

Современные подходы к иммунотерапии рака почки

Н.Е. Кушлинский¹, М.В. Фридман², А.А. Морозов³, Е.С. Герштейн¹, З.Г. Кадагидзе¹, В.Б. Матвеев¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24;

²ФГБУН «Институт общей генетики им. Н.И. Вавилова РАН»; Россия, 119991 ГСП-1 Москва, ул. Губкина, 3;

³ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; Россия, 129110 Москва, ул. Шепкина 61/2, корп. 1

Контакты: Николай Евгеньевич Кушлинский biochimia@yandex.ru

Рак почки — гетерогенная группа злокачественных опухолей, которые развиваются из клеток проксимальных извитых канальцев почки. В России среди опухолей мочеполовой системы почечно-клеточный рак занимает 2-е место после злокачественных новообразований предстательной железы. Основным методом лечения почечно-клеточного рака считается радикальная нефрэктомия, в то же время отмечены высокая резистентность рака почки к химиотерапии и слабый ответ на лечение гормональными препаратами, а эффективность терапии цитокинами (интерлейкином 2, интерфероном альфа) не превышает 18–20 %. Внедрение в клиническую практику современных препаратов, воздействующих на иммунную систему, изменило прогноз заболевания для многих больных с различными злокачественными новообразованиями. В настоящее время активно разрабатываются иммунотерапевтические препараты, направленные против ингибиторных рецепторов Т-клеток, так называемых «контрольных точек иммунитета». Наиболее изученными из них являются анти-CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte associated protein 4) и анти-PD-1 (programmed cell death pathway 1)/PD-L1 (programmed death ligand 1) моноклональные антитела. В обзоре дана подробная характеристика рецептора PD-1 и его лиганда PD-L1, прогностического и предиктивного значения их экспрессии в разных типах почечно-клеточного рака и роли в подавлении противоопухолевого Т-клеточного иммунного ответа. Блокада PD-1/PD-L1 усиливает противоопухолевый иммунитет, сокращая количество и/или иммуносупрессивную активность регуляторных Т-клеток (супрессоров) и восстанавливая активность эффекторных Т-клеток, что приводит к усилению противоопухолевого иммунного ответа. Блокада PD-1 стимулирует также пролиферацию В-клеток памяти. В связи с этим препараты, подавляющие функцию PD-1, в настоящее время находят широкое применение в терапии онкологических заболеваний, в том числе рака почки. Приведен список перспективных препаратов, действующих на систему PD-1/PD-L1, используемых при лечении почечно-клеточного рака: ниволумаб, тембролизумаб и некоторых других. Проанализированы результаты клинических исследований с применением иммунотерапевтических препаратов при раке почки.

Ключевые слова: иммунотерапия, PD-1, PD-L1, почечно-клеточный рак

Для цитирования: Кушлинский Н.Е., Фридман М.В., Морозов А.А. и др. Современные подходы к иммунотерапии рака почки. Онкоурология 2018;14(2):54–67.

DOI: 10.17650/1726-9776-2018-14-2-54-67

Modern approaches to kidney cancer immunotherapy

N.E. Kushlinski¹, M.V. Fridman², A.A. Morozov³, E.S. Gershtein¹, Z.G. Kadagidze¹, V.B. Matveev¹

¹N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia;

²Vavilov Institute of General Genetics, Russian Academy of Sciences; 3 Gubkina St., Moscow 119991, Russia;

³M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research and Clinical Institute, Build. 1, 61/2 Shchepkina St., Moscow 129110, Russia

Kidney cancer is a heterogeneous group of malignant tumors that develop from cells of the proximal convoluted tubules of the kidney. In Russia renal cell carcinoma holds the 2nd place after prostate cancer among tumors of genitourinary system. The main method of renal cell carcinoma treatment is radical nephrectomy, at the same time, high resistance of kidney cancer to chemotherapy and a weak response to hormone treatment are noted, and the effectiveness of cytokine therapy (interleukin 2, interferon alfa) does not exceed 18–20 %. The introduction into clinical practice of modern immune system affecting drugs has changed the disease prognosis for many patients with various malignant neoplasms. Currently, active development of immunotherapeutic drugs directed against inhibitory receptors of T-cells, the so-called “immunity control points” takes place, the most studied among these drugs are anti-CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte associated protein 4) and anti-PD-1 (programmed cell death pathway 1)/PD-L1 (programmed death ligand 1) monoclonal antibodies. In this review a detailed description of the PD-1 receptor and its PD-L1 ligand, as well as the prognostic and predictive significance of their expression in various types of renal cell carcinoma and the role in suppressing the antitumor T-cell immune response are presented. Blockade of PD-1/PD-L1 enhances antitumor immunity reducing the amount and/or immunosuppressive activity of regulatory T-cells (suppressors) and restoring the activity of effector T-cells that leads to an enhancement of the antitumor immune response. The blockade of PD-1 also stimulates proliferation of memory B-cells. In this regard, drugs that suppress the function of PD-1 are now widely used in the treatment of cancer including

kidney cancer. The authors provide a list of promising drugs acting on PD-1/PD-L1 system used in renal cell carcinoma: nivolumab, pembrolizumab and some others. The results of clinical studies of immunotherapeutic drugs in kidney cancer are analyzed.

Key words: immunotherapy, PD-1, PD-L1, renal cell carcinoma

For citation: Kushlinskii N.E., Fridman M.V., Morozov A.A. et al. Modern approaches to kidney cancer immunotherapy. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2018;14(2):54–67.

Введение

Рак почки (почечно-клеточный рак (ПКР), гипернефроидный рак, гипернефрома, почечно-клеточная карцинома, опухоль Гравитца) — гетерогенная группа злокачественных опухолей, которые развиваются из клеток проксимальных извитых канальцев почки (паренхимы почки) [1, 2]. В настоящее время выделяют 4 основных гистологических типа ПКР, для каждого из которых характерны специфичные молекулярно-генетические нарушения, определяющие потенциал злокачественности, метастазирования и чувствительности к лекарственному лечению наряду с такими признаками, как категория Т и степень анаплазии опухоли. Наиболее распространенным является светлоклеточный рак, который характеризуется мутацией гена *VHL* и составляет 60–85 % всех опухолей почки [1–3]. Менее распространены несветлоклеточные варианты ПКР: хромофильный (папиллярный) (7–14 %), хромофобный (4–10 %) рак и рак собирательных протоков (1–2 %) [4].

Ежегодно в мире регистрируют приблизительно 210–250 тыс. новых случаев заболевания ПКР, что составляет 2–3 % в структуре злокачественных новообразований у взрослых [5]. В России среди опухолей мочеполовой системы ПКР занимает 2-е место после злокачественных новообразований предстательной железы [6] и 1–3-е место по темпам прироста [6–8]. К моменту постановки диагноза у трети больных выявляют запущенные формы заболевания с отдаленными метастазами, среди которых 1-е место занимают метастазы в легкие (50 %), 2-е — в кости (30–40 %) [9, 10]. При наличии отдаленных метастазов 5-летняя выживаемость составляет 10 %, средняя продолжительность жизни — 12–15 мес [6]. Основным методом лечения ПКР — радикальная нефрэктомия [1]. Отмечены высокая резистентность к химиотерапии и слабый ответ на лечение гормональными препаратами [11]. Эффективность терапии цитокинами (интерлейкином 2 (IL-2), интерфероном альфа (IFN-α)) не превышает 18–20 % [12]. Лучевая терапия практически неэффективна и используется только для снятия болевого синдрома при наличии костных метастазов.

Внедрение в клиническую практику современных иммунотерапевтических препаратов изменило прогноз заболевания для многих пациентов с различными злокачественными новообразованиями, в том числе

с раком почки [13–16]. При этом в сфере внимания клиницистов, заинтересованных в повышении эффективности своевременной диагностики и лечения ПКР, находится выявление новых биомаркеров опухолевого процесса и мишеней целенаправленной (таргетной) терапии [17–21].

Основой для разработки новых иммунотерапевтических препаратов послужили результаты исследований, показавшие, что опухолевые клетки для «ускользания» от иммунологического надзора используют механизмы, в физиологических условиях необходимые для предотвращения развития аутоиммунной агрессии и повреждения собственных тканей [22–24]. Регуляция этого процесса осуществляется клеточными и молекулярными факторами, значительное место среди которых занимают ингибиторные рецепторы Т-клеток, так называемые контрольные точки иммунитета [15, 25]. Наиболее изученными из них являются CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte associated protein 4 — CD152) [26–29] и PD-1 (programmed cell death pathway 1) [30–32].

Настоящий обзор посвящен взаимодействию рецептора PD-1 с его лигандами PD-L1/PD-L2 и использованию их ингибиторов при лечении ПКР.

PD-1 (CD279) — мембранный белок 1-го типа длиной 268 аминокислотных остатков, принадлежащий к семейству CD28/CTLA-4 регуляторов Т-клеток [33]. Впервые PD-1 был описан в 1992 г. [33], а кодирующий его ген *PDCD1* — в 1994 г. [34]. Известны 2 лиганда PD-1 — PD-L1 (B7-H1, или CD274) [35] и PD-L2 (B7-DC, или CD273) [36]. PD-1 содержит внеклеточный одиночный иммуноглобулиновый домен IgV с 2 тирозинсвязывающими сигнальными мотивами (ITIM (immunoreceptor tyrosine-based inhibition motif)), трансмембранный участок и внутриклеточный хвост с иммунорецепторным тирозиновым мотивом-переключателем (ITSM). Существует вариант альтернативного сплайсинга, порождающий укороченную растворимую форму PD-1 [37], диагностическая и клиническая значимость которой пока не ясна, хотя не исключено, что она может использоваться для подавления активности пути PD-1 [38]. PD-1 играет важную роль в первую очередь в подавлении активности Т-клеток и предотвращении аутоиммунных реакций [25, 30, 39]. В физиологических условиях при взаимодействии PD-1 с его лигандами происходит передача ингибиторного сигнала, предотвращающего развитие

чрезмерного иммунного ответа, запуская процессы апоптоза цитотоксических лимфоцитов.

