1997 году [22]. В 90-х годах также был отмечен ряд неудач с противораковыми вакцинами, которые тогда считались новым перспективным направлением в борьбе с раком [23]. В течение многих лет тестировались различные подходы в иммунотерапии рака, в основном с неутешительными результатами.

Однако в течение последнего десятилетия новой надеждой иммунотерапии стало применение ингибиторов контрольных точек иммунитета, таких как анти-PD-1 и анти-PD-L1 [24]. Хотя данные препараты оказались эффективны для сравнительно небольшой группы заболеваний, и их применение было сопряжено с высокой частотой нежелательных эффектов в виде активации аутоиммунитета

[25], дальнейшее изучение механизмов действия позволило идентифицировать уязвимые места в опухолевой защите, благодаря которой опухоли удавалось ускользать от иммунологического надзора. Эти новые данные позволили по-новому взглянуть на иммунотерапевтические подходы в лечении злокачественных новообразований печени (рис. 2).

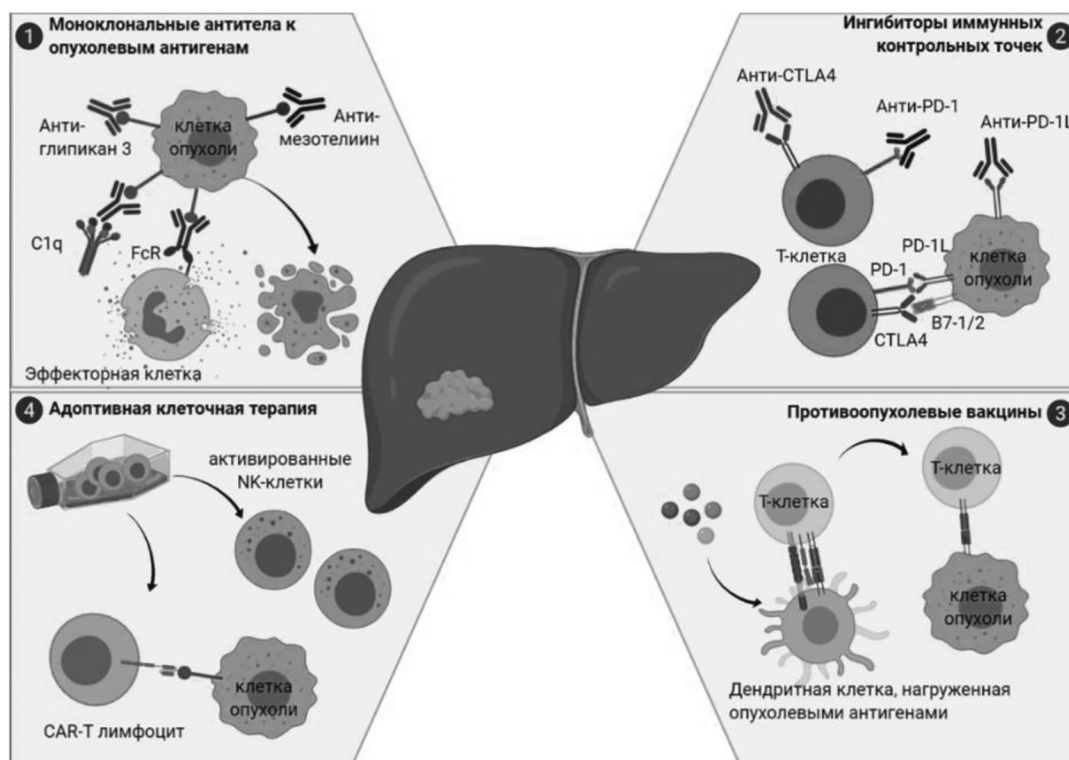


Рисунок 2.
Иммунологические подходы
в лечении первичного рака
печени.

Figure 2.
Immunological approaches
in the primary liver cancer
treatment.

Моноклональные антитела против опухоль-специфичных антигенов

Способность моноклональных антител специфически связывать целевой антиген является основой их терапевтического применения. Эффективность антител в отношении ингибирования роста опухоли главным образом обусловлена комплемент-зависимой и антителозависимой клеточно-опосредованной цитотоксичностью [26]. В отношении ГЦК основной проблемой терапевтического применения антител является отсутствие опухоль-специфичных антигенов, стабильно экспрессирующихся опухолями у разных пациентов. В настоящее время наиболее подходящим кандидатом на эту роль является глипикан-3 (GPC3) [27]. GPC3 экспрессируется в тканях рака печени и редко экспрессируется в других нормальных тканях, поэтому может быть использован для целевой терапии в качестве опухолевого антигена. Следует заметить, что GPC3 не только экспрессируется на поверхности опухолевых клеток, но также высвобождается в периферические клетки в растворимой форме (sGPC3).

