

КОМБИНИРОВАННОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ХИМИО- И ИММУНОТЕРАПИИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ (обзор)

Канд. мед. наук Н. Э. ПРОХАЧ, канд. мед. наук П. П. СОРОЧАН,
канд. мед. наук А. Н. НАСОНОВА, канд. биол. наук И. А. ГРОМАКОВА

ГУ «Институт медицинской радиологии им. С. П. Григорьева НАМН Украины»,
Харьков, Украина

В обзоре литературы рассмотрены иммуномодулирующие эффекты химиотерапевтических препаратов и представлены результаты клинических испытаний применения химиотерапии в сочетании с иммунотерапевтическими стратегиями.

Ключевые слова: химиотерапия, иммунотерапия, онкологические заболевания.

Сегодня химиотерапия — один из наиболее широко применяемых методов лечения больных с метастатическими онкологическими заболеваниями. Вместе с тем ее эффективность, особенно при лечении солидных опухолей, остается недостаточно высокой. Поэтому специалисты проявляют все больший интерес к использованию комбинации различных противоопухолевых стратегий, включающих химио-, радио-, иммуно- и таргетную терапию. При комбинированном лечении онкобольных необходимо учитывать иммунные эффекты химиотерапевтических препаратов, которые способствуют развитию действенного противоопухолевого иммунного ответа при сочетании с иммунотерапией. К настоящему времени накоплены многочисленные факты, свидетельствующие о способности химиотерапевтических препаратов оказывать иммуномодулирующее воздействие.

ИММУНОМОДУЛИРУЮЩИЕ ЭФФЕКТЫ ХИМИОТЕРАПИИ

Иммуномодулирующие эффекты химиотерапевтических препаратов связаны с их способностью вызывать иммуногенную гибель (ИГ) опухолевых клеток, противодействовать иммуносупрессорным механизмам, оказывать прямое или опосредованное влияние на иммунные эффекторные клетки, а также вызывать преходящее лимфоистощение с последующим восполнением запасов иммунных клеток.

Накоплены данные о том, что химиотерапевтические препараты в стандартных дозе и режиме способны индуцировать ИГ [1]. Основными событиями ИГ являются транслокация кальретикулина на поверхность опухолевых клеток, секреция АТФ, освобождение белка группы высокой мобильности В1 (high mobility group protein 1 (HMGB1)), а также экспрессия на поверхности клеток или освобождение белков теплового шока Hsp90 и Hsp70 гибнущими опухолевыми клетками [2].

Эти процессы способствуют распознаванию опухолевых клеток дендритными клетками (ДК) и инициации противоопухолевого иммунного ответа.

Установлено, что лишь некоторые химиотерапевтические агенты способны вызывать иммуногенный апоптоз опухолевых клеток. На линиях опухолевых клеток человека и клетках первичных опухолей показана способность антрациклинов индуцировать быструю транслокацию кальретикулина, HSP70 и HSP90 к клеточной поверхности и стимулировать освобождение HMGB1 через 12 ч после начала действия препаратов [3]. Повышение экспозиции кальретикулина на поверхности клеток линий опухолей толстого кишечника наблюдалось при действии оксалиплатина, тогда как и он, и цисплатин вызывали освобождение HMGB1 этими клетками [4]. Индукция ИГ опухолевых клеток отмечалась также при действии циклофосфамида, который вызывал транслокацию кальретикулина и освобождение HMGB1 в некоторых типах опухолей [5, 6].

Подавление иммуносупрессорной активности при действии химиопрепаратов может быть опосредовано их влиянием на супрессорные клетки: Т-регуляторные (Treg) и супрессорные миелоидного происхождения (MDSC). Длительное и эффективное ингибирование Treg при метрорномном режиме циклофосфамида (низкие дозы препарата в течение длительного времени) наблюдали у больных с распространенными солидными опухолями, в том числе с метастатическим раком грудной железы [7]. Селективное действие циклофосфамида в отношении Treg связывают со значительно более низкими уровнями АТФ в Treg, что обуславливает уменьшение синтеза глутатиона, детоксикации циклофосфамида и повышение чувствительности к его низким дозам [8]. Снижение под действием циклофосфамида супрессорной активности Treg опосредовано, как полагают, сокращением экспрессии глюкокортикоиндуцированного рецептора фактора некроза опухоли

(GITR) и транскрипционного фактора Fox-P3 [9]. Уменьшение доли Трег отмечали у больных мелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) при лечении гемцитабином и цисплатином [10], а также у пациентов с раком поджелудочной железы при лечении гемцитабином [11]. В эксперименте применение темозоломида в метрономном режиме у крыс с глиомой также приводило к уменьшению количества и подавлению супрессорной функции циркулирующих Трег [12].

Сокращение числа MDSC *in vitro* и *in vivo* без существенного уменьшения других субпопуляций клеток наблюдали при действии 5-фторурацила и гемцитабина [13]. По данным E. Suzuki et al. [14], вызванное гемцитабином селективное истощение MDSC сопровождалось увеличением противоопухолевой активности CD8⁺-Т-клеток и NK-клеток. Паклитаксел специфически нарушал жизнеспособность и продукцию CD4⁺Foxp3⁺-клеток, но не эффекторных клеток CD4⁺Foxp3 [15]. Уменьшение количества циркулирующих MDSC при лечении комбинацией карбоплатина и паклитаксела отмечали у больных раком шейки матки с исходно более высоким содержанием данных клеток. При этом не регистрировали изменений содержания циркулирующих CD4⁺- и CD8⁺-Т-клеток [16]. Как установлено [17], доцетаксел поляризует MDSC в сторону M1-подобного фенотипа и селективно уничтожает MDSC, оказывая в то же время щадящее действие на M1-подобные клетки. Соединения на основе платины ингибируют экспрессию лиганда белка запрограммированной смерти 2 (PDL-2), ограничивая иммуносупрессию, связанную с ДК и опухолевыми клетками [18]. Циклофосфамид вызывает селективную абляцию CD8 α ⁺-резидентных ДК в селезенке и лимфатических узлах, участвующих в периферической толерантности [5, 19].

