

# Система PD-1/PD-L1 при иммунотерапии рака почки. Часть 2. Маркеры и препараты иммунотерапии рака почки



Н.Е. Кушлинский

Д. С. Набережнов, м.н.с.<sup>1</sup>А. А. Морозов, врач-уролог<sup>2</sup>М. В. Фридман, к.б.н., с.н.с.<sup>3</sup>А. А. Алферов, аспирант<sup>1</sup>В. В. Базаев, д.м.н., проф., зав. клиникой урологии<sup>2</sup>Н. Е. Кушлинский, д.м.н., проф., член-корр. РАН, зав. лабораторией клинической биохимии<sup>1</sup><sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва<sup>2</sup>ФБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского», г. Москва<sup>3</sup>ФГБУН «Институт общей генетики имени Н.И. Вавилова» Российской академии наук, г. Москва

## PD-1/PD-L1 pathway at immunotherapy of renal cell carcinoma. Part 2. Functions of signal way PD-1/PD-L1 for immune system and immunotherapy

D. S. Naberezhnov, A. A. Morozov, M. F. Fridman, A. A. Alferov, V. V. Bazaev, N. E. Kushlinsky

National Medical Research Centre of Oncology n.a. N. N. Blokhin, Moscow Regional Research Clinical Institute n.a.

M. F. Vladimirovsky, Institute for General Genetics n.a. N. I. Vavilov; Moscow, Russia

### Резюме

Рак почки — злокачественная опухоль, трудно поддающаяся традиционным методам химиотерапии. Во многих случаях выживанию опухолевых клеток способствует гиперэкспрессия белков — контрольных точек иммунной системы (таких как PD-L1), которые позволяют избежать опухолевым клеткам иммунной системы. Одним из направлений современной иммунотерапии является блокирование контрольных точек иммунитета при помощи антител. В данной части обзора нами проведен анализ литературы, описывающей PD-1, PD-L1 и PD-L2 как маркеры для предсказания течения и выбора терапии почечно-клеточного рака. Показано, что PD-L1 является лучшим прогностическим фактором, чем PD-1, PD-L2. Рассмотрены растворимые формы PD-1, PD-L1 как маркеры для неинвазивной диагностики. Дана характеристика препаратам, действующим на систему PD-1/PD-L1. В результате подведен итог о наиболее перспективных препаратах (ипилимумаб, ниволумаб, пембролизумаб и др.) и их комбинациях. В заключении нами рассмотрен текущий прогресс клинических испытаний ингибиторов контрольных точек, сочетание химиотерапии и иммунотерапии, а также безопасность и будущее перспективы развития ингибиторов PD-1/PD-L1.

**Ключевые слова:** PD-1, PD-L1, контрольные точки иммунитета, ингибиторы контрольных точек иммунитета, иммунотерапия опухолей, рак почки

### Summary

Renal cell carcinoma is highly refractory to conventional chemotherapy. The survival of tumor cell in several cases is assisted by overexpression of immune checkpoint molecules such as PD-L1 to avoid being attacked by the immune system. One of directions of contemporary immunotherapy is the blocking of checkpoint of immunity by antibodies. This part of review considers meta-analysis of the literature describing PD-1 and its ligands as prognostic markers for choice of therapy for of renal cell carcinoma. The association between PD-L1 and prognosis seems to be more robust than for PD-1 and PD-L2. Soluble forms PD-1 and PD-L1, as markers of non-invasive diagnosis is examined. The characteristic of the drug acting on the PD-1/PD-L1 system is given. In the end the conclusion is about the most effective drugs such as ipilimumab, nivolumab, pembrolizumab and their combinations is made. We also review the current progress in clinical trials, combination of drug therapy with immunotherapy, safety, and future of check point inhibitors PD-1/PD-L1.

**Key words:** PD-1, PD-L1, checkpoint of immunity, immune checkpoint inhibitors cancer immunotherapy, renal cell carcinoma.

### Введение

Рак почки (почечно-клеточный рак (ПКР), гипернефроидный рак, гипернефрома, почечно-клеточная карцинома, опухоль Гравитца, renal cell carcinoma) — гетерогенная группа злокачественных опухолей, которые развиваются из клеток проксимальных извитых канальцев почки (паренхимы почки). Как было показано в первой части обзора, основным методом лечения почечно-клеточного рака

является радикальная нефрэктомия, однако в последнее время с внедрением в клиническую практику иммунотерапевтических препаратов появилась возможность изменить прогноз течения рака почки. Одними из таких иммунотерапевтических препаратов являются ингибиторы сигнального PD-1. В первой части обзора было показано, что сигнальный путь PD-1 является важнейшей контрольной точ-

кой иммунитета, необходимой для его нормального функционирования и поддержания гомеостаза организма. Во второй части обсуждаются использование PD-1 и PD-L1 как маркеров для предсказания течения (исхода) и выбора терапии разных типов ПКР, известные препараты, действующие на систему PD-1/PD-L1 и результаты использования препаратов и их комбинаций.

## PD-1 и PD-L1 как маркеры для предсказания течения (исхода) и выбора терапии при разных типах почечно-клеточного рака

Учитывая, что механизм действия соответствующих иммунологических препаратов направлен на разрушение взаимодействия PD-1/PD-L1, следует предположить, что наиболее важным условием их применения является определение в опухоли пациентов соответствующих мишеней: рецептора PD-1 или его лигандов PD-L1, PD-L2. В настоящее время экспрессия PD-L2 выявлена в некоторых солидных опухолях, однако связь этого лиганда с эффективностью иммунотерапевтических препаратов не изучена. Сообщали, что экспрессия PD-L2 коррелирует с экспрессией PD-L1 и редко встречается изолированно [1].