На GPC3-позитивных моделях ксенотрансплантата ГЦК у мышей было показано, что использование моноклональных антител против GPC3 (GC33) может значительно ингибировать рост опухоли [28]. К настоящему времени только

одна кандидатная молекула антител к GPC3 вошла в стадию клинических испытаний; однако результаты клинического испытания фазы II не достигли ожидаемой цели, что может быть связано со специфическим иммунным микроокружением рака печени. Результаты исследователей позволяют предположить, что терапия антителами, нацеленными только на GPC3, может иметь ограниченную эффективность [29].

В последние годы новые разработки в области биотехнологии позволили разработать и изготовить инженерные антитела, способные выполнять терапевтические функции, которые до сих пор были недоступны обычным форматам антител. Представителями этого нового поколения терапевтических антител являются биспецифичные антитела и конъюгаты антитело-лекарственное средство. Так, в настоящее время проходит фазу I клинических испытаний (NCT02748837i) биспецифическое антитело ERY974, нацеленное на GPC3 и CD3. Препарат продемонстрировал онколитическое действие на опухоли с высокой экспрессией GPC3 в животных моделях. Предполагается, что он будет способствовать переходу «холодной» опухоли в «горячую», инициируя активацию Т-лимфоцитов [30].

Ингибиторы иммунных контрольных точек

Иммунными контрольными точками называют совокупность ингибиторных механизмов, регулирующих активацию иммунного ответа за счет лиганд-рецепторных взаимодействий. К ним относятся сигнальный путь программируемой клеточной гибели PD-1 /PD-L1, CTLA-4, OX40, TIM3, LAG3 и некоторые другие молекулы. Опухолевые клетки, а также клетки опухолевого микроокружения могут использовать такие контрольные точки для предотвращения активации опухоль-специфических лимфоцитов [31]. Таким образом, ингибирование контрольных точек с помощью моноклональных антител, растворимых рекомбинантных рецепторов или малых молекул, может модулировать противоопухолевый иммунный ответ.

В отношении ГЦК исследования до сих пор были сосредоточены на создании ингибиторов CTLA-4 и PD-1 /PD-L1. Трелелиумаб (анти-CTLA-4) был первой молекулой, прошедшей клиническую валидацию в отношении ГЦК. Во 2-й фазе клинического исследования, включавшего 20 пациентов с прогрессирующей ГЦК и хроническим вирусным гепатитом С, применение трелелиумаба позволило достичь уровня контроля заболевания у 76,4% пациентов, а у 17,6% пациентов был достигнут частичный ответ. Был зафиксирован хороший профиль безопасности, серьезных иммуноопо-

средованных побочных эффектов у пациентов не наблюдалось [32]. В сочетании с субтотальной радиочастотной абляцией или химиоэмболизацией 26,3% пациентов достигли частичного ответа, и медиана общей выживаемости составила 12,3 мес. [33].

Ниволумаб, который представляет собой человеческое моноклональное антитело, блокирующее взаимодействие между PD-1 и его лигандом, продемонстрировал свою эффективность по результатам фазы I/II клинического исследования CheckMate-040, после чего получил одобрение FDA в качестве препарата 2-й линии при ГЦК [34]. В целом был достигнут объективный показатель ответа у 20% пациентов (в случае высокой экспрессии PD-L1 на опухолевых клетках – 26%). Аналогичные результаты были получены для пембролизумаба (анти-PD1): 17% пациентов имели частичный ответ, у 44% наблюдался контроль заболевания. [35]. С целью сравнения ниволумаба с сорафенибом в качестве препарата первой линии было организовано исследование CheckMate 459, включающее 743 пациента с запущенной гепатоцеллюлярной карциномой (NCT02576509). Однако, по предварительным опубликованным результатам, порог для статистически значимого улучшения общей выживаемости не был достигнут [36].