Ключевую роль в ингибирующей функции PD-1, видимо, играет фосфорилирование тирозинового остатка на ITSM, приводящее к привлечению SH2-доменсодержащей тирозинфосфатазы 2 (SHP-2) и SHP-1 к цитоплазматическому домену PD-1 с последующим снижением CD28-опосредованной активности сигнального пути PI3K/Akt. Связывание PD-1 с лигандами ингибирует также фосфорилирование других сигнальных молекул, включая CD3, ZAP70 и PCK [40]. Сигнальный путь PD-1 ингибирует продукцию ряда цитокинов Т-клетками, среди них IFN- γ , TNF- α (tumor necrosis factor alpha, фактор некроза опухолей альфа) и IL-2. Он может подавлять пролиферацию Т-клеток и ингибировать экспрессию антиапоптотического фактора Bcl-xL, а также транскрипционных факторов GATA-3, Tbet и Eomes, ассоциированных с функцией эффекторных Т-клеток. Передача сильного положительного сигнала через CD28 и/или рецептор IL-2 может преодолеть ингибиторный эффект PD-1 на процессы пролиферации, дифференцировки и выживания Т-клеток [40].

PD-1 экспрессируется активированными Т- и В-клетками, NKT, NK-клетками, активированными моноцитами и частью дендритных клеток. Устойчивая стимуляция антигеном поддерживает его высокий уровень на Т-клетках. Максимальная экспрессия PD-1 наблюдается через 48 ч после стимуляции «необученных» (naïve) Т-клеток *in vitro* анти-CD3 или анти-CD3/анти-CD28. Цитокины, имеющие общую γ -цепь (IL-2, IL-7, IL-15, IL-21), toll-like рецепторы и интерфероны тоже могут потенцировать экспрессию PD-1 на Т-клетках [40]. Антигенпрезентирующие клетки, трансфецированные PD-L1 или PD-L2, ингибируют Т-клеточный ответ, в то время как блокада или генно-инженерное выключение PD-L1 или PD-L2 на дендритных клетках или других антигенпрезентирующих клетках увеличивает их способность стимулировать Т-клеточный ответ *in vitro* по сравнению с антигенпрезентирующими клетками дикого типа. Взаимодействие PD-1 с лигандами не только подавляет активность Т-клеток во время фазы прайминга во вторичных лимфоидных тканях, но также модулирует ответ эффекторных Т-клеток либо во время миграции к сайту воспаления, либо в самой ткани-мишени [40].

PD-1 может также ингибировать передачу сигналов через В-клеточный рецептор. Роль PD-1 в контроле продукции антител может быть связана как с непосредственным, так и с опосредованным (через Т-клетки) воздействием на В-клетки. Возникает нарушение распознавания антигена хелперными Т-клетками и, следовательно, стимуляции экспансии В-клеток. Среди Т-клеток фолликулярные хелперные клетки (TFH), экспрессирующие PD-1 на высоком

уровне, играют ключевую роль в стимуляции В-клеточного ответа. Показано, что у PD-1^{-/-} мышей линии BALB/с количество долгоживущих плазматических клеток после иммунизации сокращено. Дефектность по PD-1 ведет к увеличенному количеству TFH с аберрантным фенотипом, связанным с дисрегуляцией селекции В-клеток и разнообразия антител в герминативном центре. На моноцитах и дендритных клетках также может экспрессироваться PD-1, и не исключено, что этот сигнальный путь действует независимо от Т- и В-лимфоцитов. Регуляторные CD4⁺Foxp3⁺ Т-клетки характеризуются высокой экспрессией PD-1 и PD-L1, и соответствующий сигнальный путь важен для их формирования. Дендритные клетки PD-L1^{-/-} не способны поддерживать стимулированную TGF- β (transforming growth factor beta, трансформирующий фактор роста бета) конверсию «необученных» Т-клеток в регуляторные Т-клетки (Tregs). Взаимодействие PD-L1 со своими рецепторами (PD-1, а возможно и B7-1) на «необученных» Т-клетках приводит к развитию так называемых индуцированных Tregs (iTreg), по крайней мере частично за счет ингибирования сигнального пути mTOR/Akt. Таким образом, путь PD-1 способствует развитию толерантности, а также индукции и поддержке iTreg [40–44].

PD-L1 (B7-H1, или CD274) — лиганд PD-1 — трансмембранный белок 1-го типа с молекулярной массой 40 кДа [35]. PD-L1 постоянно экспрессируется на поверхности антигенпрезентирующих клеток, дендритных клеток и макрофагоподобных клеток периферических органов, а также клеток плаценты, островков поджелудочной железы и сетчатки. Тем не менее соответствующая матричная РНК (мРНК) обнаруживается в более широком круге тканей, и индукция экспрессии PD-L1 может происходить в Т-, В-клетках, натуральных киллерах, дендритных клетках, макрофагах, мезенхимальных стволовых клетках [45]. PD-L1 обладает сродством к CD80 — белку, находящемуся на поверхности дендритных клеток, активированных В-клеток и моноцитов, который вызывает активацию и повышает выживание Т-клеток посредством взаимодействия с CD28 на их поверхности. Действие PD-L1 конкурирует с этим процессом активации [41].

Увеличение экспрессии PD-L1 может стимулироваться IFN- γ , IL-4, IL-10, факторами роста стволовых клеток, бактериальными липополисахаридами и VEGF (vascular endothelial growth factor, фактор роста эндотелия сосудов). Существенно, что экспрессия PD-L1 стимулируется не только воспалительными цитокинами, но и конститутивными путями активации онкогенов, такими как IFN- γ /JAK2/IFN, ALK/STAT3, PI3K и MEK/ERK/STAT1. Связывание с-MET с фактором роста гепатоцитов усиливает экспрессию PD-L1 [44]. И все же основным регулятором

PD-L1 считают гипоксический фактор HIF-1 α : гипоксия резко увеличивает экспрессию PD-L1 в клетках иммунной системы и опухолях [44]. Этот путь регуляции особенно значим для ПКР, почти всегда связанного с изменением экспрессии гена *VHL* и ниже лежащих биохимических путей. Кроме того, это свидетельствует о возможности сочетания анти-PD-1/анти-PD-L1-терапии с анти-VEGF-терапией [46], а также с препаратами, направленными на подавление другого ингибитора «контрольных точек иммунитета» – CTLA-4 [47].

Количество PD-L1 регулируется CDK4/6 и Cullin 3SPOP E3 лигазой с участием протеасомопосредованной деградации. Ингибирование CDK4/6 *in vivo* повышает уровень PD-L1, видимо, в значительной степени, за счет опосредованного CDK4/6 фосфорилирования SPOP. Мутации с потерей функции SPOP тоже ведут к повышению уровня PD-L1 и сокращению количества опухолинфильтрирующих лимфоцитов (tumor infiltrating lymphocytes, TIL), что было показано на экспериментальных моделях и образцах рака предстательной железы у человека [48].

Взаимодействие PD-1/PD-L1 подавляет эффекторную фазу Т-клеточного ответа, регулируя порог активации, ингибируя пролиферацию и стимулируя апоптоз активированных Т-клеток за счет дефосфорилирования сигнальных молекул, принадлежащих к пути Т-клеточных рецепторов. PD-1 на Т-клетках, связываясь с PD-L1 и PD-L2 на антигенпрезентирующих и опухолевых клетках, может активировать LCK-опосредованное фосфорилирование тирозина цитоплазматического домена и вовлечение SHP-2 и SHP-1. В результате происходит ингибирование сигнальных путей PI3K/Akt и MAPK, блокада клеточного цикла иммунных клеток, а также переноса кальция [44].

При обобщении вышесказанного можно заключить, что PD-1 является важнейшей «контрольной точкой иммунитета», которая стимулирует апоптоз антигенспецифичных Т-клеток в лимфатических узлах и одновременно подавляет апоптоз регуляторных Т-клеток [30, 41]. Взаимодействие PD-1 с его лигандами подавляет функции Т-лимфоцитов в опухолевом микроокружении, при этом усиливая функции Tregs, что способствует «ускользанию» опухоли от иммунологического надзора [30, 41–43]. Блокада PD-1/PD-L1 усиливает противоопухолевый иммунитет, уменьшая количество и/или иммуносупрессивную активность Tregs и восстанавливая активность эффекторных Т-клеток, а также стимулирует пролиферацию В-клеток памяти. В связи с этим препараты, подавляющие функцию PD-1, в настоящее время находят широкое применение в терапии онкологических заболеваний, в том числе рака почки [21, 22, 27, 30, 32, 40, 44, 45].

Маркеры сигнального пути PD-1

Первоначально эффективность современных иммунотерапевтических препаратов была показана у больных метастатической меланомой и немелкоклеточным раком легкого, в дальнейшем к этому списку добавился ПКР, плоскоклеточный рак головы и шеи, рак мочевого пузыря, и, по-видимому, скоро в него войдут другие злокачественные опухоли. Опыт применения ингибиторов «контрольных точек иммунитета» демонстрирует их универсальность и способность вызывать клинический эффект при многих формах злокачественных новообразований. Важным преимуществом иммунотерапии является то, что препараты этого класса не оказывают прямого воздействия на опухолевые клетки, но восстанавливают реактивность собственной иммунной системы организма, что должно снижать риск развития резистентности.