Изучению PD-1 и PD-L1, как маркеров иммунотерапии, посвящен ряд исследований. Так, в обзоре F. Erlmeier *et al.* (2017) был проведен мета-анализ исследований роли PD-1 и PD-L1 с целью выявления их прогностического потенциала для разных солидных опухолей. Показано, что при светлоклеточном раке почки PD-L1 считают лучшим прогностическим маркером, чем PD-1 [2]. Экспрессию PD-L1 рассматривают при светлоклеточном раке почки как хороший предиктор эффективности терапии ниволумабом (антитела, ингибирующие PD-1) и атезолизумабом (антитела, ингибирующие PD-L1) [3]. В то же время для других гистологических вариантов ПКР, кроме светлоклеточной карциномы, ни PD-1, ни PD-L1 не имеют прогностического значения. Тем не менее мы рассмотрим ряд недавних работ, посвященных роли PD-1 и PD-L1 для этих заболеваний [2].

Другой мета-анализ работ, проведенный Q. Wang *et al.* (2017) по различным солидным ракам, включал также разные типы карциномы почки: семь исследований для более чем тысячи пациентов [4]. Основными критериями оценки служили общая выживаемость (overall survivals, OS) безрецидивная выживаемость (disease-free survival, DFS), выживаемость без прогрессирования (progression-free survivals, PFS) и их отношение (DFS/PFS) — коэффициент риска (hazard ratio, HR). Для

ПКР повышение экспрессии PD-L1 ассоциировано с низким показателем выживаемости (HR = 5,04) [4]. В то же время для других типов ПКР PD-1 и PD-L1 не является прогностическим фактором. В работе T. Motoshima *et al.* (2017) для папиллярной карциномы (102 пациента) достоверных ассоциаций экспрессии PD-L1 с DFS/PFS не обнаружено, хотя экспрессия была выше для типа 2, чем для типа 1 данной опухоли, а также выше на более поздних 3–4-й стадиях, чем на 1–2-й стадиях опухолевого процесса [5]. Аналогичные ассоциации для этого типа рака почки не были найдены также в работе S. J. Shin *et al.* (2016) [6]. Казалось бы, в этом случае ниволумаб не должен быть эффективным при лечении папиллярной карциномы, однако описаны три клинических случая, когда он проявлял такую эффективность, причем для одного (рецидив метастатической папиллярной карциномы) число PD-L1-позитивных клеток было менее 1% [7].

В то же время в работе X. H. Ning *et al.* (2017) (522 пациента со светлоклеточной карциномой почки, 259 с папиллярной карциномой, 66 с хромофобной карциномой; данные из TCGA по RNA-seq) обнаружили, что более высокий уровень мРНК PD-L1 связан при светлоклеточной карциноме с лучшими показателями общей выживаемости больных, в то время как для других типов ПКР мРНК PD-L1 вообще не является прогностическим фактором [8]. Анализ экспрессии других генов показал большую активацию при высоком уровне мРНК PD-L1 путей, связанных с иммунитетом, в то время как при низком уровне мРНК PD-L1 происходит большая активация путей, связанных с гликолизом и эпителиально-мезенхимальным переходом, то есть прогрессией опухоли. Этот результат находится в противоречии с данными других работ. Впрочем, уже упоминалось, что мРНК PD-L1 может быть обнаружен в более широком круге тканей, чем экспрессия белка. Следует также отметить, что если в регуляции концентрации PD-L1 значительную роль действительно играет деградация самого белка, то данные по мРНК являются лишь косвенными. Кроме

того, не менее значимой может быть экспрессия PD-L1 не на клетках самой опухоли, а на других типах клеток, изучать которую ретроспективно по образцам не представляется возможным.

В работе S. J. Shin *et al.* (2016) экспрессия PD-L1 была оценена в 425 образцах от больных разными типами ПКР, полученных после операции [9]. Экспрессию PD-L1 выявили в 9,4% образцов независимо от гистологического подтипа. Для светлоклеточного рака почки экспрессия PD-L1 ассоциировалась с ядерной дифференцировкой, некрозом, саркоматоидной трансформацией, экспрессией C-Met и VEGF. При папиллярном ПКР наблюдали позитивную корреляцию между экспрессией PD-L1 и EGFR. При светлоклеточном раке почки (но не при папиллярном) экспрессия PD-L1 коррелирует с показателями более низкой безрецидивной и общей выживаемости [9].

Ретроспективный анализ проведенный S. F. Kammerer-Jacquet *et al.* (2017) 98 образцов светлоклеточной карциномы почки показал, что экспрессия PD-L1 коррелирует 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 повышенной экспрессии VEGF [10].

Позднее теми же авторами для 90 образцов светлоклеточной карциномы почки с метастазами от больных, подвергнутых терапии сунитинибом, показано, что экспрессия c-Met коррелировала с повышенной экспрессией PD-L1, хотя влияния на клинический исход болезни не обнаружено [11].

R. W. Joseph *et al.* (2015) была изучена экспрессия PD-1 и PD-L1 в светлоклеточном раке почки с саркоматоидной дифференцировкой [12]. В 89% образцы (26 больных) были PD-L1 позитивны. Из этих образцов в половине случаев наблюдали также коэкспрессию PD-1. При этом только в одном из 29 наблюдений светлоклеточного рака почки отметили коэкспрессию PD-1 и PD-L1. Авторы сделали вывод, что пациенты с таким типом дифференцировки — кандидаты для анти-PD-1/PD-L1-терапии [9].