Противоопухолевые вакцины

Число клинических испытаний противоопухолевых вакцин против ГЦК чрезвычайно мало, и полученные к настоящему времени результаты не являются удовлетворительными. Так, было показано, что субдоминантные эпитопы альфа-фетопротейна (свободные или нагруженные аутологичными DC) способны активировать Т-клетки и вызывать специфический ответ CD8+Т-клеток [37]. Кроме того, у пациентов с ГЦК наблюдалось ограниченное улучшение клинических исходов при использовании аутологичных DC, культивированных *ex vivo* в присутствии лизата аутологичной опухоли или линии клеток гепатобластомы HepG2 [38]. Клинические испытания пептидной вакцины, основанной на GPC3, показали положительную корреляцию между количеством

GPC3-специфичных лимфоцитов и выживаемостью [39]. Однако ни в одном из клинических исследований не было показано статистически значимого улучшения общей выживаемости в сравнении с контрольной группой.

Ограниченная эффективность противоопухолевых вакцин при ГЦК может быть обусловлена выраженным иммуносупрессивным опухолевым микроокружением. Другой возможной причиной низкой эффективности является ограниченное количество известных опухоль-ассоциированных антигенов. Новые ассоциированные с опухолью антигены могут быть идентифицированы путем интеграции высокопроизводительных «омиксных» технологий на основе алгоритмов биоинформатической обработки больших данных [40].

Адоптивная клеточная терапия

Под адоптивной клеточной терапией в онкологии обычно понимают введение пациенту обладающих опухоль-специфической активностью клеток, предварительно культивированных и/или модифицированных *ex vivo*. Наиболее часто используемыми типами клеток для адоптивной иммунотерапии являются цитотоксические Т-лимфоциты (CTL), Т-клетки с химерным антигенным рецептором (CAR-T), а также NK-клетки. Несмотря на относительные успехи клеточной терапии в лечении онкогематологических заболеваний [41], к настоящему времени не удалось достичь значительных успехов в отношении терапии солидных опухолей. Это обусловлено следующими основными проблемами: отсутствием четко определенных опухолей-ассоциированных антигенов; ограни-

ченной способностью к миграции клеток после введения к органу-мишени; иммуносупрессивным микроокружением опухоли; а также выраженными побочными эффектами (потенциальный риск развития цитокинового шторма и не целевой цитотоксичности).

Использование GPC3 и AFP в качестве антигена-мишени позволило разработать подходы к получению цитотоксических Т-лимфоцитов, показавших свою эффективность в доклинических исследованиях. Однако представленность данных антигенов зависит от экспрессии клетками молекул HLA, которая, как известно, подавляется на многих опухолевых клетках. Поэтому в последнее время основной фокус исследователей сосредоточен на разработке механизмов распознавания опухо-

ли, не зависящих от взаимодействий HLA/TCR, таких как создание Т-лимфоцитов с химерным антигенным рецептором (CAR-T). Хотя первоначальные доклинические данные являются многообещающими [42], исследователям еще предстоит решение проблемы «выключения» CAR-T клеток в случае развития чрезмерного иммунного ответа, способного перейти в синдром системной воспалительной реакции [43].

Для преодоления проблемы доставки опухолевых специфичных клеток рассматриваются различные стратегии, в том числе использование клеток CAR-T, ко-экспрессирующих хемокиновые рецепторы CCR2 [44], однако пока удалось добиться лишь небольшого увеличения противоопухолевой активности, что указывает на многочисленные дополнительные барьеры для успешного переноса. Альтернативным подходом является локальное введение клеток непосредственно в опухоль. Так, в одном исследовании CAR-T клетки доставлялись посредством селективной инфузии в печеночную артерию [45]. При таком способе введения CAR- клетки не обнаруживались в периферической крови через три дня после

инфузии, но они сохранялись в печени до трех месяцев [45].

Несколько клинических исследований продемонстрировали эффективность аллогенных НК-клеток в адоптивной иммунотерапии ГЦК. Показано, что многократное введение аллогенных НК-клеток улучшает прогноз прогрессирующих форм ГЦК [46]. Кроме того, разработаны подходы с использованием методов генетической модификации для улучшения специфичности и эффективности цитотоксичности НК-клеток в отношении опухолевых клеток. Например, подход с использованием химерного антигенного рецептора (CAR) также был применен к НК-клеткам, что позволило улучшить их специфичность и эффективность в отношении онкогематологических заболеваний [47]. Кроме того, использование CAR-NK может быть сопряжено с меньшим риском развития нежелательных побочных эффектов, поскольку они имеют более короткую продолжительность жизни, чем CAR-T лимфоциты [48]. Однако клинические испытания для изучения безопасности и эффективности клеток CAR-NK в отношении солидных новообразований еще не завершены.