Несмотря на перечисленные преимущества, механизмы, через которые реализуется эффект иммунотерапевтических препаратов, во многом остаются неизвестными. У ряда пациентов отмечается нечувствительность опухолей к препаратам и в последующем наблюдается прогрессирование опухолевого процесса на фоне проводимого лечения. Это стимулирует поиск прогностических и в первую очередь предиктивных маркеров для выделения группы больных, у которых иммунотерапевтическое лечение будет эффективным. Важнейшей проблемой при проведении иммунотерапии у онкологических больных являются побочные эффекты, которые связаны с развитием аутоиммунных реакций, поскольку они подавляют механизмы, отвечающие в физиологических условиях за предотвращение агрессии иммунной системы в отношении собственных тканей [49–52].

В отличие от химиотерапии, оценка эффективности иммунотерапевтических препаратов, которые не обладают прямым противоопухолевым действием, но восстанавливают реактивность собственной иммунной системы организма, проводится по irRC (immune related Response Criteria, иммуноопосредованные критерии ответа) [53]:

- уменьшение размеров существующих очагов без возникновения новых;
- длительная стабилизация размеров опухоли с последующим их уменьшением;
- уменьшение размеров опухоли после первоначального их увеличения;
- уменьшение размеров некоторых очагов опухоли при появлении новых.

С учетом механизма действия иммунотерапевтических препаратов на систему PD-1/PD-L1 следует предположить, что наиболее важным условием их применения является наличие в опухоли соответствующих мишеней: рецептора PD-1 или его лигандов PD-L1, PD-L2. Экспрессия PD-L2 выявлена в некоторых

солидных опухолях, коррелирует с экспрессией PD-L1 и редко встречается изолированно [54], однако связь этого лиганда с эффективностью иммунотерапевтических препаратов не изучена.

Результаты иммуногистохимического анализа экспрессии PD-L1 и его связи с эффективностью анти-PD-1-терапии в ряде крупных рандомизированных исследований оказались противоречивыми. Полагают, что эффективность воздействия иммунотерапевтических препаратов на систему PD-1/PD-L1 зависит от препарата и заболевания. Например, по данным [14] и [16], при лечении больных ПКР препаратом ниволумаб не выявлено корреляции экспрессии PD-L1 с показателями общей выживаемости. Это может быть связано с рядом причин:

- экспрессия PD-L1 может меняться при появлении новых клеточных клонов в опухоли по мере развития опухолевого процесса или исходно различаться в пределах одного очага (опухолевая гетерогенность);
- экспрессия PD-L1 может измениться на фоне применения ингибиторов тирозинкиназной активности EGFR (epidermal growth factor receptor, рецептор эпидермального фактора роста), ALK, VEGF [55], а также при проведении химио- или лучевой терапии, когда погибшие опухолевые клетки высвобождают большое число антигенов, распознающихся иммунной системой пациента, с последующим развитием в опухоли воспалительных процессов и ее инфильтрации клетками иммунной системы, способными экспрессировать PD-L1 [56];
- цитоплазматическая экспрессия PD-L1, не связывающегося с PD-1 на поверхности иммунных клеток, приводит к ложноположительным результатам [57].

Результаты также существенно зависят от техники обработки опухолевых образцов, используемых антител, отличающихся по своей аффинности, специфичности, способности связываться с разными эпитопами PD-L1, и от интерпретации полученных данных патологоанатомом [58]. Так, Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA) в 2015 г. одобрило 2 диагностических теста для оценки экспрессии PD-L1 в опухоли: PDL1 IHC 22C3 pharmDx для определения показаний к назначению пембролизумаба и 28–8 pharmDx — к назначению ниволумаба. В этих тестах используют разные антитела, отличающиеся по своей аффинности и специфичности и связывающиеся с разными эпитопами PD-L1. Более того, при применении теста 22C3 положительным результатом считается выявление экспрессии PD-L1 в ≥ 50 % окрашенных клеток, а при использовании 28–8 — ≥ 1 % [58]. Это делает невозможным прямое сравнение

результатов тестирования, полученных с помощью разных тестов. При этом экспрессировать PD-L1 способны не только клетки самой опухоли, но и инфильтрирующие опухоль клетки иммунной системы, и на данном этапе исследований неизвестно, какой характер экспрессии обладает наибольшей клинической значимостью и должен учитываться при определении PD-L1-статуса опухоли. В зависимости от времени взятия биопсии, которая могла быть получена за месяцы или годы до начала лечения иммунотерапевтическими препаратами, данные могут неточно отражать экспрессию PD-L1 в опухоли и приводить к ложноположительным или ложноотрицательным результатам [59].

Причиной ложноположительных и ложноотрицательных результатов определения экспрессии PD-L1 и PD-L2 при иммуногистохимическом исследовании могут быть генетические изменения в их генах (амплификация, полисомия, приобретение копии 9p24.1). Мутации в генах *PTEN*, *ALK*, *LKB1* также могут приводить к повышению секреции PD-L1 опухолевыми клетками. Однако на данном этапе исследований каких-либо специфических мутаций, ассоциированных с эффективностью иммунотерапии, не выявлено [58]. Тем более что эффективность иммунотерапевтических препаратов связана не с отдельными мутациями, а возрастает по мере увеличения их числа в опухолевых клетках. Однако мутационная нагрузка не всегда коррелирует с эффективностью иммунотерапии. Вероятной причиной этого являются большой разброс в антигенности образующихся мутаций и возникновение эпитопов, которые могли бы быть распознаны иммунной системой. Такие эпитопы образуются примерно при каждой 1–3-й мутации из 30–50 возникающих мутаций, поэтому использование мутационной нагрузки в качестве биомаркера на данном этапе исследований не представляется возможным.

Важную роль в формировании мутационной нагрузки играет микросателлитная нестабильность — накопление в опухоли большого количества соматических мутаций, которые потенциально могут быть распознаны иммунной системой [60]. Проведение геномного секвенирования у онкологических больных показало, что в опухолях с микросателлитной нестабильностью в среднем содержится в десятки и сотни раз больше соматических мутаций, чем в опухолях с нормальным функционированием системы репарации. Это подтверждает тот факт, что у пациентов без дефектов репарации практически не отмечено клинического ответа на иммунотерапию. Помимо этого, опухоли с микросателлитной нестабильностью характеризуются выраженной лимфоцитарной инфильтрацией. Полагают, что наличие инфильтрации опухоли Т-киллерами типа CB8+, способными распознавать антиген, презентируемый в ассоциации с молекулами главного комплекса гистосовместимости класса I, может являться одним из необходимых

Препараты, действующие на систему PD-1/PD-L1 [21]

Modulators of the PD-1/PD-L1 pathway [21]

Препарат Drug	Клиниче- ская фаза исследо- вания Phase of the clinical trial	Линия химиотера- пии Chemotherapy	Нозологи- ческая форма Type of cancer	Схема лечения Treatment scheme	Протокол Protocol
Ниволумаб Nivolumab	IV	2-я 2 nd	ПКР RCC	Ниволумаб Nivolumab	NCT02596035
Атезолизумаб Atezolizumab	III	1-я 1 st	ПКР RCC	Атезолизумаб + бевацизумаб Atezolizumab + bevacizumab Сунитиниб Sunitinib	NCT02420821
Авелумаб Avelumab	III	1-я 1 st	ПКР RCC	Авелумаб + акситиниб Avelumab + axitinib Сунитиниб Sunitinib	NCT02684006
Ниволумаб + ипилиму- маб Nivolumab + ipilimumab	III	1-я 1 st	ПКР RCC	Ниволумаб + ипилиму- маб Nivolumab + ipilimumab Сунитиниб Sunitinib	NCT02231749
Атезолизумаб Atezolizumab	II	1-я 1 st	ПКР RCC	Атезолизумаб Atezolizumab Атезолизумаб + бевацизумаб Atezolizumab + bevacizumab Сунитиниб Sunitinib	NCT01984242
Ипилиму- маб Ipilimumab	II	1-я/2-я 1 st /2 nd	ПКР RCC	Ипилиму- маб Ipilimumab	NCT00057889
Ниволумаб Nivolumab	II	1-я 1 st	ПКР RCC	Ниволумаб (предоперационно и послеоперационно) Nivolumab (preoperatively and postoperatively)	NCT02446860
Атезолизумаб Atezolizumab	I/II	2-я 2 nd	Солидные опухоли Solid tumors	Атезолизумаб + варлилу- маб Atezolizumab + varlilumab	NCT02543645
Пембролизумаб Pembrolizumab	I/II	1-я 1 st	ПКР RCC	Пембролизумаб Pembrolizumab Пазопаниб Pazopanib Пембролизумаб + пазопаниб Pembrolizumab + pazopanib	NCT02014636
Пембролизумаб Pembrolizumab	I/II	1-я/2-я 1 st /2 nd	ПКР RCC	Пембролизумаб + бевациз- умаб Pembrolizumab + bevacizumab	NCT02348008
Пембролизумаб Pembrolizumab	I/II	1-я/2-я 1 st /2 nd	ПКР RCC	Пембролизумаб + вориностат Pembrolizumab + vorinostat	NCT02619253
Пембролизумаб Pembrolizumab	I/II	2-я 2 nd	Солидные опухоли Solid tumors	Пембролизумаб + ленватиниб Pembrolizumab + lenvatinib	NCT02501096
Пембролизумаб Pembrolizumab	I/II	2-я 2 nd	Солидные опухоли Solid tumors	Пембролизумаб + эпакадостат Pembrolizumab + epacadostat	NCT02178722
Ниволумаб Nivolumab	I/II	2-я 2 nd	Солидные опухоли Solid tumors	Ниволумаб + варлилу- маб Nivolumab + varlilumab	NCT02335918
Атезолизумаб Atezolizumab	I	2-я 2 nd	Солидные опухоли Solid tumors	Атезолизумаб + CPI-444 Atezolizumab + CPI-444 CPI-444	NCT02655822
Авелумаб Avelumab	I	1-я 1 st	ПКР RCC	Авелумаб + акситиниб Avelumab + axitinib	NCT02493751