Согласно F. Kawakami *et al.* (2017) для саркоматоидной почечно-клеточной карциномы (118 пациентов vs 92 пациентов со светлоклеточным раком почки в IV стадии) тест H-score для PD-L1 был достоверно выше, чем для типичного светлоклеточного рака, причем для 41,3 % пациентов тест достигал 10 и более [13]. Достоверно выше была также плотность PD-1-позитивных клеток как в самой опухоли, так и в инвазивном фронте новообразования. Обнаружено, что 41 % клеток саркоматоидного компонента опухоли и 8 % эпителиоидного компонента были PD-L1-позитивными и TIL-позитивными.

При транслокационной форме Xp11.2 ПКР (36 пациентов) экспрессия PD-L1 (у 9 пациентов) коррелировала с более распространенной стадией опухолевого процесса, региональными метастазами в лимфоузлах и дистантными метастазами, а также худшим прогнозом безрецидивной и общей выживаемости [14].

Таким образом, результаты иммуногистохимического исследования экспрессии PD-L1 и его связи с эффективностью анти-PD-1 терапии в ряде крупных рандомизированных исследований оказались противоречивыми. Исследователи полагают, что эффективность воздействия иммунотерапевтических препаратов на систему PD-1/PD-L1 зависит от препарата и заболевания. Например, по данным R.J. Motzer *et al.* [15] и D.F. McDermott *et al.* [16] при лечении больных ПКР ниволумабом не выявлено связи экспрессии PD-L1 с показателями общей выживаемости. Это может быть связано с рядом факторов.

Полагают, что экспрессия PD-L1 может изменяться:

1. в процессе течения опухолевого процесса в связи с появлением новых клеточных клонов в опухоли, а также возможны различия в экспрессии данного биомаркера в пределах одного очага (феномен опухолевой гетерогенности);
2. на фоне применения тирозинкиназных ингибиторов, подавляющих активность EGFR, ALK, VEGF [17];
3. при проведении химиотерапии, 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, способных экспрессировать PD-L1 [18];

4. под влиянием цитоплазматической экспрессии PD-L1, который не связывается с рецептором на поверхности иммунных клеток, поэтому не несет клинической значимости, что приводит к ложноположительным результатам. См., например, Q.-X. Qu *et al.* [19], где отмечается, что в то время как мембранная экспрессия PD-L1 ингибирует активность Т-киллеров, цитоплазматическая может вносить свой вклад в рост опухоли;
5. в зависимости от техники гистологической обработки опухолевых образцов, от используемых антител, отличающихся по своей аффинности, специфичности, способности связываться с разными эпитопами PD-L1 и интерпретации полученных результатов патологоанатомом [20]. Так, например, FDA в 2015 году одобрило два 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 данных тестах используют разные антитела, которые отличаются по своей аффинности и специфичности и могут связываться с разными эпитопами PD-L1. Более того, при использовании теста 22C3 положительным результатом считается выявление экспрессии PD-L1  $\geq 50\%$  окрашенных клеток, при использовании 28-8 —  $\geq 1\%$  [20]. Это делает невозможным прямое сравнение результатов тестирования, полученных при помощи других 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;

6. в зависимости от времени взятия биопсии (которая могла быть получена за месяцы или годы до начала лечения иммунотерапевтическими препаратами). Результаты могут неточно отражать экспрессию PD-L1 в опухоли и приводить к ложноположительным или ложноотрицательным результатам [21];
7. при генетических изменениях в генах PD-L1 и PD-L2 (амплификация, полисомия, приобретение копии 9p24.1), которые могут оказаться причиной ложноположительных и ложноотрицательных результатов определения экспрессии лигандов при ИГХ исследовании, но могут быть выявлены методом флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH). При этом мутации в генах PTEN, ALK, LKB1 также могут приводить к повышению секреции PD-L1 опухолевыми клетками, что делает перспективным их изучение в качестве биомаркеров эффективности иммунотерапии. Однако на данном этапе исследований не выявлено каких-либо специфических мутаций, ассоциированных с эффективностью иммунотерапии [21]. 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 является большой разброс в антигенности возникающих мутаций и возникновения эпитопов, которые могли бы быть распознаны иммунной системой. По данным проведенных исследований, такие эпитопы образуются примерно при каждой 1–3-й мутации из 30–50 возникающих мутаций. По этой причине использование мутационной нагрузки в качестве биомаркера на данном этапе исследований не представляется возможным;
8. нарушением системы репарации неспаренных оснований (mismatch repair, MMR) (MCH) — с нако-

плением большого количества соматических мутаций в опухоли, которые потенциально могут быть распознаны иммунной системой [22]. Проведение геномного секвенирования у онкологических больных показало, что в опухолях с МСН в среднем содержится в десятки и сотни раз больше соматических мутаций по сравнению с опухолями с нормальным функционированием системы репарации. Это подтверждает тот факт, что у пациентов без наличия дефектов репарации практически не отметили клинического ответа на иммунотерапию. Однако помимо этого, опухоли с МСН характеризуются выраженной лимфоцитарной инфильтрацией. Клинические исследования D. T. Le *et al.* [22] и P. C. Tumeh *et al.* [23] полагают, что наличие инфильтрации опухоли Т-киллерами типа CD8<sup>+</sup> (способными распознавать антиген, презентируемый в ассоциации с молекулами главного комплекса гистосовместимости класса I) может являться одним из необходимых условий для реализации клинического эффекта иммунотерапевтических препаратов;

9. у многих пациентов отмечается выраженный клинический ответ на применение данных препаратов в отсутствие определяемого уровня экспрессии PD-L1, справедливо может быть и обратное. Вероятной причиной этого являются ложноположительные и ложноотрицательные результаты определения экспрессии данного биомаркера, полученные при помощи ИГХ.