Перспективы иммунотерапии злокачественных новообразований печени

На сегодняшний день иммунотерапия в онкологии является наиболее многообещающим направлением, однако до сих пор имеет серьезные ограничения в широком клиническом применении. Иммунотерапия при опухолях печени потребует стратегии, сочетающей в себе сразу несколько свойств: эффективное

уничтожение опухоли, таргетная доставка терапевтических агентов и воздействие на функцию супрессорных иммунных клеток печени. Используемые сейчас в клинических испытаниях иммунотерапевтические подходы, как правило, нацелены только на одну из вышеуказанных мишеней (табл. 1).

Иммунотерапия	Мишень	Фаза КИ, число участников	Статус/результат	Ссылка
Моноклональные антитела	Anti-GPC3	Фаза II (n=185)	Завершено/ нет клинической пользы	[29]
Биспецифические антитела	Anti-GPC3/CD3	Фаза I (n=29)	Активно	[30]
Ингибитор иммунных контрольных точек	Anti-CTLA-4 (tremelimumab)	Фаза II (n=20)	Завершено/ высокий профиль безопасности	[32]
Ингибитор иммунных контрольных точек	anti-PD1 (nivolumab)	Фаза I/II (n=262)	Завершено/ высокий профиль безопасности	[34]
Ингибитор иммунных контрольных точек	anti-PD1 (Pembrolizumab)	Фаза III (n=413)	Завершено/ благоприятное соотношение риска и пользы	[35]
Противоопухолевая вакцина	GPC3	Фаза II (n=57)	Завершено/ первичная конечная точка не была достигнута	[39]
Адоптивная клеточная терапия	GPC3 (CAR-T)	Фаза I (n= 10)	Активно	[42]
Адоптивная клеточная терапия	CEA (CAR-T)	Фаза I (n= 8)	Завершено/ высокий профиль безопасности	[45]

Таблица 1. Основные активные и завершенные клинические исследования, оценивающие эффективность и безопасность иммунотерапии при прогрессирующей / неоперабельной ГЦК.

Table 1. Clinical trials evaluating the efficacy and safety of immunotherapy in progressive HCC.

Однако для достижения существенных успехов в лечении злокачественных новообразований печени, скорее всего, следует разрабатывать стратегии, сочетающие в себе сразу несколько разнонаправленных подходов. Такие комбинированные методы иммунотерапии являются наиболее перспективными способами лечения, особенно

в условиях преодоления иммуносупрессивного микроокружения печени. Требуются дополнительные исследования как для совершенствования техники, так и для обоснования выбора иммунотерапевтических комбинаций с целью улучшения результатов лечения на разных стадиях заболевания.