Описаны прямые эффекты цитотоксических препаратов на клетки врожденного иммунитета: макрофаги, ДК и натуральные киллерные (NK). Метрономный режим циклофосфамида стимулировал NK-зависимый противоопухолевый иммунитет у онкологических больных с конечной стадией заболевания [20] и индуцировал рекрутирование макрофагов, ДК и NK-клеток в опухолевые сайты у мышей [21, 22]. Индукцию пролиферации CD14⁺-моноцитов и CD11c⁺-ДК наблюдали у больных распространенным раком поджелудочной железы, получавших стандартные дозы гемцитабина. [23]. Описаны также стимулирующие эффекты химиотерапевтических препаратов на активность ДК. При тестировании 54 противоопухолевых препаратов *in vitro* было выявлено, что 15 из них проявляют ДК-стимулирующую активность [24]. Нецитотоксические концентрации паклитаксела, метотрексата, доксорубина и винбластина увеличивали презентацию антигенов ДК зависимым от ИЛ-12 путем [25].

Сообщают о влиянии химиотерапевтических препаратов на адаптивные иммунные ответы. Как

известно, проведение химиотерапии приводит к истощению популяций лимфоцитов, особенно В-клеток [26, 27]. Вместе с тем в определенных дозах и режимах химиопрепараты не вызывают снижения содержания В-клеток и усиливают опухолеспецифические иммунные ответы. Гемцитабин в единственной дозе (120 мг/кг) не вызывал снижения Т- и В-лимфоцитов в селезенке экспериментальных животных — носителей больших опухолей [14]. Увеличение опухолеспецифических антител у больных раком толстого кишечника отмечали при лечении 5-фторурацилом [28]. I. G. Otterness и Y. H. Chang сообщают, что даже в низких дозах циклофосфамид оказывает супрессивные эффекты на гуморальные ответы [29]. В то же время приводятся данные, что низкие дозы циклофосфамида увеличивают относительное содержание В- и Т-клеток у мышей — носителей меланомы [30] и усиливают клеточный и антителоопосредованный ответы у пациентов с распространенным раком [31]. Усиление гуморального ответа на вакцину у мышей регистрировали при действии высоких доз циклофосфамида и доксорубина [32].

Показаны эффекты химиопрепаратов на опосредованные Т-клетками иммунные ответы. Низкие дозы цисплатина и паклитаксела вызывали сильные опухолеспецифические CD8⁺-Т-клеточные ответы и показали высокую терапевтическую эффективность при резистентном к платине раке яичников как у мышей, так и пациентов [33]. Усиление опухолеспецифических CD8⁺-Т-клеточных ответов у больных меланомой, леченных дакарбазином и пептидной вакциной, связывают с увеличением экспрессии иммунорегуляторных факторов, выявленных при анализе экспрессии генов мононуклеарных клеток периферической крови пациентов [34]. Активацию противоопухолевого CD8⁺-Т-клеточного ответа наблюдали на модели глиомы у мышей, получавших циклофосфамид в метрономном режиме [35]. Показана также эффективность циклофосфамида в усилении противоопухолевых CD4⁺-клеточных ответов. Как известно, разные популяции CD4⁺-Т-клеток оказывают различное влияние на опухолевый рост. Th1-клетки, продуцирующие IFN γ и TNF α , вызывают активацию цитотоксических CD8⁺-Т-клеток, ДК и макрофагов, тогда как Th2-лимфоциты могут способствовать прогрессированию опухоли. На модели метастатической меланомы у крыс было показано, что циклофосфамид индуцирует сдвиг баланса Th2 /Th1 в сторону Th1-фенотипа [36]. У мышей с В-клеточной лимфомой циклофосфамид индуцировал дифференцировку адоптивно перенесенных CD4⁺-Т-клеток в активированные полифункциональные эффекторные Т-клетки с мощной противоопухолевой активностью [37]. У больных НМРЛ после лечения паклитакселом отмечали увеличение продукции Th1 цитокинов ИФ- γ и ИЛ-2 и повышение экспрессии маркера активации CD44 на CD4⁺- и CD8⁺-Т-клетках [38].

Противоопухолевые препараты могут вызывать преходящее лимфоистощение различной степени, способствующее усилению эффективности адоптивной клеточной терапии и противоопухолевой вакцинации [39]. Повышение противоопухолевой эффективности адоптивной терапии наблюдали при действии циклофосфамида, который индуцировал гомеостатическую пролиферацию/активацию адоптивно перенесенных В- и Т-лимфоцитов, опосредованную индукцией «цитокинового шторма» во время фазы восстановления («rebound phase») вслед за вызванным циклофосфамидом лимфоистощением [40]. M. L. Salem D. G. Coli [41] показали, что циклофосфамидиндуцированное лимфоистощение обуславливает значительную экспансию незрелых ДК в периферической крови, пик которой наблюдали на 12-й день после применения препарата. В то же время в больших дозах (200 мг/кг) циклофосфамид вызывал истощение ДК-предшественников в костном мозге мышей-опухоленосителей, что свидетельствует о дозозависимой чувствительности этих клеток к химиотерапии [42].

ХИМИОТЕРАПИЯ И ВАКЦИНАЦИЯ

Опубликованы результаты испытаний комбинированного применения химиотерапии и противотуберкулезных вакцин. Большое рандомизированное исследование у больных НМРЛ, в котором вакцину SRL-172 (убитые клетки *Mycobacterium vaccae*) сочетали со стандартной химиотерапией, не выявило повышения показателя выживаемости пациентов, но было отмечено уменьшение выраженности побочных эффектов и улучшение качества жизни по сравнению с пациентами, проходившими только химиотерапию [43]. Однако повторный анализ результатов позволил выявить более длительную выживаемость у пациентов с аденокарциномой, которым было проведено четыре и более вакцинаций. Улучшения выживаемости больных плоскоклеточным раком не обнаружено [44].

Исследование вакцины IMM-101 (убитые клетки *Mycobacterium obuense*) проведено у больных раком поджелудочной железы. Пациенты были рандомизированы для получения интрадермальных инъекций IMM-101 (10 мг/мл) и гемцитабина (1000 мг/м²) или только гемцитабина. Разница общей выживаемости между группами не была статистически значимой. Медиана общей выживаемости у больных, получавших IMM-101 + гемцитабин составила 6,7 мес по сравнению 5,6 мес у пациентов, получавших гемцитабина. Увеличение выживаемости отмечено у пациентов с метастатическим заболеванием ($p = 0,01$). Общая выживаемость увеличилась от 4,4 до 7,0 мес ($p = 0,01$) у пациентов, получавших IMM-101 и гемцитабин [45].