В связи с отсутствием предиктивного значения экспрессии PD-L1 проводится поиск дополнительных биомаркеров эффективности применения иммунотерапевтических препаратов [24].

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

T. Yuasa *et al.* (2017) отметили, что поскольку подавляющее воздействие на PD-1 путь активирует цитотоксические Т-лимфоциты, то его значимость

зависит от экспрессии молекул главного комплекса гистосовместимости, а также от количества неоантигенов на поверхности опухолевых клеток, то есть практически от количества новых мутаций на клетку опухоли [3]. Таким образом, чем сильнее генетическая нестабильность данного вида рака, тем лучше должен быть ответ на ингибиторы контрольной точки. С. Ciccarese *et al.* (2017) тоже выделили данный фактор как значимый, в том числе конкретно для ПКР [25]. Кроме того, авторы полагают, что предиктором может быть также состояние кишечного микробиома, и ссылаются на работу [26], 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 исследование выполнено всего у 80 пациентов с метастатическим ПКР, из которых антибиотиками (главным образом фторхинолонами и бета-лактамами) было пролечено 16 человек [26], но оно представляет существенный интерес, поскольку до начала применения иммунотерапевтических препаратов кишечный микробиом может быть частично восстановлен.

#### **Препараты, действующие на систему PD-1/PD-L1**

Современные иммунотерапевтические препараты позволяют добиться клинического ответа при широком спектре злокачественных опухолей. Первоначально эффективность их применения была показана у больных метастатической меланомой и НМРЛ, в дальнейшем к этому списку добавились ПКР, плоскоклеточный рак головы и шеи, рак мочевого пузыря и, по всей видимости, 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. Отсутствие непосредственного влияния на опухолевые клетки должно снижать риск развития резистентности.

Результаты применения современных иммунотерапевтических препаратов показывают, что достигнутый клинический ответ может сохраняться в течение длительного времени после завершения курса лечения. У пациентов с отсутствием прогрессирования болезни в течение 3–4 лет после проведенного лечения практически не отмечается случаев прогрессирования заболевания. Описанные преимущества стали основанием для регистрации ряда иммунотерапевтических препаратов во многих странах.

Практически у всех современных иммунотерапевтических препаратов отмечена выраженная в разной степени противоопухолевая активность, а также хорошая переносимость по сравнению с химиотерапией и таргетными препаратами, что связано с отсутствием прямого повреждающего действия на клетки. Несмотря на перечисленные преимущества иммунотерапии, 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, иммунотерапевтическое лечение которых будет эффективным. В сфере внимания клиницистов, заинтересованных в повышении эффективности своевременной диагностики и лечения ПКР, находится выявление новых биомаркеров опухолевого процесса и мишеней целенаправленной (таргетной) терапии [27–31].

Важнейшей проблемой при проведении иммунотерапии онкологическим больным являются побочные эффекты, которые связаны с развитием аутоиммунных реакций, поскольку они подавляют механизмы,