Литература | References

1. Chekmazov IA, Ivanikov IO, Sapronov GV, Kirillova NCh, Vinogradova NN. Liver cancer: etiology, pathogenesis, results of long-term clinical and epidemiological observation (in Russian only). *Russian journal of Evidence-based gastroenterology = Dokazatel'naya gastroenterologiya*. 2019;8(1):5–15. (In Russ.) Doi: 10.17116/dokgastro201980115
Чекмазов И. А., Иваников И. О., Сапронов Г. В., Кириллова Н. Ч., Виноградова Н. Н. Рак печени: этиология, патогенез, итоги длительного клинико-эпидемиологического наблюдения. *Доказательная гастроэнтерология*. 2019;8(1):5–15.
2. Shchegolev AI, Tumanova UN, Mishnev OD. Risk factors of hepatocellular carcinoma. *International journal of applied and fundamental research*. 2018; 9:164–169. (In Russ.)
Щеголев А. И., Туманова У. Н., Мишнев О. Д. Факторы риска развития гепатоцеллюлярной карциномы. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2018;9:164–169.
3. Ozakyol A. Global Epidemiology of Hepatocellular Carcinoma (HCC Epidemiology). *J Gastrointest Canc*. 2017; 48:238–240. Doi: 10.1007/s12029–017–9959–0.
4. Merabishvili V.M., Chepik O.f., Merabishvili E. N. Dynamics of observed and relative survival of patients with primary liver cancer on the population level according to disease stage and histological structure. *Siberian journal of oncology*. 2015;1(4):5–11. (In Russ.)
Мерабишвили В. М., Чепик О. Ф., & Мерабишвили Э. Н. Динамика наблюдаемой и относительной выживаемости больных первичным раком печени на популяционном уровне с учетом стадии заболевания и гистологической структуры. *Сибирский онкологический журнал*. 2015; (4), 5–11.
5. Moini M., Schilsky M. L., Tichy E. M. Review on immunosuppression in liver transplantation. *World journal of hepatology*. 2015; 7(10):1355. Doi: 10.4254/wjh.v7.i10.1355
6. Robinson M. W., Harmo, C., O'Farrelly C. Liver immunology and its role in inflammation and homeostasis. *Cellular & molecular immunology*. 2016; 13(3):267–276. Doi: 10.1038/cmi.2016.3.
7. Guha P., Reha J., Katz. S. C. Immunosuppression in liver tumors: opening the portal to effective immunotherapy. *Cancer gene therapy*. 2017; 24(3):114–120. Doi: 10.1038/cgt.2016.54
8. Whiteside T. L. Induced regulatory T cells in inhibitory microenvironments created by cancer. *Expert Opin Biol Ther*. 2014;14(10):1411–25. Doi: 10.1517/14712598.2014
9. Whiteside TL. FOXP3+ Treg as a therapeutic target for promoting anti-tumor immunity. *Expert Opin Ther Targets*. 2018; 22(4):353–363. Doi: 10.1080/14728222.2018.1451514
10. Jinushi M., Takehara T., Tatsumi T., Yamaguchi S., Sakamori R., Hiramatsu N. et al. Natural killer cell and hepatic cell interaction via NKG2A leads to dendritic cell-mediated induction of CD4 CD25 T cells with PD-1-dependent regulatory activities. *Immunology*. 2007; 120: 73–82. Doi: 10.1111/j.1365–2567.2006.02479.x
11. Tyznik A.J., Verma S., Wang Q., Kronenberg M., Benedict C. A. Distinct requirements for activation of NKT and NK cells during viral infection. *J Immunol*. 2014; 192:3676–3685. Doi: 10.4049/jimmunol.1300837
12. Liu P., Chen L., Zhang H. Natural Killer Cells in Liver Disease and Hepatocellular Carcinoma and the NK Cell-Based Immunotherapy. *J Immunol Res*. 2018; 2018:1206737. Doi: 10.1155/2018/1206737