Описан случай существенного увеличения продолжительности жизни пациента с метастатической протоковой аденокарциномой поджелудочной

железы, при которой выживаемость редко превышает один год [46]. После мульти-modalного неoadьювантного лечения, включающего гемцитабин, наб-паклитаксел и интрадермальные инъекции IMM-101, а также консолидационную химиорadiотерапию пациенту провели синхронную резекцию первичной и метастатической опухолей (левосторонняя гепатэктомия). Анализ образцов опухоли показал полный ответ в обоих участках заболевания. На время наблюдения продолжительность жизни пациента после установления диагноза достигла четырех лет, в качестве поддерживающей терапии он получал низкие дозы капецитабина в сочетании с IMM-101.

В рандомизированном контролируемом исследовании 2b-фазы проанализированы результаты лечения больных распространенным НМРЛ, которые получали вакцину TG4010 (генетически модифицированный вирус вакцины Анкара, экспрессирующий опухольассоциированный антиген MUC1 и ИЛ-2) и первую линию химиотерапии. Установлено увеличение выживаемости больных без прогрессирования заболевания при комбинированном лечении по сравнению с отмеченной в группе пациентов, получавших плацебо и химиотерапию. Результаты подтвердили, что трижды позитивные активированные CD16-, CD56-, CD69-лимфоциты являются потенциальными предикторами эффективности TG4010. В 2016 г. началась третья фаза клинических испытаний комбинированного лечения [47].

В небольших исследованиях было протестировано комбинированное применение химиотерапевтических препаратов и пептидных вакцин.

M. J. Welters et al. [48] оценивали влияние химиотерапии на индуцированный вакциной иммунный ответ и выясняли оптимальное для вакцинации время при комбинировании стандартной химиотерапии карбоплатином и паклитакселом с вакцинацией синтетическими длинными пептидами вируса папилломы человека типа 16 (HPV16-SLPs) на модели опухоли TC-1 у мышей и у пациенток с распространенным цервикальным раком. У больных распространенным цервикальным раком карбоплатин с паклитакселом вызывали нормализацию количества циркулирующих миелоидных клеток, сопровождаемую увеличением Т-клеточной реактивности против общих микробных антигенов, к которым организм был ранее сенсibilизирован. Наиболее выраженный эффект наблюдали спустя 2 нед после второго цикла химиотерапии, что позволило рассматривать этот период в качестве оптимального иммунологического окна для вакцинации. При введении единственной дозы вакцины в это временное окно наблюдали сильный HPV16-специфический Т-клеточный ответ, сохранявшийся после всех циклов химиотерапии.

Лечение гемцитабином и пептидными вакцинами против VEGFR2 [49] и WT1 [50] назначали пациентам с распространенным раком

поджелудочной железы. Отмечены клинические и иммунные ответы на комбинированную терапию. Иммунные ответы коррелировали с общей выживаемостью больных.

ХИМИОТЕРАПИЯ И КЛЕТОЧНАЯ ИММУНОТЕРАПИЯ

В нескольких исследованиях химиотерапию сочетали с клеточной иммунотерапией ДК. Терапия ДК классифицируется как частный случай вакцинотерапии, так как, в отличие от последней, ДК, выращенные в культуре из мононуклеаров периферической крови больного, нагружают антигенами не в его организме, а вне, стимулируют их созревание, после чего полученный клеточный продукт вновь вводится пациенту.

Комбинированная терапия вакциной на основе ДК (ДК, пульсированные пептидами и опухолевыми антигенами MUC1, СЕА и/или СА-125) в сочетании с гемцитабином и/или S-1 была эффективна у пациентов с распространенным раком поджелудочной железы, рефрактерным к стандартному лечению. У двух из 49 больных, получавших комбинированную терапию, наблюдали полный ответ, у пяти — частичный, у 10 — стабилизацию заболевания. Медиана выживаемости после окончания лечения составила 360 дн. Более длительную выживаемость наблюдали у пациентов, которым наряду с вакциной вводили лимфокинактивированные киллерные клетки. У некоторых больных отмечено увеличение антигенспецифических цитотоксических Т-клеток и снижение количества Трег [51]. Клинические преимущества стандартной химиотерапии в комбинации с вакцинацией пептидпульсированными ДК показал анализ данных нескольких исследований, включавших 255 пациентов с неоперабельным раком поджелудочной железы. Средняя продолжительность жизни пациентов со времени установления диагноза составила 16,5 мес и 9,9 мес с момента первой вакцинации. Эритемная реакция после вакцинации была независимым и связанным с лечением прогностическим фактором лучшей выживаемости [52].

При кастратрезистентном раке простаты положительные результаты получены при комбинировании сипулейцел-Т, единственной разрешенной к применению клеточной противоопухолевой вакцины, с доцетакселом. Применение сипулейцел-Т после химиотерапии доцетакселом не давало положительных результатов. Согласно результатам испытания третьей фазы существенное увеличение выживаемости наблюдалось у пациентов, получавших доцетаксел спустя несколько месяцев после вакцинации. Медиана выживаемости составила 34,5 мес для пациентов, которые получали сипулейцел-Т, а затем доцетаксел; 25,7 мес — для группы плацебо, принимавших препарат, подобный сипулейцелу-Т, полученный из замороженных клеток, и доцетаксел: 20,2 мес — для группы плацебо, принимавших

только доцетаксел. Скорректированное отношение рисков выживаемости (HR) для первой группы по сравнению с двумя остальными составило 2,53 ($p = 0,006$) [53].

В серии работ китайских ученых для иммунотерапии использовали цитокининдуцированные киллерные клетки (ЦИК) или ЦИК, культивированные в присутствии ДК (ДК-ЦИК). Результаты исследований были суммированы в нескольких мета-анализах. Так, комбинирование химиотерапии с ЦИК/ДК-ЦИК-терапией согласно данным мета-анализа результатов 17 исследований у больных раком желудка увеличивало общую и безрецидивную выживаемость, общую величину ответа, величину контроля заболевания и улучшало качество жизни по сравнению с зарегистрированными у пациентов, получавших только химиотерапию. Относительное содержание CD3+, CD4+ и CD3-CD56+, CD3+CD56+-лимфоцитов и уровни ИЛ-12 и интерферона- γ достоверно увеличивались после СИК/ДС-СИК-терапии [54].