Окончание таблицы. Препараты, действующие на систему PD-1/PD1-L1 [21]
End of table. Modulators of the PD-1/PD-L1 pathway [21]

Препарат Drug	Клиниче- ская фаза исследова- ния Phase of the clinical trial	Линия химиотера- пии Chemotherapy	Нозологи- ческая форма Type of cancer	Схема лечения Treatment scheme	Протокол Protocol
Дурвалумаб + АМР-514 Durvalumab + AMP-514	I	2-я 2 nd	Солидные опухоли Solid tumors	Дурвалумаб + АМР-514 Durvalumab + AMP-514	NCT02118337
Дурвалумаб + Тремели- муаб Durvalumab + tremelimumab	I	2-я 2 nd	Солидные опухоли Solid tumors	Дурвалумаб + тремелимуаб Durvalumab + tremelimumab	NCT01975831
Ипилимумаб Ipilimumab	I	2-я 2 nd	Солидные опухоли Solid tumors	Ипилимумаб + MGA271 Ipilimumab + MGA271	NCT02381314
Пембролизумаб Pembrolizumab	I	1-я 1 st	ПКР RCC	Пембролизумаб + акситиниб Pembrolizumab + axitinib	NCT02133742
Пембролизумаб Pembrolizumab	I	2-я 2 nd	Солидные опухоли Solid tumors	Пембролизумаб + Зив-афли- берцепт Pembrolizumab + Ziv-aflibercept	NCT02298959
Пембролизумаб Pembrolizumab	I	2-я 2 nd	Солидные опухоли Solid tumors	Пембролизумаб + INCB039110 Pembrolizumab + INCB039110 Пембролизумаб + INCB050465 Pembrolizumab + INCB050465	NCT02646748
Пембролизумаб Pembrolizumab	I	2-я 2 nd	Солидные опухоли Solid tumors	Пембролизумаб + MGA271 Pembrolizumab + MGA271	NCT02475213
Пембролизумаб + ипилимуаб Pembrolizumab + ipilimumab	I	2-я 2 nd	ПКР, меланома RCC, melanoma	Пембролизумаб Pembrolizumab Пембролизумаб + ипилиму- маб Pembrolizumab + ipilimumab Пембролизумаб + ПЕГ ИФН-α-2b Pembrolizumab + PEG-IFN-α-2b	NCT02089685
Ниволумаб Nivolumab	I	1-я/2-я 1 st /2 nd	ПКР RCC	Ниволумаб + сунитиниб Nivolumab + sunitinib Ниволумаб + пазопаниб Nivolumab + pazopanib Ниволумаб + ипилимумаб Nivolumab + ipilimumab	NCT01472081
Ниволумаб Nivolumab	I	2-я 2 nd	Солидные опухоли Solid tumors	Ниволумаб + интерферон гамма Nivolumab + interferon gamma	NCT02614456
Ниволумаб Nivolumab	N/A	1-я/2-я 1 st /2 nd	ПКР RCC	Ниволумаб Nivolumab Ниволумаб + бевацизумаб Nivolumab + bevacizumab Ниволумаб + ипилимумаб Nivolumab + ipilimumab	NCT02210117

Примечание. ПКР — почечно-клеточный рак; ипилимумаб — моноклональное антитело против CTLA-4; варлилумаб — анти-CD27-моноклональное антитело; вориностат — ингибитор гистоновой деацетилазы; эпикадостат — ингибитор индоламин-2,3-диоксигеназы; CPI-444 — антагонист аденозин-A2A-рецептора; АМР-514 — анти-PD-1-моноклональное антитело; тремелимуаб — полноразмерное человеческое моноклональное антитело против CTLA-4; MGA271 — анти-B7-H3-моноклональное антитело; INCB039110 — ингибитор JAK с селективностью к JAK1; INCB050465 — ингибитор PI3K дельта; ПЕГ ИФН-α-2b — пегилированный интерферон альфа 2b.

Note. RCC — renal cell carcinoma; ipilimumab — anti-CTLA-4 monoclonal antibody; varlilumab — anti-CD27 monoclonal antibody; vorinostat — histone deacetylase inhibitor; epacadostat — indoleamine-2,3-dioxygenase inhibitor; CPI-444 — adenosine-A2A receptor antagonist; AMP-514 — anti-PD-1 monoclonal antibody; tremelimumab — full-size human anti-CTLA-4 monoclonal antibody; MGA271 — anti-B7-H3 monoclonal antibody; INCB039110 — JAK inhibitor with selectivity for JAK1; INCB050465 — PI3K-delta inhibitor; PEG-IFN-α-2b — pegylated interferon alpha-2b.

условий реализации клинического эффекта иммуно-терапевтических препаратов [60, 61].

В связи с отсутствием предиктивного значения экспрессии PD-L1 проводится поиск дополнительных биомаркеров эффективности применения иммунотерапевтических препаратов [62].

Перспективные препараты, действующие на систему PD-1/PD-L1

В таблице перечислены клинические исследования препаратов, действующих на систему PD-1/PD-L1 (отдельно или в комбинации с другими препаратами).

Краткая характеристика ингибиторов пути PD-1/PD-L1, используемых при лечении почечно-клеточного рака

Ниволумаб. Препаратом 2-й линии при терапии ПКР является ингибитор PD-1 ниволумаб — гуманизированное анти-PD-1-моноклональное антитело изотипа иммуноглобулина класса G4 (IgG4). Тяжелая γ 1-цепь гуманизирована на 91,8 %, легкая κ -цепь — на 98,9 %. Препарат был получен компанией Medarex, выведен на рынок Bristol-Myers Squibb и Ono. Согласно официальной инструкции препарат повышает риск тяжелого иммунного опосредованного воспаления легких, толстой кишки, печени, почек (с сопутствующей дисфункцией), а также иммуностимулированно-го гипотиреоза и гипертиреоза [21].

Пембролизумаб (МК-3475, или Ламбролизумаб) — высокоселективное гуманизированное антитело IgG4-изотипа против PD-1. Права на препарат принадлежат компании Merck. В 2017 г. FDA одобрило его применение при неоперабельных или метастатических солидных опухолях с проявлениями генетической нестабильности. Пембролизумаб несовместим с приемом кортикостероидов и иммуносупрессоров, может вызывать воспаление легких, эндокринных органов, кишечника, печени и почек [21].

АМР-514, или MEDI0680 — гуманизированное IgG4-моноклональное антитело против PD-1. Разработан компанией AstraZeneca. Сообщали (NCT02118337), что применение препарата в дозе 10 мг совместно с дурвалумабом хорошо переносится [21].

Авелумаб — полноразмерное моноклональное человеческое антитело к PD-L1 IgG1-изотипа, разработанное компаниями Merck KGaA, Pfizer и Eli Lilly. Побочные эффекты данного препарата близки к таковым ниволумаба и пембролизумаба. Авелумаб может индуцировать антителозависимую цитотоксичность, поскольку содержит Fc-участок [21].

Атезолизумаб — полностью гуманизированное моноклональное антитело IgG1-изотипа против PD-L1. Блокирует взаимодействие PD-L1 с PD-1 и рецепторами CD80. Наиболее частый из тяжелых побочных эффектов — инфекционное воспаление мочевыводя-

щих путей, среди других — прочие инфекции, слабость, снижение аппетита и тошнота [21].

Дурвалумаб — κ -цепь IgG1, являющегося моноклональным антителом, блокирующим взаимодействие PD-L1 (но не PD-L2) с PD-1 и CD80. Разработан компанией Medimmune/AstraZeneca, одобрен FDA в качестве иммунотерапии при онкологических заболеваниях. Не проявляет антителозависимой цитотоксичности.

Экспрессия PD-1 и PD-L1 в разных типах почечно-клеточного рака: использование для предсказания исхода и выбора терапии

Данные обзора [63] свидетельствуют о том, что при светлоклеточном ПКР PD-L1 является лучшим прогностическим маркером, чем PD-1 [63]. Экспрессию PD-L1 при светлоклеточном ПКР рассматривают как хороший предиктор эффективности терапии ниволумабом и атезолизумабом [64]. Опубликованный в 2017 г. метаанализ 7 исследований, в которые вошли более тысячи пациентов с различными солидными опухолями, включал, в том числе, и разные типы карциномы почки [65]. Было показано, что для ПКР уменьшение безрецидивной выживаемости и выживаемости без прогрессирования значимо ассоциировано с повышением экспрессии PD-L1 (hazard ratio 5,04).