13. Horst A.K., Neumann K., Diehl L., Tiegs G. Modulation of liver tolerance by conventional and nonconventional antigen-presenting cells and regulatory immune cells. *Cell Mol Immunol*. 2016; 13: 277–292. Doi: 10.1038/cmi.2015.112.
14. Knolle P.A., Germann T., Treichel U., Uhrig A., Schmitt E., Hegenbarth S. et al. Endotoxin down-regulates T cell activation by antigen-presenting liver sinusoidal endothelial cells. *J Immunol*. 1999; 162: 1401–1407.
15. Carambia A, Frenzel C, Bruns OT, Schwinge D, Reimer R, Hohenberg H et al. Inhibition of inflammatory CD4 T cell activity by murine liver sinusoidal endothelial cells. *J Hepatol*. 2013; 58: 112–118. Doi: 10.1016/j.jhep.2012.09.008
16. Heymann F., Peusquens J., Ludwig-Portugall I., Kohlhepp M., Ergen C., Niemietz P. et al. Liver inflammation abrogates immunological tolerance induced by Kupffer cells. *Hepatology*. 2015; 62: 279–291. Doi: 10.1002/hep.27793
17. Xie Z, Chen Y, Zhao S, Yang Z, Yao X, Guo S et al. Intrahepatic PD-1/PD-L1 upregulation closely correlates with inflammation and virus replication in patients with chronic HBV infection. *Immunol Invest*. 2009; 38: 624–638. Doi: 10.1080/08820130903062210.
18. Onishi Y., Fehervari Z., Yamaguchi T., Sakaguchi S. Foxp3+ natural regulatory T cells preferentially form aggregates on dendritic cells in vitro and actively inhibit their maturation. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2008; 105: 10113–10118. Doi: 10.1073/pnas.0711106105.
19. Motta JM, Rumjanek VM. Sensitivity of Dendritic Cells to Microenvironment Signals. *J Immunol Res*. 2016; 2016:4753607. Doi: 10.1155/2016/4753607
20. Heusinkveld M., van der Burg S. H. Identification and manipulation of tumor associated macrophages in human cancers. *J. Transl. Med*. 2011; 16 (9): 216. Doi: 10.1186/1479–5876–9–216
21. Porta C., Riboldi E., Ippolito A., Sica A. Molecular and epigenetic basis of macrophage polarized activation. *Semin. Immunol*. 2015; 27 (4): 237–48. Doi: 10.1016/j.smim.2015.10.003.
22. Chamrathy M.R., Williams S. C., Moadel R. M. Radioimmunotherapy of non-Hodgkin's lymphoma: from the 'magic bullets' to 'radioactive magic bullets' *Yale J. Biol. Med.*, 2011; 84 (4):391.
23. Lovet J.M., Zucman-Rossi J., Pikarsky E., Sangro B., Schwartz M., Sherman M., et al. Hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2:16018. Doi: 10.1038/nrdp
24. Couzin-Frankel J. Breakthrough of the year 2013. Cancer immunotherapy. *Science*. 2013;342:1432–1433. Doi: 10.1126/science.342.6165.1432.
25. Spiers L., Coupe N., Payne M. Toxicities associated with checkpoint inhibitors-an overview. *Rheumatology (Oxford)*. 2019;58(Suppl 7):vii7-vii16. Doi: 10.1093/rheumatology/kez418.
26. Scott A.M., Allison J. P., Wolchok J. D. Monoclonal antibodies in cancer therapy. *Cancer Immun*. 2012;12:14.
27. Nishida T., Kataoka H. Glypican 3-Targeted Therapy in Hepatocellular Carcinoma. *Cancers (Basel)*. 2019;11(9):1339. <https://doi.org/>
28. Ishiguro T., Sugimoto M., Kinoshita Y., Miyazaki Y., Nakano K., et al. Anti-glypican 3 antibody as a potential antitumor agent for human liver cancer. *Cancer Res*. 2008; 68(23):9832–8. Doi: 10.3390/cancers11091339
29. Abou-Alfa G.K., Puig O., Daniele B., Kudo M., Merle P. et al. Randomized phase II placebo controlled study