**Таблица 3**  
**Препараты, действующие на систему PD-1/PD-L1 [31]**

| Препарат                      | Клиническая фаза исследования | Линия химиотерапии | Нозологическая форма | Схема лечения                                                               | Протокол    |
|-------------------------------|-------------------------------|--------------------|----------------------|-----------------------------------------------------------------------------|-------------|
| Ниволумаб                     | IV                            | II                 | RCC                  | Ниволумаб                                                                   | NCT02596035 |
| Атезолизумаб                  | III                           | I                  | RCC                  | Атезолизумаб + бевацизумаб<br>Сунитиниб                                     | NCT02420821 |
| Авелумаб                      | III                           | I                  | RCC                  | Авелумаб + акситиниб<br>Сунитиниб                                           | NCT02684006 |
| Ниволумаб +<br>Ипилимумаб     | III                           | I                  | RCC                  | Ниволумаб + ипилимумаб<br>Сунитиниб                                         | NCT02231749 |
| Атезолизумаб                  | II                            | I                  | RCC                  | Атезолизумаб атезолизумаб + бевацизумаб<br>Сунитиниб                        | NCT01984242 |
| Ипилимумаб                    | II                            | I / II             | RCC                  | Ипилимумаб                                                                  | NCT00057889 |
| Ниволумаб                     | II                            | I                  | RCC                  | Ниволумаб (до и после операции)                                             | NCT02446860 |
| Атезолизумаб                  | I/II                          | II                 | Solid tumors         | Атезолизумаб + варлилумаб                                                   | NCT02543645 |
| Пембролизумаб                 | I/II                          | I                  | RCC                  | Пембролизумаб<br>Пазопаниб<br>Пембролизумаб + пазопаниб                     | NCT02014636 |
| Пембролизумаб                 | I/II                          | I / II             | RCC                  | Пембролизумаб + бевацизумаб                                                 | NCT02348008 |
| Пембролизумаб                 | I/II                          | I / II             | RCC                  | Пембролизумаб + вориностат                                                  | NCT02619253 |
| Пембролизумаб                 | I/II                          | II                 | Solid tumors         | Пембролизумаб + леватиниб                                                   | NCT02501096 |
| Пембролизумаб                 | I/II                          | II                 | Solid tumors         | Пембролизумаб + эпакдаостат                                                 | NCT02178722 |
| Ниволумаб                     | I/II                          | II                 | Solid tumors         | Ниволумаб + варлилумаб                                                      | NCT02335918 |
| Атезолизумаб                  | I                             | II                 | Solid tumors         | Атезолизумаб + CPI-444<br>CPI-444                                           | NCT02655822 |
| Авелумаб                      | I                             | I                  | RCC                  | Авелумаб + акситиниб                                                        | NCT02493751 |
| Дурвалумаб + AMP-514          | I                             | II                 | Solid tumors         | Дурвалумаб + AMP-514                                                        | NCT02118337 |
| Дурвалумаб +<br>Тремелимуаb   | I                             | II                 | Solid tumors         | Дурвалумаб + тремелимуаb                                                    | NCT01975831 |
| Ипилимумаб                    | I                             | II                 | Solid tumors         | Ипилимумаб + MGA271                                                         | NCT02381314 |
| Пембролизумаб                 | I                             | I                  | RCC                  | Пембролизумаб + акситиниб                                                   | NCT02133742 |
| Пембролизумаб                 | I                             | II                 | Solid tumors         | Пембролизумаб + зивафибрецепт                                               | NCT02298959 |
| Пембролизумаб                 | I                             | II                 | Solid tumors         | Пембролизумаб + INCB039110<br>Пембролизумаб + INCB050465                    | NCT02646748 |
| Пембролизумаб                 | I                             | II                 | Solid tumors         | Пембролизумаб + MGA271                                                      | NCT02475213 |
| Пембролизумаб +<br>Ипилимумаб | I                             | II                 | RCC, melanoma        | Пембролизумаб<br>Пембролизумаб + ипилимумаб<br>Пембролизумаб + ПЕГ ИФН-α-2b | NCT02089685 |
| Ниволумаб                     | I                             | I / II             | RCC                  | Ниволумаб + сунитиниб<br>Ниволумаб + пазопаниб<br>Ниволумаб + ипилимумаб    | NCT01472081 |
| Ниволумаб                     | I                             | II                 | Solid tumors         | Ниволумаб +<br>ИФН-γ                                                        | NCT02614456 |
| Ниволумаб                     | N/A                           | I / II             | RCC                  | Ниволумаб<br>Ниволумаб + бевацизумаб<br>Ниволумаб + ипилимумаб              | NCT02210117 |

Примечание: варлилумаб — антиCD27 моноклональное антитело; вориностат — ингибитор гистоновой деацетилазы; ипакадостат — ингибитор индоламин-2,3-диоксигеназы; CPI-444 — антагонист аденозин-A2A рецептора; AMP-514 — анти PD-1 моноклональное антитело; MGA271 — анти-B7-H3 моноклональное антитело; INCB039110 — ингибитор JAK с селективностью к JAK1; INCB050465 — PI3K-дельта ингибитор; ипилимумаб — моноклональное антитело против CTLA-4; тремелимуаb — полноразмерное человеческое моноклональное антитело против CTLA-4.

отвечающие в физиологических условиях за предотвращение агрессии иммунной системы в отношении собственных тканей. Так, на фоне про-

ведения иммунотерапии возможно развитие ряда побочных эффектов с различной частотой (в 5–10% при лечении ниволумабом и пембролизу-

мабом; в 22–24% — ипилимумабом; в 54–55% — ниволумабом и ипилимумабом), включая угрожающие жизни осложнения вследствие развития тя-

желых аутоиммунных реакций [32]. При этом возможно поражение любых органов и систем с соответствующими клиническими проявлениями: гепатит, пульмонит, колит, поражение эндокринных органов (панкреатит, тиреоидит, надпочечниковая и гипопитарная недостаточность), кожи, мышц [33–35]. Однако при использовании анти-PD-1-препаратов необходимость прекращения терапии по причине развития токсичности возникает только у 5 % больных.

В отличие от химиотерапии, оценка эффективности иммунотерапевтических препаратов, которые не обладают прямым противоопухолевым действием, но восстанавливают реактивность собственной иммунной системы организма, проводится по особым критериям ответа *irRC* (*immune related Response Criteria* — иммуноопосредованные критерии ответа) [36]. В настоящее время выделено несколько разновидностей ответа на иммунотерапию, которые означают отсутствие прогрессирования заболевания: 1) уменьшение размеров существующих очагов без возникновения новых; 2) длительная стабилизация размеров опухоли с последующим уменьшением ее в размерах; 3) уменьшение в размерах опухоли после первоначального их увеличения; 4) уменьшение в размерах некоторых очагов опухоли при появлении новых.

В табл. 3 перечислены клинические исследования соответствующих препаратов (отдельно или в комбинации с другими препаратами).

### **Краткая характеристика ингибиторов PD-1/PD-L1 — пути, используемых при почечно-клеточном раке**

*Ипилимумаб* (*Ервой*) одобрен FDA для применения в первой линии терапии меланомы, а также для адъювантной терапии пациентов с III стадией этого заболевания после радикального удаления опухоли и вовлеченных в опухолевый процесс лимфатических узлов. Препарат является антителом человека, связывающим CTLA-4. Часто применяется в комбинации с ниволумабом.