В то же время X.H. Ning и соавт. проанализировали данные по секвенированию РНК, относящиеся к 522 пациентам со светлоклеточной карциномой почки, к 259 — с папиллярной карциномой и к 66 — с хромофобной карциномой, полученные из Атласа ракового генома (The Cancer Genome Atlas, TCGA), и обнаружили, что более высокий уровень мРНК PD-L1 при светлоклеточной карциноме связан с лучшими показателями общей выживаемости больных, в то время как для других типов ПКР мРНК PD-L1 вообще не является прогностическим фактором [66]. Анализ экспрессии других генов показал большую активацию при высоком уровне мРНК PD-L1 путей, связанных с иммунитетом, а при низком уровне мРНК PD-L1 — путей, связанных с гликолизом и эпителиально-мезенхимальным переходом, т. е. с прогрессией опухоли.

В работе [67] экспрессия PD-L1 была оценена в 425 полученных после операции образцах опухолей пациентов с различными типами ПКР и выявлена в 9,4 % образцов независимо от гистологического подтипа. При светлоклеточном раке экспрессия PD-L1 ассоциировалась с ядерной дифференцировкой, некрозом, саркоматоидной трансформацией, экспрессией с-MET и VEGF, а при папиллярном раке наблюдали положительную корреляцию экспрессии PD-L1 с экспрессией EGFR. Только при светлоклеточном раке почки экспрессия PD-L1 коррелировала с показателями более низкой безрецидивной и общей выживаемости.

Ретроспективный анализ 98 образцов светлоклеточной карциномы почки продемонстрировал, что экспрессия PD-L1 коррелировала с отсутствием инактивации *VHL* в опухоли, высокой плотностью PD-1, а также с неблагоприятным прогнозом выживаемости и такими его предикторами, как наличие метастазов, саркоматоидного компонента и повышенная экспрессия VEGF [68]. Позднее теми же авторами на 90 образцах светлоклеточной карциномы почки с метастазами, полученных от больных, пролеченных сунитинибом, было показано, что экспрессия с-MET коррелировала с повышенной экспрессией PD-L1, хотя влияния этих маркеров на клинический исход болезни не обнаружено [69].

Наличие саркоматоидной дифференцировки при светлоклеточном раке почки ассоциировано с устойчивостью к таргетной терапии и плохим ответом на терапию IL-2. R.W. Joseph и соавт. охарактеризовали систему PD-1/PD-L1 при таком типе дифференцировки и показали, что PD-L1-положительными были 29 (89 %) образцов. Из них в половине случаев наблюдали также коэкспрессию PD-1. Авторы сделали вывод о том, что пациенты с таким типом дифференцировки — кандидаты для анти-PD-1/анти-PD-L1-терапии [70]. Согласно [71] для ПКР саркоматоидного типа значение по тесту H-score для PD-L1 было достоверно выше, чем для типичного светлоклеточного рака, причем у 41,3 % пациентов оно достигало 10 и более. Также достоверно выше была плотность PD-1-положительных клеток как в самой опухоли, так и в инвазивном фронте новообразования: 41 % клеток саркоматоидного и 8 % эпителиоидного компонента опухоли были PD-L1-положительными и TIL-положительными [71].

Как уже отмечено, согласно обзору [63] ни PD-1, ни PD-L1 не имеют прогностического значения при всех гистологических вариантах ПКР, кроме светлоклеточной карциномы. Тем не менее мы рассмотрим ряд недавних работ, посвященных роли PD-1 и PD-L1 при этих заболеваниях. Так, в исследовании [72], включившем 102 образца папиллярной плоскоклеточной карциномы, достоверных ассоциаций экспрессии PD-L1 с безрецидивной выживаемостью/выживаемостью без прогрессирования не обнаружено, хотя экспрессия была выше для 2-го типа, чем для 1-го типа данной опухоли, а также на более поздних III–IV стадиях, чем на I–II стадиях опухолевого процесса. В работе [65], включенной в мета-анализ [67], аналогичных ассоциаций для этого типа рака почки не найдено. Тем не менее описаны 3 клинических наблюдения эффективности ниволумаба при папиллярном ПКР, причем для одного из них (рецидив метастатической папиллярной карциномы) число PD-L1-положительных клеток было менее 1 % [73].

При редкой ранней форме FH (Fumarate hydratase-deficient) ПКР ($n = 13$) все опухоли были PD-1-от-

рицательными, 2 — PD-L1-положительными, 7 — слабо положительными. TIL были PD-1-положительными только в 1 случае, слабopоложительными — в 3. Кроме того, в 5 образцах лимфоциты были слабо-PD-L1-положительными [74]. При ПКР с транслокацией Xp11.2 ($n = 36$) экспрессия PD-L1 была выявлена в 9 образцах, коррелировала с более распространенной стадией опухолевого процесса, региональными метастазами в лимфатические узлы и отдаленными метастазами, а также с худшим прогнозом безрецидивной и общей выживаемости [75].

Дополнительные предикторы эффективности анти-PD-1/анти-PD-L1-терапии

Отмечено, что поскольку подавляющее воздействие на путь PD-1 активирует цитотоксические Т-лимфоциты, то его значимость зависит от степени экспрессии антигенов главного комплекса гистосовместимости, а также от количества неоантигенов на поверхности опухолевых клеток, т. е. практически от количества новых мутаций на клетку опухоли [64]. Таким образом, чем сильнее генетическая нестабильность данного вида рака, тем лучше должен быть ответ на ингибиторы «контрольной точки». С. Ciccicarese и соавт. тоже выделяют данный фактор как значимый, в том числе для ПКР [47]. Кроме того, авторы предполагают, что предиктором может быть также состояние кишечного микробиома, ссылаясь на работу [76], в которой показано, что пациенты с метастатическим ПКР имели достоверно худший прогноз после анти-PD-1/анти-PD-L1-терапии, если до нее были пролечены антибиотиками широкого спектра действия, даже при учете других прогностических факторов. Это наблюдение было сделано всего на 80 пациентах с метастатическим ПКР, из которых антибиотиками были пролечены 16 больных [76], но оно представляет существенный интерес, поскольку до начала применения иммунотерапевтических препаратов кишечный микробиом может быть частично восстановлен.

Наиболее обнадеживающие результаты: препараты и комбинации

В настоящее время получены первые результаты терапии светлоклеточной карциномы почки ингибиторами PD-1 и PD-L1 в качестве монопрепаратов или в сочетании с ингибиторами тирозинкиназ/анти-телами к VEGF и ведутся испытания аналогичной терапии при других видах ПКР. Из приведенного в таблице полного перечня всех препаратов и проводимых испытаний мы выделим только те варианты, которые уже показали себя как наиболее перспективные [45].

В 2015 г. ниволумаб стал первым ингибитором «контрольной точки», который был признан FDA и EMEA (European Medicine Agency, Европейское агентство лекарственных средств) в качестве препарата

2-й линии для лечения метастатического ПКР. В клинических исследованиях Checkmate-016, NCT01472081 комбинации ниволумаб — сунитиниб и ниволумаб — пазопаниб показали лучшие результаты, чем одиночное применение ингибиторов тирозинкиназ, несмотря на высокую частоту побочных реакций [45, 77].

Продолжаются исследования комбинации пембролизумаб — бевацизумаб, показавшей хорошие результаты у больных, у которых уже была отменена хотя бы одна системная терапия, не связанная с побочными эффектами III степени тяжести и более (NCT02348008). Несмотря на побочные явления, хороший ответ наблюдали также для комбинации пембролизумаб — акситиниб у 52 пациентов, ранее не получавших лечение, в клинических испытаниях Keynote-018, NCT02014636. Обнадёживающе выглядят результаты лечения комбинацией авелумаб — акситиниб в качестве 1-й линии терапии больных на поздних стадиях [45].

При лечении больных распространенным ПКР хорошие результаты, несмотря на побочные эффекты, отмечены при лечении атезолизумабом в качестве монопрепарата или в комбинации с бевацизумабом, а также с другими препаратами [78], особенно для пациентов с высоким уровнем экспрессии PD-L1 на иммунных клетках (IMmotion150, NCT01984242) [45].

Некоторые перспективные дополнительные мишени для комбинированной терапии с анти-PD-1/анти-PD-L1

Известно, что в развитии ПКР важную роль играют метилирование ДНК и модификация гистонов. Проводятся клинические исследования сочетаний анти-PD-1/анти-PD-L1-терапии с ингибиторами гистондеацетилазы. Применительно к светлоклеточному раку почки этот вопрос рассматривается, например, в работе [79]. В плане поиска «ключевых точек», перспективных для терапевтического воздействия, интересен также цитокин OX-40, подавляющий образование Th17-хелперов и продукцию ими IL-17 за счет эпигенетического механизма — RelB-опосредованного рекрутирования метилтрансфераз [80]. Ингибиторы OX-40 хорошо переносятся и усиливают клеточный

иммунитет, пролиферацию Т-хелперов и супрессоров и специфический ответ на опухоль. Они применяются при лечении метастатических опухолей [81, 82].

S.R. Woo и соавт. отмечают также перспективность использования сочетания ингибиторов пути PD-1/PD-L1 с ингибиторами LAG-3 (lymphocyte-activation gene 3), указывая на значительный синергический эффект этой комбинации на мышинных моделях. LAG-3 экспрессируется на поверхности дендритных клеток, В-, НК-клеток и других Т-клеток [83]. Он подавляет пролиферацию и активацию Т-клеток, являясь лигандом главного комплекса гистосовместимости класса II.

Еще одной перспективной мишенью для комбинированной терапии с анти-PD-1/анти-PD-L1 является GITR (glucocorticoid-induced TNFR related protein receptor), экспрессирующийся миелоидными клетками, В-, Т-клетками, в том числе натуральными киллерами и Tregs. Снижение уровня GITR индуцирует пролиферацию и активацию как Т-киллеров, так и хелперных Т-клеток, а также продукцию ими цитокинов. Кроме того, оно может уменьшать иммуносупрессивную активность Tregs, что ассоциировано с потерей опухолиассоциированными Tregs экспрессии Foxp3 [84–86]. Для мышинной модели рака яичников комбинированная анти-PD-1 и анти-GITR-терапия приводила к значимому сокращению роста опухоли [87].