- of codrituzumab in previously treated patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2016; 65(2):289–95. Doi: 10.1016/j.jhep.2016.04.004
30. Ishiguro T., Sano Y., Komatsu S.I., Kamata-Sakurai M., Kaneko A., Kinoshita Y. An anti-glypican 3/CD3 bispecific T cell-redirecting antibody for treatment of solid tumors. *Science translational medicine.* 2017. 9 p. Doi: 10.1126/scitranslmed.aal4291
31. Assal A., Kaner J., Pendurti G., Zang X. Emerging targets in cancer immunotherapy: beyond CTLA-4 and PD-1. *Immunotherapy.* 2015;7(11):1169–86. Doi: 10.2217/imt.15.78
32. Sangro B., Gomez-Martin C., de la Mata M., Iñarrairaegui M., Garralda E., Barrera P., et al. A clinical trial of CTLA-4 blockade with tremelimumab in patients with hepatocellular carcinoma and chronic hepatitis C. *J Hepatol.* 2013;59:81–88. Doi: 10.1016/j.jhep.2013.02.022.
33. Duffy AG, Ulahannan SV, Makorova-Rusher O, Rahma O, Wedemeyer H, Pratt D, et al. Tremelimumab in combination with ablation in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2017;66:545–551. Doi: 10.1016/j.jhep.2016.10.029.
34. El-Khoueiry A.B., Sangro B., Yau T., Crocenzi T.S., Kudo M., Hsu C., et al. Nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 040): an open-label, non-comparative, phase 1/2 dose escalation and expansion trial. *Lancet.* 2017;389:2492–2502. Doi: 10.1016/S0140-6736(17)31046-2.
35. Finn R.S., Ryoo B.Y., Merle P., Kudo M., Bouattour M., Lim H. Y., et al. Pembrolizumab as second-line therapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma in KEYNOTE-240: a randomized, double-blind, phase III trial. *J Clin Oncol.* 2020;38:193–202. Doi: 10.1200/JCO.19.01307.
36. Yau T., Park J. W., Finn R. S., Cheng A-L., Mathurin P., Edeline J. et al. LBA38_PRCheckMate 459: a randomized, multi-center phase III study of nivolumab (NIVO) vs sorafenib (SOR) as first-line (1L) treatment in patients (pts) with advanced hepatocellular carcinoma (aHCC). *Ann Oncol.* 2019;30(suppl_5): v851–934. Doi: 10.1093/annonc/mdz394.029
37. Zhu W., Peng Y., Wang L., Hong Y., Jiang X., et al. Identification of alpha-fetoprotein-specific T-cell receptors for hepatocellular carcinoma immunotherapy. *Hepatology.* 2018; 68(2):574–89. Doi: 10.1002/hep.29844.
38. Palmer D.H., Midgley R. S., Mirza N., Torr E. E., Ahmed F., Steele J. C. et al. A phase II study of adoptive immunotherapy using dendritic cells pulsed with tumor lysate in patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatology.* 2009;49(1):124–32. Doi: 10.1002/hep.22626.
39. Sawada Y., Yoshikawa T., Ofuji K., Yoshimura M., Tsuchiya N., Takahashi M. et al. Phase II study of the GPC3-derived peptide vaccine as an adjuvant therapy for hepatocellular carcinoma patients. *Oncoimmunology.* 2016;5(5):e1129483. Doi:10.1080/2162402X.2015.1129483.
40. Shen J., Wang L. F., Zou Z. Y., Kong W. W., Yan J., Meng F. Y. et al. Phase I clinical study of personalized peptide vaccination combined with radiotherapy for advanced hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol.* 2017;23(29):5395–5404. Doi: 10.3748/wjg.v23.i29.5395
41. Zhou H., Luo Y., Zhu S., Wang X., Zhao Y., Ou X., Zhang T., Ma X. The efficacy and safety of anti-CD19/CD20 chimeric antigen receptor- T cells immunotherapy in relapsed or refractory B-cell malignancies: a meta-analysis. *BMC Cancer.* 2018;18(1):929. Doi: 10.1186/s12885-018-4817-4.
42. Zhang T., Lu Y., Zeng Z., Yuan J., Chen Y., Xiang J., Liu Z. Phase I dose escalating trail of GPC3-targeted CAR-T cells by intratumor injection for Advanced Hepatocellular carcinoma. *Cytotherapy.* 2019; 21(5): S10. Doi: 10.1016/j.jcyt.2019.03.566
43. Bonifant C.L., Jackson H. J., Brentjens R. J., Curran K. J. Toxicity and management in CAR T-cell therapy. *Mol Ther Oncolytics.* 2016;3:16011. Doi: 10.1038/mto.2016.11.
44. Moon E.K., Carpenito C., Sun J., Wang L–C.S., Kapoor V., et al. Expression of a functional CCR2 receptor enhances tumor localization and eradication by human T cells expressing a mesothelin-specific chimeric antibody receptor. *Clin Cancer Res.* 2011;17(14):4719–4730. Doi: 10.1158/1078-0432.CCR-11-0351
45. Katz S.C., Burga R. A., McCormack E., Wang L. J., Mooring J. W., et al. Phase I Hepatic Immunotherapy for Metastases study of intra-arterial chimeric antigen receptor modified T cell therapy for CEA+ liver metastases. *Clin Cancer Res.* 2015;21(14):3149–3159. Doi: 10.1158/1078-0432.CCR-14-1421
46. Lin M., Liang S., Wang X., Liang Y., Zhang M., Chen J., Niu L., Xu K. Cryoablation combined with allogenic natural killer cell immunotherapy improves the curative effect in patients with advanced hepatocellular cancer. *Oncotarget.* 2017;8(47):81967–77. Doi: 10.18632/oncotarget.17804.
47. Romanski A., Uherek C., Bug G., Seifried E., Klingemann H., Wels W. S., Ottmann O. G., Tonn T. CD19-CAR engineered NK-92 cells are sufficient to overcome NK cell resistance in B-cell malignancies. *J Cell Mol Med.* 2016;20(7):1287–94. Doi: 10.1111/jcmm.12810.
48. Wang W., Jiang J., Wu C. CAR-NK for tumor immunotherapy: Clinical transformation and future prospects. *Cancer Letters.* 2020;472:175–180. Doi: 10.1016/j.canlet.2019.11.033