*Ниволумаб*. При ПКР препаратом второй линии является ингиби-

тор PD-1 ниволумаб. Он известен под торговым названием *Опдиво*. Это гуманизированное IgG4 изотипа анти-PD-1 моноклональное антитело. Тяжелая  $\gamma$ -1 цепь гуманизована на 91,8 %, легкая  $\kappa$ -цепь гуманизована на 98,9 %. Препарат был получен Medarex, разработан Medarex и Ono Pharmaceutical и выведен на рынок Bristol-Myers Squibb (которая приобрела Medarex в 2009 году) и Ono. Согласно официальной инструкции повышает риск тяжелого иммунного опосредованного воспаления легких, толстой кишки, печени, почек (с сопутствующей дисфункцией почек), а также иммуностимулированного гипотиреоза и гипертиреоза [31].

*Пембролизумаб*, MK-3475 или ламбролизумаб — высокоселективное гуманизированное антитело IgG4 изотипа против PD-1. Известен под торговой маркой *Кейтруда*. Права на препарат принадлежат компании Merck. В 2017 году FDA одобрило его применение при неоперабельных или метастатических солидных опухолях с проявлениями генетической нестабильности. Несовместим с приемом кортикостероидов и иммуносупрессоров. Может вызывать воспаление легких, эндокринных органов, кишечника, печени и почек [31].

*AMP-514* или *MEDI0680* — гуманизированное IgG4 моноклональное антитело против PD-1. Разработан компанией AstraZeneca. Сообщали (NCT02118337), что применение в дозах 10 мг совместно с дурвалумабом хорошо переносится.

*Авелумаб* — полноразмерное моноклональное человеческое антитело IgG1 изотипа к PD-L1, разработанное Merck KGaA, Pfizer и Eli Lilly Company. Известно под торговой маркой *Бавенцио*. Побочные эффекты близки к побочным эффектам ниволумаба и пембролизумаба [31]. Может индуцировать антителозависимую цитотоксичность (ADCC), поскольку содержит Fc-участок [31].

*Атезолизумаб* — полностью гуманизированное моноклональное антитело IgG1 изотипа против PD-L1. Блокирует взаимодействие PD-L1 с PD-1 и рецепторами CD 80. Продвигается компанией Roche. Извест-

стен под торговой маркой *Тецентриг*. Наиболее обычное из тяжелых побочных эффектов — инфекционное воспаление мочевыводящих путей, среди других — прочие инфекции, слабость, снижение аппетита, тошнота [31].

*Дурвалумаб* — каппа-цепь G1 человеческого иммуноглобулина, являющегося моноклональным антителом, блокирующим взаимодействие PD-L1 с PD-1 (но не PD-L2) и CD 80. Разработан англо-шведской фармацевтической компанией Medimmune/AstraZeneca. Одобрен FDA в качестве иммунотерапии при онкологических заболеваниях. Не проявляет антителозависимой цитотоксичности. При лечении НМРЛ незначительно повышал побочные эффекты по сравнению с плацебо [31].

В Российской Федерации в 2016 году *Ервой*, *Кейтруда* и *Опдиво* были зарегистрированы для лечения меланомы. *Пембролизумаб* одобрен также к применению в качестве первой линии терапии распространенного НМРЛ с высоким уровнем экспрессии PD-L1 ( $\geq 50\%$ ).

### **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 / антителами к VEGF и ведутся испытания аналогичной терапии при других видах ПКР. Полный перечень всех препаратов и проводимых испытаний можно найти в работе [31] (табл. 3). Мы выделим только те варианты, которые уже показали себя как наиболее перспективные [37].

В 2015 году ниволумаб стал первым ингибитором контрольной точки, который был признан Food and Drug Administration (FDA, США) и European Medicine Agency (EMA) препаратом второй линии для лечения метастатического ПКР.

В клинических исследованиях Checkmate-016, NCT01472081 комбинации ниволумаб-сунитиниб и ниволумаб-пазопаниб дали лучшие ре-

зультаты, чем одиночное применение ингибиторов тирозинкиназ, несмотря на высокую частоту побочных реакций [37, 38].

Продолжаются исследования комбинации пембролизумаб-бевацизумаб, показавшей хорошие результаты для больных, у которых уже была отмена хотя бы одной системной терапии, и не связанной с побочными эффектами третьей и более степени (NCT02348008).

Хороший ответ, несмотря на побочные эффекты, наблюдали также для комбинации пембролизумаб-акситиниб у 52 пациентов, ранее не получавших лечения в клинических испытаниях Keynote-018, NCT02014636.

Обнадёживающе выглядят также результаты лечения комбинацией авелумаб-акситиниб в качестве терапии первой линии для больных на поздних стадиях [37].

При лечении больных раком на более распространенных стадиях хорошие результаты, несмотря на побочные эффекты, отмечены при лечении атезолизумабом в качестве монопрепарата или в комбинации с бевацизумабом, а также с другими препаратами [39], особенно для пациентов с высоким уровнем экспрессии PD-L1 на иммунных клетках (IMmotion 150, NCT01984242) [37].

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

Как известно (часть 1, табл. 2), ведутся клинические исследования сочетаний анти-PD-1/PD-L1 –терапии с ингибиторами гистоновой деацетилазы. Как известно, и метилирование ДНК, и модификация гистонов играют важную роль в развитии ПКР. Применительно к светлоклеточному раку почки этот вопрос обзревается, например в [40]. В плане поиска ключевых точек, перспективных для терапевтического воздействия, интересен также цитокин ОХ-40, подавляющий образование Th17-хелперов и продукцию ими IL-17 за счет эпигенетического механизма — RelB-опосредованного рекрутирования метилтрансфераз [41]. Ингибиторы ОХ40 хорошо переносятся и усиливают клеточный иммунитет,

пролиферацию Т-хелперов и супрессоров и специфический ответ на опухоль, они применяются при лечении метастатических опухолей [42, 43].