В настоящее время в клинических исследованиях продолжается изучение возможности повышения эффективности противоопухолевой терапии путем применения различных комбинаций иммунотерапевтических препаратов с другими методами лечения, включая химиотерапию, таргетную и лучевую терапию. Предполагается, что путем сочетанного воздействия на опухоль и иммунную систему можно добиться наилучших результатов лечения. Помимо этого, на этапе доклинических и клинических испытаний находятся препараты, направленные на восстановление активности различных звеньев иммунной системы. Дальнейшие исследования должны уточнить роль иммунотерапии в лечении злокачественных новообразований.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Матвеев В.Б., Волкова М.И. Последовательная таргетная терапия при диссеминированном раке почки. Онкоурология 2013;(1):28–33. [Matveev V.B., Volkova M.I. Sequential targeted therapy for disseminated kidney cancer. Onkourologiya = Cancer Urology 2013;(1):28–33. (In Russ.)].
2. Ljungberg B., Bensalah K., Canfield S. et al. EAU guidelines on renal cell carcinoma: 2014 update. Eur Urol 2015;67(5):913–24. DOI: 10.1016/j.eururo.2015.01.005. PMID: 25616710.
3. Михайленко Д.С., Колпаков А.В., Кушлинский Н.Е. Соматические мутации — основные события канцерогенеза при светлоклеточном раке почки. Молекулярная медицина 2016;14(4):3–9. [Mikhaylenko D.S., Kolpakov A.V., Kushlinskii N.E. Somatic mutations are the main events of carcinogenesis in the case of light-celled kidney cancer. Molekulyar-naya meditsina = Molecular Medicine 2016;14(4):3–9. (In Russ.)].
4. Бежанова С.Д. Опухоли почек. Новая классификация опухолей уrogenитальной системы Всемирной организации здравоохранения 2016 г. Архив патологии 2017;79(2):48–52. DOI: 10.17116/patol201779248-52. [Bezhanova S.D. Tumors of the kidneys. New classification of tumors of the urogenital system of the World Health Organization 2016. Arkhiv patologii =

- Pathology Archive 2017;79(2):48–52. (In Russ.).]
5. Ferlay J., Soerjomataram I., Dikshit R. et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015;136(5):E359–86. DOI: 10.1002/ijc.29210. PMID: 25220842.
6. Онкология. Национальное руководство. Краткое издание. Под ред.: В.И. Чиссова, М.И. Давыдова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. 624 с. [Oncology. National leadership. Short edition. Eds.: V.I. Chissov, M.I. Davydov. Moscow: GEOTAR-Media, 2017. 624 p. (In Russ.).]
7. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2012 г. Под ред. М.И. Давыдова, Е.М. Аксель. М.: Издательская группа РОНЦ, 2014. 226 с. [Statistics of malignant neoplasms in Russia and CIS countries in 2012. Eds.: M.I. Davydov, E.M. Aksel. Moscow: Izdatel'skaya gruppa RONTs, 2014. 226 p. (In Russ.).]
8. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2017. 250 с. [Malignant tumors in Russia in 2015 (morbidity and mortality). Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU "NMIRTS" Minzdrava Rossii, 2017. 250 p. (In Russ.).]
9. Семков А.С., Махсон А.Н., Петерсон С.Б. и др. Хирургическое лечение костных метастазов рака почки. *Онкоурология* 2010;(4):10–5. [Semkov A.S., Makhson A.N., Peterson S.B. et al. Surgical treatment of bone metastases of kidney cancer. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2010;(4):10–5. (In Russ.).]
10. Кострицкий С.В., Широкоград В.И., Семенов Д.В. и др. Хирургическое лечение больных с метастазами рака почки в позвоночник. *Онкоурология* 2014;(3):40–2. [Kostritsky S.V., Shirokograd V.I., Semenov D.V. et al. Surgical treatment of patients with metastases of kidney cancer in the spine. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2014;(3):40–2. (In Russ.).]
11. Дьяков И.Н., Зырянов С.К. Клинико-экономический анализ 1-й и 2-й линий таргетной терапии распространенного почечно-клеточного рака. *Онкоурология* 2016;12(4):43–51. DOI: 10.17650/1726-9776-2016-12-4-43-51. [D'yakov I.N., Zyryanov S.K. Clinical and economic analysis of the 1st and 2nd lines of targeted therapy of advanced renal cell carcinoma. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2016;12(4):43–51. (In Russ.).]
12. Носов Д.А., Ворошилова Е.А., Саяпина М.С. Современное представление об алгоритме лекарственного лечения и оптимальной последовательности использования таргетных препаратов. *Онкоурология* 2014;(3):12–21. [Nosov D.A., Voroshilova E.A., Sayapina M.S. Current idea of an algorithm for drug treatment and optimal succession of using targeted drugs. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2014;(3):12–21. (In Russ.).]
13. Матвеев В.Б. Ниволумаб – новый стандарт в лечении метастатического рака почки. *Онкоурология* 2017;13(3):18–26. DOI: 10.17650/1726-9776-2017-13-3-18-26. [Matveev V.B. Nivolumab is the new standard in the treatment of metastatic kidney cancer. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2017;13(3):18–26. (In Russ.).]
14. Motzer R.J., Escudier B., McDermott D.F. et al. Nivolumab versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2015;373(19):1803–13. DOI: 10.1056/NEJMoa1510665. PMID: 26406148.
15. Koshkin V.S., Rini B.I. Emerging therapeutics in refractory renal cell carcinoma. *Expert Opin Pharmacother* 2016;17(9):1225–32. DOI: 10.1080/14656566.2016.1182987. PMID: 27112171.
16. McDermott D.F., Sosman J.A., Sznol M. et al. Atezolizumab, an anti-programmed death-ligand 1 antibody, in metastatic renal cell carcinoma: long-term safety, clinical activity, and immune correlates from a phase Ia study. *J Clin Oncol* 2016;34(8):833–42. DOI: 10.1200/JCO.2015.63.7421. PMID: 26755520.
17. Биологические маркеры опухолей: фундаментальные и клинические исследования. Под ред. Н.Е. Кушлинского, М.А. Красильникова. М.: Издательство РАМН, 2017. 632 с. [Biological markers of tumors: fundamental and clinical studies. Eds.: N.E. Kushlinskii, M.A. Krasil'nikov. Moscow: Izdatel'stvo RAMN, 2017. 632 p. (In Russ.).]
18. Shoji S., Nakano M., Sato H. et al. The current status of tailor-made medicine with molecular biomarkers for patients with clear cell renal cell carcinoma. *Clin Exp Metastasis* 2014;31(1):111–34. DOI: 10.1200/JCO.2015.63.7421. PMID: 26755520.
19. Dizon D.S., Krilov L., Cohen E. et al. Clinical cancer advances 2016: annual report on progress against cancer from the American society of clinical oncology. *J Clin Oncol* 2016;34(9):987–1011. DOI: 10.1200/JCO.2015.65.8427. PMID: 26846975.
20. Barata P.C., Rini B. Treatment of renal cell carcinoma: current status and future directions. *CA Cancer J Clin* 2017;67(6):507–24. DOI: 10.3322/caac.21411. PMID: 28961310.
21. Liu K.G., Gupta S., Goel S. Immunotherapy: incorporation in the evolving paradigm of renal cancer management and future prospects. *Oncotarget* 2017;8(10):17313–27. DOI: 10.18632/oncotarget.14388. PMID: 28061473.
22. Grünwald V. Checkpoint blockade – a new treatment paradigm in renal cell carcinoma. *Oncol Res Treat* 2016;39(6):353–8. DOI: 10.1159/000446718. PMID: 27259695.
23. Schmidinger M. Clinical decision-making for immunotherapy in metastatic renal cell carcinoma. *Curr Opin Urol* 2018;28(1):29–34. DOI: 10.1097/MOU.0000000000000456. PMID: 29045250.
24. Lee J.Y., Lee H.T., Shin W. et al. Structural basis of checkpoint blockade by monoclonal antibodies in cancer immunotherapy. *Nat Commun* 2016;7:13354. Published online 2016 Oct 31. DOI: 10.1038/ncomms13354. PMID: 27796306.
25. Mataraza J.M., Gotwals P. Recent advances in immuno-oncology and its application to urological cancers. *BJU Int* 2016;118(4):506–14. DOI: 10.1111/bju.13518. PMID: 27123757.
26. Callahan M.K., Wolchok J.D. At the bedside: CTLA-4- and PD-1-blocking antibodies in cancer immunotherapy. *J Leukoc Biol* 2013;94(1):41–53. DOI: 10.1189/jlb.1212631. PMID: 23667165.
27. Poprach A., Lakomy R., Büchler T. Immunotherapy of renal cell carcinoma. *Klin Onkol* 2017;30(Suppl 3):55–61. DOI: 10.14735/amko20173S55. PMID: 29239194.
28. Sakamuri D., Glitza I.C., Betancourt Cuellar S.L. et al. Phase 1 dose-escalation study of anti CTLA-4 antibody ipilimumab and lenalidomide in patients with advanced cancers. *Mol Cancer Ther* 2017;17(3):671–6. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-17-0673. PMID: 29237802.
29. Simmons D., Lang E. The most recent oncologic emergency: what emergency physicians need to know about the potential complications of immune checkpoint inhibitors. *Cureus* 2017;9(10):e1774. DOI: 10.7759/cureus.1774. PMID: 29250474.
30. Румянцев А.Г., Тюляндин С.А. Эффективность ингибиторов контрольных точек иммунного ответа в лечении солидных опухолей. *Практическая онкология* 2016;17(2):74–89. [Rumyantsev A.G., Tyulyandin S.A. Efficacy of inhibitors of immune response control points in the treatment of solid tumors. *Prakticheskaya onkologiya = Practical Oncology* 2016;17(2):74–89. (In Russ.).]
31. Ott P.A., Hodi F.S., Robert C. CTLA-4 and PD-1/PD-L1 blockade: new immuno-