Мета-анализ результатов семи исследований, проведенных у больных раком толстого кишечника, показал увеличение 1-, 2- и 3-летней общей и безрецидивной выживаемости, величины общего ответа опухоли у пациентов, получавших ДК-ЦИК и химиотерапию, по сравнению с показателями пациентов, принимавших только химиотерапию [55].

Эффективность и безопасность химиотерапии в комбинации с ДК-ЦИК-терапией были оценены в мета-анализе семи исследований, включавших 610 больных распространенным немелкоклеточным раком. При комбинации химио- и иммунотерапии отмечали лучший контроль заболевания, большую 1- и 2-летнюю общую выживаемость и снижение побочных реакций лечения по сравнению с зарегистрированными при одной химиотерапии. Относительное содержание CD3+-Т-лимфоцитов, НК- и НКТ-клеток было существенно выше при комбинированной терапии. Вместе с тем различий величин общего ответа опухоли и безрецидивной выживаемости между анализируемыми группами не выявлено [56].

Мета-анализ 12 исследований, включавших 826 пациентов, показал лучшие результаты лечения у больных солидными опухолями, получавших ДС-СИК- и химиотерапию, по сравнению с принимавшими только химиотерапию. При комбинированной терапии отмечали повышение 1-, 2- и 3-летней общей и 1- и 3-летней безрецидивной выживаемости, а также возрастание величины объективных ответов опухоли (отношение шансов = 0,54, $p < 0,01$). Отмечено увеличение количества CD3+- и CD4+-Т-лимфоцитов у пациентов, получавших ДС-СИК-терапию [57].

Иммуномодулирующие и клинические эффекты данного подхода протестированы в ряде небольших исследований последних лет, проведенных у больных метастатической почечноклеточной карциномой, распространенным раком поджелудочной железы [58], метастатическим

раком грудной железы [59, 60], метастатической назофарингеальной карциномой [61], множественной миеломой [62].

ХИМИОТЕРАПИЯ И БЛОКАДА ИММУННЫХ КОНТРОЛЬНЫХ ТОЧЕК

Важным подходом к повышению функции эффекторных Т-клеток является блокирование иммунных контрольных точек. Рецепторы этих точек передают ингибиторные сигналы, приводящие к подавлению пролиферации и функциональной активности Т-клеток. К числу таких рецепторов относят рецепторы CTLA-4 и PD-1, способные воспринимать ингибирующие сигналы и подавлять активность Т-лимфоцитов.

Проведен ряд клинических испытаний, тестирующих комбинированное применение ипилимумаба (моноклональные антитела к CTLA-4) с химиотерапевтическими препаратами. В обширном исследовании третьей фазы проанализированы результаты лечения дакарбазином или дакарбазином в сочетании с ипилимумабом ранее не леченных пациентов с нерезектабельной или метастатической меланомой. Применение комбинации препаратов улучшало общую выживаемость и выживаемость без прогрессирования заболевания. Коэффициенты риска (hazard ratio, HR) составили 0,72 ($p < 0,001$) и 0,76 ($p < 0,001$) соответственно. Медиана общей выживаемости составила 11,2 мес против 9,1 мес [63]. Оценка токсичности режимов выявила наличие побочных эффектов 3–4-й степени у 56,3% пациентов, получавших комбинацию препаратов, и у 27,5% больных, леченных дакарбазином. Печеночную токсичность 3–4-й степени испытывали 20–30% пациентов, принимавших дакарбазин с ипилимумабом [63]. Сравнение результатов лечения комбинацией препаратов и лечения только ипилимумабом показало лучший ответ опухоли (15 против 5%) и большую выживаемость (14,3 мес против 11,4 мес) у больных с распространенной меланомой, получавших дакарбазин и ипилимумаб. Побочные эффекты, связанные с иммунной системой, наблюдали у 65,7% пациентов, леченных комбинацией препаратов, и у 53,8%, получавших монотерапию. Токсичность 3–4-й степени составляла 17,1 и 7,7% соответственно [64].

Тестирование результатов лечения ипилимумабом в комбинации с карбоплатином и паклитакселом проведено у больных НМРЛ [65] и мелкоклеточным раком легкого [66]. В этих исследованиях оценивали эффективность применения ипилимумаба в разные сроки по отношению к химиотерапии. Более длительная иммуносвязанная выживаемость без прогрессирования отмечена при применении ипилимумаба после двух — четырех циклов химиотерапии. Частота побочных эффектов, связанных с иммунной системой, была существенно выше у пациентов, получавших иммуно- и химиотерапию.

Проводится оценка результатов лечения онкологических пациентов моноклональными антителами, действующими против PD-1-рецептора (ниволумаб, пембролизумаб) или его лигандов PD-L1 (атезолизумаб) и PD-L2 в комбинации с химиотерапией. Ниволумаб с несколькими химиотерапевтическими режимами (гемицитабин — цисплатин, пеметрексед — цисплатин и карбоплатин — паклитаксел) был протестирован в первой фазе испытаний, в которой изучалась деэскалация дозы. Величина ответа опухоли в когортах больных НМРЛ, не получавших ранее химиотерапию, составила 33,0–47,0%. Авторы [67] подчеркивают аддитивность токсичности ниволумаба и химиотерапии. Безопасность и эффективность комбинированного применения пембролизумаба и химиотерапии (карбоплатин + пеметрексед) оценивали в рандомизированном мультицентровом исследовании второй фазы (KEYNOTE-021) у больных неплоскоклеточным НМРЛ IIIB или IV стадий, которые не получали ранее химиотерапию и не имели мутаций в генах EGFR или ALK. Объективный ответ наблюдали у 55% пациентов при комбинированном лечении и только у 29% — при химиотерапии. Пациенты, у которых развивались побочные явления 3–4-й степени, составляли в этих группах 39,0 и 26,0% соответственно. Выживаемость без прогрессирования БП была выше у получавших пембролизумаб и химиотерапию. Эффективность данной комбинации иммуно- и химиотерапии изучалась в 2016 г. в третьей фазе исследований [68]. Ингибитор PD-L1 атезолизумаб в комбинации с наб-паклитакселом (наночастицами паклитаксела, связанными с альбумином) тестировали в испытании первой фазы у пациенток с метастатическим трижды негативным раком грудной железы (ТНРГЖ). Величина объективных ответов опухоли составила 66,7%. Стабилизацию заболевания наблюдали у 20,8%. Побочные эффекты 3–4-й степени отмечены у 56,0% больных. Нейтропению 3–4-й степени регистрировали у 41,0% больных [69]. В исследовании фазы Ib атезолизумаб с наб-паклитакселом протестирован у больных ТНРГЖ, получивших ранее не более трех линий терапии. Объективный ответ опухоли при применении комбинации препаратов в качестве второй линии терапии составил 25,0%, в качестве третьей и последующих линий — 28,6% [70]. В настоящее время проводится третья фаза исследований, в которой оценивается данный режим у ранее не леченных пациенток с метастатическим ТНРГЖ (NCT02425891).