S. R. Woo *et al.* (2012) отмечают также перспективность использования в сочетании с ингибиторами PD-1/PD-L1 — пути ингибиторов LAG-3, указывая на значительный синергический эффект для мышинных моделей. LAG-3 экспрессируется на поверхности дендритных клеток, В-клеток, натуральных киллеров и других Т-клеток. Он подавляет пролиферацию и активацию Т-клеток, являясь лигандом МНС класса II [44].

Еще одной перспективной мишенью для комбинированной с анти-PD-1/PD-L1 — терапии является GITR (receptor glucocorticoid-induced TNFR related protein). GITR экспрессируется миелоидными клетками, В-клетками, 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 экспрессии Foxp3 опухоль-ассоциированными Tregs [45–47]. Для мышинной модели рака яичников комбинированная анти-PD-1 и анти-GITR-терапия приводила к значимому подавлению роста опухоли [48].

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.

### Список литературы

1. Taube J. M., Klein A., Brahmer J. R., Xu H., Pan X., Kim J. H., Chen L., Pardoll D. M., Topalian S. L., Anders R. A. 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): 5064–5074.
2. Erlmeier F., Weichert W., Schrader A. J., Autenrieth M., Hartmann A., Steffens S., Ivanyi P. Prognostic impact of PD-1 and its ligands in renal cell carcinoma. *Med. Oncol.* 2017; 34 (6): 99.
3. Yuasa T., Masuda H., Yamamoto S., Numao N., Yonese J. Biomarkers to predict prognosis and response to checkpoint inhibitors. *Int. J. Clin. Oncol.* 2017; (4): 629–634.
4. Wang Q., Liu F., Liu L. Prognostic significance of PD-L1 in solid tumor: An updated meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2017; 96 (18): e6369.
5. Motoshima T., Komohara Y., Ma C., Dewi A. K., Noguchi H., Yamada S., Nakayama T., Kitada S., Kawano Y., Takahashi W., Sugimoto M., Takeya M., Fujimoto N., Oda Y., Eto M. PD-L1 expression in papillary renal cell carcinoma. *BMC Urol.* 2017; 17 (1): 8.
6. Shin S. J., Jeon Y. K., Kim P. J., Cho Y. M., Koh J., Chung D. H., Go H. 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.
7. 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): 665–668.
8. Ning X. H., Gong Y. Q., He S. M., Li T., Wang J. Y., Peng S. H., Chen J. C., Liu J. Y., Qi N. N., Guo Y. L., Gong K. 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): 3355–3363.
9. Shin S. J., Jeon Y. K., Kim P. J., Cho Y. M., Koh J., Chung D. H., Go H. 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.
10. Kammerer-Jacquet S. F., Crouzet L., Brunot A., Dagher J., Pladys A., Edeline J., Laguerre B., Peyronnet B., Mathieu R., Verhoest G., Patard J. J., Lespagnol A., Mosser J., Denis M., Messai Y., Gad-Lapiteau S., Chouaib S., Belaud-Rotureau M. A., Bensalah K., Rioux-Leclercq N. 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): 142–148.
11. Kammerer-Jacquet S. F., Medane S., Bensalah K., Bernhard J. C., Yacoub M., Dupuis F., Ravaud A., Verhoest G., Mathieu R., Peyronnet B., Brunot A., Laguerre B., Lespagnol A., Mosser J., Dugay F., Belaud-Rotureau M. A., Rioux-Leclercq N. 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): 487–494.
12. 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): 1303–1307.
13. Kawakami F., Sircar K., Rodriguez-Canales J., Fellman B. M., Urbauer D. L., Tamboli P., Tannir N. M., Jonasch E., Wistuba I. I., Wood C. G., Karam J. A. Programmed cell death ligand 1 and tumor-infiltrating lymphocyte status in patients with renal cell carcinoma and sarcomatoid dedifferentiation. *Cancer.* 2017; 123 (24): 4823–4831.
14. Alaghebandan R., Stehlik J., Trpkov K., Magi-Galluzzi C., Condomundo E., Pane Foix M., Berney D., Sibony M., Suster S., Agaimy A., Montiel D. P., Pivovarcikova K., Michalova K., Daum