- therapeutic modalities with durable clinical benefit in melanoma patients. *Clin Cancer Res* 2013;19(19):5300–09. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-13-0143. PMID: 24089443.
32. Ross K., Jones R.J. Immune checkpoint inhibitors in renal cell carcinoma. *Clin Sci (Lond)* 2017;131(21):2627–42. DOI: 10.1042/CS20160894. PMID: 29079639.
33. Ishida Y., Agata Y., Shibahara K., Honjo T. Induced expression of PD-1, a novel member of the immunoglobulin gene superfamily, upon programmed cell death. *EMBO J* 1992;11(11):3887–95. PMID: 1396582.
34. Shinohara T., Taniwaki M., Ishida Y. et al. Structure and chromosomal localization of the human PD-1 gene (PDCD1). *Genomics* 1994;23(3):704–6. DOI: 10.1006/geno.1994.1562. PMID: 7851902.
35. Dong H., Zhu G., Tamada K., Chen L. B7-H1, a third member of the B7 family, co-stimulates T-cell proliferation and interleukin-10 secretion. *Nat Med* 1999;5(12):1365–9. DOI: 10.1038/70932. PMID: 10581077.
36. Latchman Y., Wood C.R., Chernova T. et al. PD-L2 is a second ligand for PD-1 and inhibits T cell activation. *Nat Immunol* 2001;2(3):261–8. DOI: 10.1038/85330. PMID: 11224527.
37. Nielsen C., Ohm-Laursen L., Barington T. et al. Alternative splice variants of the human PD-1 gene. *Cell Immunol* 2005;235(2):109–16. DOI: 10.1016/j.celimm.2005.07.007. PMID: 16171790.
38. Zhu X., Lang J. Soluble PD-1 and PD-L1: predictive and prognostic significance in cancer. *Oncotarget* 2017;8(57):97671–82. DOI: 10.18632/oncotarget.18311. PMID: 29228642.
39. Martini D.J., Lalani A.A., Bosse D. et al. Response to single agent PD-1 inhibitor after progression on previous PD-1/PD-L1 inhibitors: a case series. *J Immunother Cancer* 2017;5(1):66. DOI: 10.1186/s40425-017-0273-y. PMID: 28807048.
40. Riella L.V., Paterson A.M., Sharpe A.H., Chandraker A. Role of the PD-1 pathway in the immune response. *Am J Transplant* 2012;12(10):2575–87. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2012.04224.x. PMID: 22900886.
41. Ключагина Ю.И., Соколова З.А., Барышникова М.А. Роль рецептора PD1 и его лигандов PDL1 и PDL2 в иммунотерапии опухолей. *Онкопедиатрия* 2017;4(1):49–55. DOI: 10.15690/onco.v4i1.1684. [Klyuchagina Yu.I., Sokolova Z.A., Baryshnikova M.A. The role of the PD1 receptor and its PDL1 and PDL2 ligands in tumor immunotherapy. *Onkopediatriya = Oncopedagogy* 2017;4(1):49–55. (In Russ.)].
42. Pardoll D.M. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer* 2012;12(4):252–64. DOI: 10.1038/nrc3239. PMID: 22437870.
43. Patel S.P., Kurzrock R. PD-L1 expression as a predictive biomarker in cancer immunotherapy. *Mol Cancer Ther* 2015;14(4):847–56. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-14-0983. PMID: 25695955.
44. Dong Y., Sun Q., Zhang X. PD-1 and its ligands are important immune checkpoints in cancer. *Oncotarget* 2017;8(2):2171–86. DOI: 10.18632/oncotarget.13895. PMID: 27974689.
45. Yao S., Chen L. PD-1 as an immune modulatory receptor. *Cancer J* 2014;20(4):262–4. DOI: 10.1007/s10456-017-9550-0. PMID: 25098286.
46. Kuusk T., Albiges L., Escudier B. et al. Antiangiogenic therapy combined with immune checkpoint blockade in renal cancer. *Angiogenesis* 2017;20(2):205–5. DOI: 10.1007/s10456-017-9550-0. PMID: 28401381.
47. Ciccicarese C., Di Nunno V., Iacovelli R., Massari F. Future perspectives for personalized immunotherapy in renal cell carcinoma. *Expert Opin Biol Ther* 2017;17(9):1049–52. DOI: 10.1080/14712598.2017.1339030. PMID: 28592155.
48. Zhang J., Bu X., Wang H. et al. Cyclin D-CDK4 kinase destabilizes PD-L1 via Cul-3SPOP to control cancer immune surveillance. *Nature* 2018;553(7686):91–5. DOI: 10.1038/nature25015. PMID: 29160310.
49. Hofmann L., Forschner A., Loquai C. et al. Cutaneous, gastrointestinal, hepatic, endocrine, and renal side-effects of anti-PD-1 therapy. *Eur J Cancer* 2016;60:190–209. DOI: 10.1016/j.ejca.2016.02.025. PMID: 27085692.
50. Ariyasu R., Horiike A., Yoshizawa T. et al. Adrenal insufficiency related to anti-programmed death-1 therapy. *Anticancer Res* 2017;37(8):4229–32. DOI: 10.21873/anticancer.11814. PMID: 28739711.
51. Kao J.C., Liao B., Markovic S.N. et al. Neurological complications associated with anti-programmed death 1 (PD-1) antibodies. *JAMA Neurol* 2017;74(10):1216–22. DOI: 10.1001/jamaneurol.2017.1912. PMID: 28873125.
52. Naidoo J., Wang X., Woo K.M. et al. Pneumonitis in patients treated with anti-programmed death-1/programmed death ligand 1 therapy. *J Clin Oncol* 2017;35(7):709–717. DOI: 10.1200/JCO.2016.68.2005. PMID: 27646942.
53. Nishino M., Giobbie-Hurder A., Gargano M. et al. Developing a common language for tumor response to immunotherapy: immune-related response criteria using unidimensional measurements. *Clin Cancer Res* 2013;19(14):3936–43. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-13-0895. PMID: 23743568.
54. Taube J.M., Klein A., Brahmer J.R. et al. Association of PD-1, PD-1 ligands, and other features of the tumor immune micro-environment with response to anti-PD-1 therapy. *Clin Cancer Res* 2014;20(19):5064–74. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-13-3271. PMID: 24714771.
55. Gainor J.F., Sequist L.V., Shaw A.T. et al. Clinical correlation and frequency of programmed death ligand-1 (PD-L1) expression in EGFR-mutant and ALK-rearranged non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol* 2015;33(suppl.; abstr. 8012). DOI: 10.1200/jco.2015.33.15_suppl.8012.
56. Bhattacharyya T., Purushothaman K., Puthiyottil S.S. et al. Immunological interactions in radiotherapy opening a new window of opportunity. *Ann Transl Med* 2016;4(3):51. DOI: 10.3978/j.issn.2305-5839.2015.10.44. PMID: 26904573.
57. Qu Q.X., Xie F., Huang Q., Zhang X.G. Membranous and cytoplasmic expression of PD-L1 in ovarian cancer cells. *Cell Physiol Biochem* 2017;43:1893–906. DOI: 10.1159/000484109. PMID: 29055949.
58. Topalian S.L., Taube J.M., Anders R.A., Pardoll D.M. Mechanism-driven biomarkers to guide immune checkpoint blockade in cancer therapy. *Nat Rev Cancer* 2016;16(5):275–87. DOI: 10.1038/nrc.2016.36. PMID: 27079802.
59. Madore J., Vilain R.E., Menzies A.M. et al. PD-L1 expression in melanoma shows marked heterogeneity within and between patients: implications for anti-PD-1/PD-L1 clinical trials. *Pigment Cell Melanoma Res* 2015;28(3):245–53. DOI: 10.1111/pcmr.12340. PMID: 25477049.
60. Le D.T., Uram J.N., Wang H. et al. PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency. *N Engl J Med* 2015;372(26):2509–20. DOI: 10.1056/NEJMoa1500596. PMID: 26028255.
61. Tumeh P.C., Harview C.L., Yearley J.H. et al. PD-1 blockade induces responses by inhibiting adaptive immune resistance. *Nature* 2014;515(7528):568–71. DOI: 10.1038/nature13954. PMID: 25428505.
62. Ansell S.M., Lesokhin A.M., Borrello I. et al. PD-1 blockade with nivolumab in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 2015;372(4):311–9. DOI: 10.1056/NEJMoa1411087. PMID: 25482239.
63. Erlmeier F., Weichert W., Schrader A.J. et al. Prognostic impact of PD-1 and its ligands in renal cell carcinoma. *Med Oncol* 2017;34(6):99. DOI: 10.1007/s12032-017-0961-y. PMID: 28432616.
64. Yuasa T., Masuda H., Yamamoto S. et al. Biomarkers to predict prognosis and response to checkpoint inhibitors. *Int J Clin Oncol* 2017;4(4):629–34. DOI: 10.1007/s10147-017-1122-1. PMID: 28382562.