Мишенью противоопухолевой терапии является также сигнальный путь с вовлечением иммунной контрольной точки LAG-3 (CD223). Растворимый LAG-3 (sLAG-3) — продукт альтернативного сплайсинга РНК, как и мембранный белок, связывается с МНС-II и активирует АПК. Оказывает ли он прямое влияние на Т-клетки, пока не ясно. Допускают, что связывание sLAG-3 с МНС-II блокирует взаимодействие LAG-3 с МНС-II, что

опосредованно может предотвращать Т-клеточное ингибирование [71]. IMP321 (белок слияния sLAG-3 с иммуноглобулином человека (sLAG-3Ig)) в комбинации с паклитакселом тестирован в первой/второй фазе исследований у пациенток с метастатической карциномой грудной железы в качестве первой линии терапии. Объективный ответ опухоли составил 50,0% по сравнению с 25,0% в исследовании 2010 г. [72].

Полученные на сегодняшний день результаты исследований дают основания полагать, что комбинированные схемы лечения, интегрирующие различные иммунотерапевтические подходы и химиотерапию, способны усилить противоопухолевый терапевтический эффект. Вместе с тем вопросы

оптимального способа сочетания химио- и иммунотерапии, выбора дозы и режима химиотерапии, которые определяют баланс между иммуносупрессорными и иммуностимулирующими эффектами, остаются нерешенными. Важная задача — поиск биомаркеров, позволяющих предсказать ответ на комбинированное лечение. Это позволит проводить отбор пациентов, у которых комбинированное лечение будет наиболее эффективно. Первые положительные результаты применения комбинированных стратегий, позволяющих использовать опухолеспецифичную способность организма удалять опухолевые клетки, дают стимул к проведению новых фундаментальных исследований, экспериментальных и клинических испытаний.

Список литературы

1. Molecular determinants of immunogenic cell death elicited by anticancer chemotherapy / O. Kepp, L. Galluzzi, I. Martins [et al.] // *Cancer Metastasis Rev.*— 2011.— Vol. 30, № 1.— P. 61–69.
2. Trial Watch: Immunogenic cell death inducers for anticancer chemotherapy / J. Pol, E. Vacchelli, F. Aranda [et al.] // *Oncoimmunology.*— 2015.— Vol. 4, № 4.— e1008866.
3. Human tumor cells killed by anthracyclines induce a tumor-specific immune response / J. Fucikova, P. Kralikova, A. Fialova // *Cancer Res.*— 2011.— Vol. 71, № 14.— P. 4821–4833.
4. Immunogenic death of colon cancer cells treated with oxaliplatin / A. Tesniere, F. Schlemmer, V. Boige [et al.] // *Oncogene.*— 2010.— Vol. 29, № 4.— P. 482–491.
5. Cyclophosphamide synergizes with type I interferons through systemic dendritic cell reactivation and induction of immunogenic tumor apoptosis / G. Schiavoni, A. Sistigu, M. Valentini [et al.] // *Cancer Res.*— 2011.— Vol. 71, № 3.— P. 768–778.
6. DNA alkylating therapy induces tumor regression through an HMGB1-mediated activation of innate immunity / J. L. Guerriero, D. Ditsworth, J. M. Catanzaro [et al.] // *J. Immunol.*— 2011.— Vol. 186, № 6.— P. 3517–3526.
7. Metronomic cyclophosphamide treatment in metastasized breast cancer patients: immunological effects and clinical outcome / Y. Ge, C. Domschke, N. Stoiber [et al.] // *Cancer Immunol. Immunother.*— 2012.— Vol. 61.— P. 353–362.
8. Selective depletion of CD4+CD25+Foxp3+ regulatory T cells by low-dose cyclophosphamide is explained by reduced intracellular ATP levels / J. Zhao, Y. Cao, Z. Lei [et al.] // *Cancer Res.*— 2010.— Vol. 70, № 12.— P. 4850–4858.
9. Inhibition of CD4(+)25+ T regulatory cell function implicated in enhanced immune response by low-dose cyclophosphamide / M. E. Lutsiak, R. T. Semnani, R. de Pascalis [et al.] // *Blood.*— 2005.— Vol. 105, № 7.— P. 2862–2868.
10. Suppressive effects of gemcitabine plus cisplatin chemotherapy on regulatory T cells in nonsmall-cell lung cancer // C. Chen, Z. Chen, D. Chen [et al.] // *Int. Med. Res.*— 2015.— Vol. 43, № 2.— P. 180–187.
11. Gemcitabine reduces MDSCs, tregs and TGFβ-1 while restoring the teff/treg ratio in patients with pancreatic cancer / E. Eriksson, J. Wenthe, S. Irenaeus [et al.] // *J. Transl. Med.*— 2016.— Vol. 14, № 1.— P. 282.
12. Treg depletion with a low-dose metronomic temozolomide regimen in a rat glioma model / C. Banissi, F. Ghiringhelli, L. Chen, A.F. Carpentier // *Cancer Immunol. Immunother.*— 2009.— Vol. 58, № 10.— P. 1627–1634.
13. 5-Fluorouracil selectively kills tumor-associated myeloid-derived suppressor cells resulting in enhanced T cell-dependent antitumor immunity / J. Vincent, G. Mignot, F. Chalmin [et al.] // *Cancer Res.*— 2010.— Vol. 70, № 8.— P. 3052–3061.
14. Gemcitabine selectively eliminates splenic Gr-1+/CD11b+ myeloid suppressor cells in tumor-bearing animals and enhances antitumor immune activity / E. Suzuki, V. Kapoor, A. S. Jassar [et al.] // *Clin. Cancer Res.*— 2005.— Vol. 11, № 18.— P. 6713–6721.
15. CD4+Foxp3+ regulatory T-cell impairment by paclitaxel is independent of toll-like receptor 4 / Y. Zhu, N. Liu, S. D. Xiong // *Scand. J. Immunol.*— 2011.— Vol. 73, № 4.— P. 301–308.
16. Vaccination during myeloid cell depletion by cancer chemotherapy fosters robust T cell responses / M. J. Welters, T. C. van der Sluis, H. van Meir [et al.] // *Sci. Transl. Med.*— 2016.— Vol. 8, № 334.— 334ra52.
17. A novel chemoimmunomodulating property of docetaxel: suppression of myeloid-derived suppressor cells in tumor bearers / K. N. Kodumudi, K. Woan, D. L. Gilvary [et al.] // *Clin. Cancer Res.*— 2010.— Vol. 16, № 18.— P. 4583–4594.
18. Platinum-based drugs disrupt STAT6-mediated suppression of immune responses against cancer in humans and mice / W. J. Lesterhuis, C. J. Punt, S. V. Hato [et al.] // *J. Clin. Invest.*— 2011.— Vol. 121, № 8.— P. 3100–3108.
19. Cyclophosphamide enhances immunity by modulating the balance of dendritic cell subsets in lymphoid organs / T. Nakahara, H. Uchi, A. M. Lesokhin [et al.] // *Blood.*— 2010.— Vol. 115, № 22.— P. 4384–4392.
20. Metronomic cyclophosphamide regimen selectively depletes CD4+CD25+ regulatory T cells and restores

- T and NK effector functions in end stage cancer patients / F. Ghiringhelli, C. Menard, P. E. Puig [et al.] // *Cancer Immunol. Immunother.*— 2007.— Vol. 56, № 5.— P. 641–648.
21. Administration of cyclophosphamide changes the immune profile of tumor-bearing mice / P. Liu, J. Jaffar, I. Hellstrom [et al.] // *J. Immunother.*— 2010.— Vol. 33, № 1.— P. 53–59.
 22. *Doloff J. C.* VEGF receptor inhibitors block the ability of metronomically dosed cyclophosphamide to activate innate immunity-induced tumor regression / J. C. Doloff, D. J. Waxman // *Cancer Res.*— 2012.— Vol. 72, № 5.— P. 1103–1115.
 23. Regular dose of gemcitabine induces an increase in CD14+ monocytes and CD11c+ dendritic cells in patients with advanced pancreatic cancer / A. Soeda, Y. Morita-Hoshi, H. Makiyama [et al.] // *Jpn. J. Clin. Oncol.*— 2009.— Vol. 39, № 12.— P. 797–806.
 24. Classification of chemotherapeutic agents based on their differential in vitro effects on dendritic cells / H. Tanaka, H. Matsushima, N. Mizumoto, A. Takashima // *Cancer Res.*— 2009.— Vol. 69, № 17.— P. 6978–6986.
 25. Chemotherapeutic agents in noncytotoxic concentrations increase antigen presentation by dendritic cells via an IL-12-dependent mechanism / G. V. Shurin, I. L. Tourkova, R. Kaneno, M. R. Shurin // *J. Immunol.*— 2009.— Vol. 183, № 1.— P. 137–144.
 26. *Mackall C. L.* T-cell immunodeficiency following cytotoxic antineoplastic therapy: a review / C. L. Mackall // *Stem. Cells.*— 2000.— Vol. 18, № 1.— P. 10–18.
 27. Lymphocyte depletion and repopulation after chemotherapy for primary breast cancer / R. Verma, R. E. Foster, K. Horgan [et al.] // *Breast Cancer Res.*— 2016.— Vol. 8, № 1.— P. 10.
 28. Humoral immune response to thymidylate synthase in colon cancer patients after 5-FU chemotherapy / Y. V. Shebzukhov, E. P. Koroleva, S. V. Khlgatian [et al.] // *Immunol. Lett.*— 2005.— Vol. 100, № 1.— P. 88–93.
 29. *Otterness I. G.* Comparative study of cyclophosphamide, 6-mercaptopurine, azathiopurine and methotrexate. Relative effects on the humoral and the cellular immune response in the mouse / I. G. Otterness, Y. H. Chang // *Clin. Exp. Immunol.*— 1976.— Vol. 26, № 2.— P. 346–354.
 30. Administration of cyclophosphamide changes the immune profile of tumor-bearing mice / P. Liu, J. Jaffar, I. Hellstrom, K. Hellstrom // *J. Immunother.*— 2010.— Vol. 33, № 1.— P. 53–59.
 31. *Berd D.* Potentiation of human cell-mediated and humoral immunity by low-dose cyclophosphamide / D. Berd, H. C. Jr. Maguire, M. J. Mastrangelo // *Cancer Res.*— 1984.— Vol. 44, № 11.— P. 5439–5443.
 32. Chemotherapy induced transient B-cell depletion boosts antibody-forming cells expansion driven by an epidermal growth factor-based cancer vaccine / E. Montero, M. Valdes, J. Avellanet [et al.] // *Vaccine.*— 2009.— Vol. 27, № 16.— P. 2230–2239.
 33. Dose-dense chemotherapy improves mechanisms of antitumor immune response / C. L. Chang, Y. T. Hsu, C. C. Wu [et al.] // *Cancer Res.*— 2013.— Vol. 73, № 1.— P. 119–127.
 34. Chemotherapy enhances vaccine-induced antitumor immunity in melanoma patients / P. Nisticò, I. Capone, B. Palermo [et al.] // *Int. J. Cancer.*— 2009.— Vol. 124, № 1.— P. 130–139.
 35. *Wu J.* Metronomic cyclophosphamide eradicates large implanted GL261 gliomas by activating antitumor Cd8+ T-cell responses and immune memory / J. Wu, D. J. Waxman // *Oncoimmunology.*— 2015.— Vol. 4, № 4.— e1005521.
 36. Th2/Th1 switch induced by a single low dose of cyclophosphamide in a rat metastatic lymphoma model / P. Matar, V. R. Rozados, S. I. Gervasoni, G. O. Scharovsky // *Cancer Immunol. Immunother.*— 2002.— Vol. 50, № 11.— P. 588–596.
 37. Chemotherapy rescues tumor-driven aberrant CD4+ T-cell differentiation and restores an activated polyfunctional helper phenotype / Z. C. Ding, B. R. Blazar, A. L. [et al.] // *Blood.*— 2010.— Vol. 115, № 12.— P. 2397–2406.
 38. Differential impairment of regulatory T cells rather than effector T cells by paclitaxel-based chemotherapy / L. Zhang, K. Dermawan, M. Jin [et al.] // *Clin. Immunol.*— 2008.— Vol. 129, № 2.— P. 219–229.
 39. Sinks, suppressors and antigen presenters: how lymphodepletion enhances T cell-mediated tumor immunotherapy / C. A. Klebanoff, H. T. Khong, P. A. Antony [et al.] // *Trends Immunol.*— 2005.— Vol. 26, № 2.— P. 111–117.
 40. Cyclophosphamide enhances the antitumor efficacy of adoptively transferred immune cells through the induction of cytokine expression, B-cell and T-cell homeostatic proliferation, and specific tumor infiltration / L. Bracci, F. Moschella, P. Sestili [et al.] // *Clin. Cancer Res.*— 2007.— Vol. 13, № 2 (Pt 1)— P. 644–653.
 41. *Salem M. L.* Dendritic cell recovery post-lymphodepletion: a potential mechanism for anti-cancer adoptive T cell therapy and vaccination / M. L. Salem, D. J. Cole // *Cancer Immunol. Immunother.*— 2010.— Vol. 59, № 3.— P. 341–353.
 42. Cyclophosphamide resets dendritic cell homeostasis and enhances antitumor immunity through effects that extend beyond regulatory T cell elimination / V. Radojicic, K. B. Bezak, M. Skarica [et al.] // *Cancer Immunol. Immunother.*— 2010.— Vol. 59, № 1.— P. 137–148.
 43. SRL172 (killed *Mycobacterium vaccae*) in addition to standard chemotherapy improves quality of life without affecting survival, in patients with advanced non-small-cell lung cancer: phase III results / M. E. O'Brien, H. Anderson, E. Kaukel [et al.] // *Ann. Oncol.*— 2004.— Vol. 15, № 6.— P. 906–914.
 44. Successful immunotherapy with *Mycobacterium vaccae* in the treatment of adenocarcinoma of the lung / J. L. Stanford, C. A. Stanford, M. E. O'Brien, J. M. Grange // *Eur. J. Cancer.*— 2008.— Vol. 44, № 2.— P. 224–227.
 45. Randomised, open-label, phase II study of gemcitabine with and without IMM-101 for advanced pancreatic cancer / A. G. Dalglish, J. Stebbing, D. J. Adamson [et al.] // *Br. J. Cancer.*— 2016.— Vol. 115, № 7.— P. 789–796.