65. Wang Q., Liu F., Liu L. Prognostic significance of PD-L1 in solid tumor: an updated meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2017;96(18):e6369. DOI: 10.1097/MD.0000000000006369. PMID: 28471952.
66. Ning X.H., Gong Y.Q., He S.M. et al. Higher programmed cell death 1 ligand 1 (PD-L1) mRNA level in clear cell renal cell carcinomas is associated with a favorable outcome due to the active immune responses in tumor tissues. *Oncotarget* 2017;8(2):3355–63. DOI: 10.18632/oncotarget.13765. PMID: 27926518.
67. Shin S.J., Jeon Y.K., Kim P.J. et al. Clinicopathologic analysis of PD-L1 and PD-L2 expression in renal cell carcinoma: association with oncogenic proteins status. *Ann Sur Oncol* 2016;23(2):694–702. DOI: 10.1245/s10434-015-4903-7. PMID: 26464193.
68. Kammerer-Jacquet S.F., Crouzet L., Brunot A. et al. Independent association of PD-L1 expression with noninactivated VHL clear cell renal cell carcinoma-A finding with therapeutic potential. *Int J Cancer* 2017;140(1):142–8. DOI: 10.1002/ijc.30429. PMID: 27623354.
69. Kammerer-Jacquet S.F., Medane S. et al. Correlation of c-MET expression with PD-L1 expression in metastatic clear cell renal cell carcinoma treated by sunitinib first-line therapy. *Target Oncol* 2017;12(4):487–94. DOI: 10.1007/s11523-017-0498-1. PMID: 28550387.
70. Joseph R.W., Millis S.Z., Carballido E.M. et al. PD-1 and PD-L1 expression in renal cell carcinoma with sarcomatoid differentiation. *Cancer Immunol Res* 2015;3(12):1303–7. DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-15-0150. PMID: 26307625.
71. Kawakami F., Sircar K., Rodriguez-Canales J. et al. Programmed cell death ligand 1 and tumor-infiltrating lymphocyte status in patients with renal cell carcinoma and sarcomatoid dedifferentiation. *Cancer* 2017;123(24):4823–31. DOI: 10.1002/cncr.30937. PMID: 28832979.
72. Motoshima T., Komohara Y., Ma C. et al. PD-L1 expression in papillary renal cell carcinoma. *BMC Urol* 2017;17(1):8. DOI: 10.1186/s12894-016-0195-x. PMID: 28086852.
73. Adrianzen Herrera D.A., Fleisig S.B., Gartrell B.A. Impressive and durable response to nivolumab in a patient with metastatic type 2 papillary renal cell carcinoma: on-label but without evidence. *Invest New Drugs* 2017;35(5):665–8. DOI: 10.1007/s10637-017-0469-5. PMID: 28466375.
74. Alaghebandan R., Stehlik J., Trpkov K. et al. Programmed death-1 (PD-1) receptor/PD-1 ligand (PD-L1) expression in fumarate hydratase-deficient renal cell carcinoma. *Ann Diagn Pathol* 2017;29:17–22. DOI: 10.1016/j.anndiagpath.2017.04.007. PMID: 28807336.
75. Chang K., Qu Y., Dai B. et al. PD-L1 expression in Xp11.2 translocation renal cell carcinoma: indicator of tumor aggressiveness. *Sci Rep* 2017;7(1):2074. DOI: 10.1038/s41598-017-02005-7. PMID: 28522811.
76. Derosa L., Routy B., Enot D. et al. Impact of antibiotics on outcome in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with immune checkpoint inhibitors. *J Clin Oncol* 2017;35(Suppl 6):462. DOI: 10.1200/JCO.2017.35.6_suppl.462.
77. Negrier S., Gravis G., Perol D. et al. Temsirolimus and bevacizumab, or sunitinib, or interferon alfa and bevacizumab for patients with advanced renal cell carcinoma (TORAVA): a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2011;12(7):673–80. DOI: 10.1016/S1470-2045(11)70124-3. PMID: 21664867.
78. Eto M., Kawano Y., Hirao Y. et al. Japan RCC Trialist Collaborative Group (JRTCCG) investigators. Phase II clinical trial of sorafenib plus interferon-alpha treatment for patients with metastatic renal cell carcinoma in Japan. *BMC Cancer* 2015;15:667. DOI: 10.1186/s12885-015-1675-1. PMID: 26452347.
79. Xing T., He H. Epigenomics of clear cell renal cell carcinoma: mechanisms and potential use in molecular pathology. *Clin J Cancer Res* 2016;28(1):80–91. DOI: 10.3978/j.issn.1000-9604.2016.02.09. PMID: 27041930.
80. Xiao X., Shi X., Fan Y. et al. OX-40 signaling activates epigenetic mechanisms to repress Th17 cells and Th17-related autoimmune diseases (LYM5P.708). *J Immunol* 2015;194(1 Suppl).
81. Curti B.D., Kovacsics-Bankowski M., Morris N. et al. OX-40 is a potent immune-stimulating target in late-stage cancer patients. *Cancer Res* 2013;73(24):7189–98. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-12-4174. PMID: 24177180.
82. Linch S.N., Mcnamara M.J., Redmond W.L. OX-40 agonists and combination immunotherapy: putting the pedal to the metal. *Front Oncol* 2015;5:34. DOI: 10.3389/fonc.2015.00034. PMID: 25763356.
83. Woo S.R., Turnis M.E., Goldberg M.V. et al. Immune inhibitory molecules LAG-3 and PD-1 synergistically regulate T-cell function to promote tumoral immune escape. *Cancer Res* 2012;72(4):917–27. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-11-1620. PMID: 22186141.
84. Cohen A.D., Schaer D.A., Liu C. et al. Agonist anti-GITR monoclonal antibody induces melanoma tumor immunity in mice by altering regulatory T cell stability and intra-tumor accumulation. *PLoS One* 2010;5(5):e10436. DOI: 10.1371/journal.pone.0010436. PMID: 20454651.
85. Schaer D.A., Cohen A.D., Wolchok J.D. Anti-GITR antibodies – potential clinical applications for tumor immunotherapy. *Curr Opin Investig Drugs* 2010;11(12):1378–86. PMID: 21154120.
86. Sanmamed M.F., Pastor F., Rodriguez A. et al. Agonists of co-stimulation in cancer immunotherapy directed against CD137, OX40, GITR, CD27, CD28, and ICOS. *Semin Oncol* 2015;42(4):640–55. DOI: 10.1053/j.seminoncol.2015.05.014. PMID: 26320067.
87. Lu L., Xu X., Zhang B. et al. Combined PD-1 blockade and GITR triggering induce a potent antitumor immunity in murine cancer models and synergizes with chemotherapeutic drugs. *J Transl Med* 2014;12:36. DOI: 10.1186/1479-5876-12-36. PMID: 24502656.

Вклад авторов

Н.Е. Кушлинский: общий дизайн работы, объединение и окончательное редактирование обзора;
 М.В. Фридман: поиск литературы, написание разделов о физико-химических свойствах и молекулярных механизмах эффектов PD-1/PD-L1;
 А.А. Морозов: написание разделов, посвященных препаратам, действующим на PD-1/PD-L1;
 Е.С. Герштейн: анализ литературы и написание разделов, посвященных молекулярным маркерам эффективности анти-PD-1/PD-L1-препаратов;
 З.Г. Кагагидзе: написание и редактирование разделов, посвященных иммунологическим механизмам активации и функционирования PD-1/PD-L1-системы;
 В.Б. Матвеев: анализ данных о клиническом применении анти-PD-1/PD-L1-препаратов.

Authors' contributions

N.E. Kushlinskii: developed study design, performed final editing of the manuscript;

M.V. Fridman: performed a literature search and drafted the section devoted to physical and chemical characteristics of PD-1/PD-L1 and their mechanisms of action;

A.A. Morozov: drafted the sections devoted to modulators of the PD-1/PD-L1 pathway;

E.S. Gershtein: analyzed the literature and drafted the sections devoted to molecular markers for assessing the efficacy of anti-PD-1/PD-L1 therapy;

Z.G. Kadagidze: drafted and edited the sections devoted to immunological mechanisms of activation and functioning of the PD-1/PD-L1 pathway;

V.B. Matveev: analyzed the data on clinical application of anti-PD-1/PD-L1 agents.

ORCID авторов

N.E. Кушлинский: <https://orcid.org/0000-0002-3898-4127>

M.V. Фридман: <https://orcid.org/0000-0002-3065-8888>

A.A. Морозов: <https://orcid.org/0000-0003-4292-0801>

E.S. Герштейн: <https://orcid.org/0000-0002-3321-801X>

З.Г. Кадагидзе: <https://orcid.org/0000-0002-0058-0987>

V.B. Матвеев: <https://orcid.org/0000-0001-7748-9527>

ORCID of authors

N.E. Kushlinskii: <https://orcid.org/0000-0002-3898-4127>

M.V. Fridman: <https://orcid.org/0000-0002-3065-8888>

A.A. Morozov: <https://orcid.org/0000-0003-4292-0801>

E.S. Gershtein: <https://orcid.org/0000-0002-3321-801X>

Z.G. Kadagidze: <https://orcid.org/0000-0002-0058-0987>

V.B. Matveev: <https://orcid.org/0000-0001-7748-9527>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Статья поступила: 10.04.2018. **Принята к публикации:** 29.05.2018

Article received: 10.04.2018. **Accepted for publication:** 29.05.2018