46. Extended Survival after Complete Pathological Response in Metastatic Pancreatic Ductal Adenocarcinoma Following Induction Chemotherapy, Chemoradiotherapy, and a Novel Immunotherapy Agent, IMM-101 / M. Costa Neves, A. Giakoustidis, G. Stamp // *Cureus*.— 2015.— Vol. 7, № 12.— P. e435.
47. TG4010 immunotherapy and first-line chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer (TIME): results from the phase 2b part of a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2b/3 trial / E. Quoix, H. Lena, G. Losonczy [et al.] // *Lancet Oncol.*— 2016.— Vol. 17, № 2.— P. 212–223.
48. Vaccination during myeloid cell depletion by cancer chemotherapy fosters robust T cell responses / M. J. Welters, T. C. van der Sluis, H. van Meir [et al.] // *Sci. Transl. Med.*— 2016.— Vol. 8, № 334.— 334ra52.
49. Phase I clinical trial using peptide vaccine for human vascular endothelial growth factor receptor 2 in combination with gemcitabine for patients with advanced pancreatic cancer / M. Miyazawa, R. Ohsawa, T. Tsunoda [et al.] // *Cancer Sci.*— 2010.— Vol. 101, № 2.— P. 433–439.
50. Wilms tumor gene (WT1) peptide-based cancer vaccine combined with gemcitabine for patients with advanced pancreatic cancer / S. Nishida, S. Koido, Y. Takeda [et al.] // *J. Immunother.*— 2014.— Vol. 37, № 2.— P. 105–114.
51. Clinical and immunologic evaluation of dendritic cell-based immunotherapy in combination with gemcitabine and/or S-1 in patients with advanced pancreatic carcinoma / Y. Kimura, J. Tsukada, T. Tomoda [et al.] // *Pancreas*.— 2012.— Vol. 41, № 2.— P. 195–205.
52. Prognostic factors related to add-on dendritic cell vaccines on patients with inoperable pancreatic cancer receiving chemotherapy: a multicenter analysis / M. Kobayashi, S. Shimodaira, K. Nagai [et al.] // *Cancer Immunol. Immunother.*— 2014.— Vol. 63, № 8.— P. 797–806.
53. Androgen independent prostate cancer (AIPC) patients who receive sipuleucel-T followed by docetaxel have prolonged survival / D. P. Petrylak, P. F. Schellhammer, E. Small, M. W. Frohlich // *Am. Urolog. Assoc. Ann. Mtg.*, May 19–24, 2007, Anaheim.— Abs. 605.
54. Effectiveness and safety of chemotherapy combined with cytokine-induced killer cell / dendritic cell-cytokine-induced killer cell therapy for treatment of gastric cancer in China: A systematic review and meta-analysis / Y. Mu, C. H. Zhou, S. F. Chen [et al.] // *Cytotherapy*.— 2016.— Vol. 18, № 9.— P. 1162–1177.
55. Combination of chemotherapy and immunotherapy for colon cancer in China: a meta-analysis / Z. X. Wang, J. X. Cao, Z. P. Liu [et al.] // *World J. Gastroenterol.*— 2014.— Vol. 20, №4.— P. 1095–1106.
56. Chemotherapy plus dendritic cells co-cultured with cytokine-induced killer cells versus chemotherapy alone to treat advanced non-small-cell lung cancer: A meta-analysis / C. Zhou, D. Liu, J. Li [et al.] // *Oncotarget*.— 2016.— Vol. 7, № 52.— P. 86500–86510.
57. Immunotherapy of DC-CIK cells enhances the efficacy of chemotherapy for solid cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials in Chinese patients / X.-P. Lan, Y.-G. Chen, Zh. Wang [et al.] // *J. Zhejiang Univ.— Sci. B.*— 2015.— Vol. 16, № 9.— P. 743–756.
58. 58 MDSC-decreasing chemotherapy increases the efficacy of cytokine-induced killer cell immunotherapy in metastatic renal cell carcinoma and pancreatic cancer / Z. Wang, Y. Liu, Y. Zhang et al. // *Oncotarget*.— 2016.— Vol. 7, № 4.— P. 4760–4769.
59. Clinical effects of immunotherapy of DC-CIK combined with chemotherapy in treating patients with metastatic breast cancer / Q. Mao, L. Li, C. Zhang [et al.] // *Pak. J. Pharm. Sci.*— 2015.— Vol. 28, № 3 (Suppl).— P. 1055–1058.
60. Prospective study of cyclophosphamide, thiotepa, carboplatin combined with adoptive DC-CIK followed by metronomic cyclophosphamide therapy as salvage treatment for triple negative metastatic breast cancers patients (aged < 45) / X. Wang, J. Ren, J. Zhang [et al.] // *Clin. Transl. Oncol.*— 2016.— Vol. 18, № 1.— P. 82–87.
61. Autologous cytokine-induced killer cell transfusion in combination with gemcitabine plus cisplatin regimen chemotherapy for metastatic nasopharyngeal carcinoma / J. J. Li, M. F. Gu, K. Pan [et al.] // *J. Immunother.*— 2012.— Vol. 35, № 2.— P. 189–195.
62. Clinical Efficacy of Dendritic Cells and Cytokine-induced Killer Cells Combined with Chemotherapy for Treating Newly diagnosed Multiple Myeloma and their Effect on Function of CD4(+) CD25(+) T Cells in Peripheral Blood / X. Zhao, H. F. Ding, M. Xu [et al.] // *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi*.— 2016.— Vol. 24, № 1.— P. 122–126.
63. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma / C. Robert, L. Thomas, I. Bondarenko [et al.] // *N. Engl. J. Med.*— 2011.— Vol. 364, № 26.— P. 2517–2526.
64. A phase 2 multicenter study of ipilimumab with or without dacarbazine in chemotherapy-naive patients with advanced melanoma / E. M. Hersh, S. J. O'day, J. Powderly [et al.] // *Invest. New Drugs*.— 2011.— Vol. 29, № 3.— P. 489–498.
65. Ipilimumab in combination with paclitaxel and carboplatin as first-line treatment in stage 3B/IV non-small-cell lung cancer: results from a randomized, double-blind, multicenter phase 2 study / T. J. Lynch, I. Bondarenko, A. Luft [et al.] // *J. Clin. Oncol.*— 2012.— Vol. 30, № 17.— P. 2046–2054.
66. Ipilimumab in combination with paclitaxel and carboplatin as first-line therapy in extensive-disease-small-cell lung cancer: results from a randomized, double-blind, multicenter phase 2 trial / M. Reck, I. Bondarenko, A. Luft [et al.] // *Ann. Oncol.*— 2013.— Vol. 24, № 1.— P. 75–83.
67. Nivolumab (anti-PD-1; BMS-936558, ONO-4538) in combination with platinum-based doublet chemotherapy (PT-DC) in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): 50th ASCO Annual Meeting, May 30 – June 3, 2014, Chicago / S. J. Antonia, J. R. Brahmer, S. N. Gettingge [et al.] // *J. Clin. Oncol.*— 2014.— Vol. 32, № 15s.— P. 533s.
68. Carboplatin and pemetrexed with or without

- pembrolizumab for advanced, non-squamous non-small-cell lung cancer: a randomised, phase 2 cohort of the open-label KEYNOTE-021 study / C. J. Langer, S. M. Gadgeel, H. Borghaei [et al.] // *Lancet Oncol.*— 2016.— Vol. 17, № 11.— P. 1497–1508.
69. Safety and clinical activity of atezolizumab (anti-PDL1) in combination with nab-paclitaxel in patients with metastatic triple-negative breast cancer: Proceedings of the Thirty-Eighth Annual CTRC-AACR San Antonio Breast Cancer Symposium, December 8–12, 2015, San Antonio, Texas / S. Adams, J. R. Diamond, E. P. Hamilton [et al.] // *Cancer Res.*— 2016.— Vol. 76, № 4 (Suppl.).— Abs. P2 11–06.
70. Phase Ib trial of atezolizumab in combination with nab-paclitaxel in patients with metastatic triple-negative breast cancer (mTNBC): 52nd ASCO Annual Meeting, June 3–7, 2016, Chicago / S. Adams, J. R. Diamond, E. P. Hamilton [et al.] // *J. Clin. Oncol.*— 2016.— Vol. 34, № 15S.— P. 45s.
71. Negative immune checkpoints on T lymphocytes and their relevance to cancer immunotherapy / A. Śledzińska, L. Menger, K. Bergerhoff [et al.] // *Mol. Oncol.*— 2015.— Vol. 9, № 10.— P. 1936–1965.
72. First-line chemoimmunotherapy in metastatic breast carcinoma: Combination of paclitaxel and IMP321 (LAG-3Ig) enhances immune responses and antitumor activity / C. Brignone, M. Gutierrez, F. Mefti [et al.] // *J. Transl. Med.*— 2010.— Vol. 8.— P. 71.

КОМБІНОВАНЕ ЗАСТОСУВАННЯ ХІМІО- ТА ІМУНОТЕРАПІЇ ПРИ ЛІКУВАННІ ОНКОЛОГІЧНИХ ХВОРИХ (огляд)

Н. Е. ПРОХАЧ, П. П. СОРОЧАН, А. М. НАСОНОВА, І. А. ГРОМАКОВА

В огляді літератури розглянуто імуномодулюючі ефекти хіміотерапевтичних препаратів і подано результати клінічних випробувань застосування хіміотерапії у поєднанні з імунотерапевтичними стратегіями.

Ключові слова: хіміотерапія, імунотерапія, онкологічні захворювання.

COMBINATION OF CHEMOTHERAPY AND IMMUNOTHERAPY IN CANCER PATIENTS TREATMENT (review)

N. E. PROKHACH, P. P. SOROCHAN, A. M. NASONOVA, I. A. HROMAKOVA

The work features immunomodulatory effects of chemotherapeutic drugs and presents the results of clinical trials of chemotherapy application in combination with immunotherapeutic strategies.

Key words: chemotherapy, immunotherapy, cancer.

Поступила 21.08.2017