- O., Ondic O., Rotterova P., Dusek M., Hora M., Michal M., Hes O. 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.
15. Motzer R. J., Escudier B., McDermott D. F., George S., Hammers H. J., Srinivas S., Tykodi S. S., Sosman J. A., Procopio G., Plimack E. R., Castellano D., Choueiri T. K., Gurney H., Donskov F., Bono P., Wagstaff J., Gauder T. C., Ueda T., Tomita Y., Schutz F. A., Kollmannsberger C., Larkin J., Ravaud A., Simon J. S., Xu L. A., Waxman I. M., Sharma P.; CheckMate 025 Investigators. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N. Engl. J. Med.* 2015; 373 (19): 1803–1813.
  16. McDermott D. F., Sosman J. A., Sznol M., Massard C., Gordon M. S., Hamid O., Powderly J. D., Infante J. R., Fassò M., Wang Y. V., Zou W., Hegde P. S., Fine G. D., Powles T. 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): 833–842.
  17. Gainer J. F., Sequist L. V., Shaw A. T., Azzoli C. G., Piotrowska Z., Huynh T., Fulton L., Schultz K., Hata A. N., Engelman G. A., Mino-Kenudson M. 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].
  18. Bhattacharyya T., Purushothaman K., Puthiyottil S. S., Bhattacharjee A., Muttiah G. Immunological interactions in radiotherapy — opening a new window of opportunity. *Ann. Transl. Med.* 2016; 4 (3): 51.
  19. 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: 1893–1906.
  20. 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): 275–287.
  21. Madore J., Vilain R. E., Menzies A. M., Kakavand H., Wilmott J. S., Hyman J., Yearley J. H., Kefford R. F., Thompson J. F., Long G. V., Hersey P., Scolyer R. A. 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): 245–253.
  22. Le D. T., Uram J. N., Wang H., Bartlett B. R., Kemberling H., Eyring A. D., Skora A. D., Luber B. S., Azad N. S., Laheru D., Biedrzycki B., Donehower R. C., Zaheer A., Fisher G. A., Crocenzi T. S., Lee J. J., Duffy S. M., Goldberg R. M., de la Chapelle A., Koshiji M., Bahjefee F., Huebner T., Hruban R. H., Wood L. D., Cuka N., Pardoll D. M., Papadopoulos N., Kinzler K. W., Zhou S., Cornish T. C., Taube J. M., Anders R. A., Eshleman J. R., Vogelstein B., Diaz L. A. Jr. PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency. *N. Engl. J. Med.* 2015; 372 (26): 2509–2520.
  23. Tumeq P. C., Harvieu C. L., Yearley J. H., Shintaku I. P., Taylor E. J., Robert L., Chmielowski B., Spasic M., Henry G., Ciobanu V., West A. N., Carmona M., Kivork C., Seja E., Cherry G., Gutfreder A. J., Grogan T. R., Mateus C., Tomasik G., Glaspy J. A., Emerson R. O., Robins H., Pierce R. H., Elashoff D. A., Robert C., Ribas A. PD-1 blockade induces responses by inhibiting adaptive immune resistance. *Nature.* 2014; 515 (7528): 568–571.
  24. Zhang Y., Zhu W., Zhang X., Qu Q., Zhang L. Expression and clinical significance of programmed death-1 on lymphocytes and programmed death ligand-1 on monocytes in the peripheral blood of patients with cervical cancer. *Oncol. Lett.* 2017; 14 (6): 7225–7231.
  25. Ciccarese C., Di Nunno V., Iacovelli R., Massari F. Future perspectives for personalized immunotherapy in renal cell carcinoma. *Expert. Opin. Biol. Ther.* 2017; 17 (9): 1049–1052.
  26. Derosa L., Routy B., Enot D., Baciarello G., Massard D., Lariot. 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.
  27. Биологические маркеры опухолей: фундаментальные и клинические исследования (Под ред. Н. Е. Кушлинского и М. А. Красильникова) / М.: Издательство РАМН, 2017. 632с. [Biological markers of tumors: fundamental and clinical studies (Edited by N. E. Kushlinskii and M. A. Krasil'nikov) / M.: RAMS Publishing house, 2017. 632s. (In Russ.).]
  28. Shoji S., Nakano M., Sato H., Tang X. Y., Osamura Y. R., Terachi T., Uchida T., Takeya K. The current status of tailor-made medicine with molecular biomarkers for patients with clear cell renal cell carcinoma. *Clin. Exp. Metastasis.* 2014; 31 (1): 111–134.
  29. Dizon D. S., Krilov L., Cohen E., Gangadhar T., Ganz P. A., Hensing T. A., Hunger S., Krishnamurthi S. S., Lassman A. B., Markham M. J., Mayer E., Neuss M., Pal S. K., Richardson L. C., Schilsky R., Schwartz G. K., Spriggs D. R., Villalona-Calero M. A., Villani G., Masters G. 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.
  30. Barata P. C., Rini B. Treatment of renal cell carcinoma: Current status and future directions. *CA Cancer J. Clin.* 2017; 67 (6): 507–524.
  31. Liu K. G., Gupta S., Goel S. Immunotherapy: incorporation in the evolving paradigm of renal cancer management and future prospects. *Oncotarget.* 2017; 8 (10): 17313–17327.
  32. Hofmann L., Forschner A., Loquai C., Goldinger S. M., Zimmer L., Ugurel S., Schmidgen M. I., Gutzmer R., Utikal J. S., Göppner D., Hassel J. C., Meier F., Tietze J. K., Thomas I., Weishaupt C., Leverkus M., Wähl R., Dieflich U., Garbe C., Kirchnerberger M. C., Eigentler T., Berking C., Gesierich A., Krackhardt A. M., Schadendorf D., Schuler G., Dummer R., Heinzelinger L. M. Cutaneous, gastrointestinal, hepatic, endocrine, and renal side-effects of anti-PD-1 therapy. *Eur. J. Cancer.* 2016; 60: 190–209.
  33. Ariyasu R., Horiike A., Yoshizawa T., Dotsu Y., Koyama J., Saiki M., Sonoda T., Nishikawa S., Kitazono S., Yanagitani N., Nishio M. Adrenal Insufficiency Related to Anti-Programmed Death-1 Therapy. *Anticancer Res.* 2017; 37 (8): 4229–4232.
  34. Kao J. C., Liao B., Markovic S. N., Klein C. J., Naddaf E., Staff N. P., Liewluck T., Hammack J. E., Sandroni P., Finnes H., Mauermann M. L. Neurological Complications Associated With Anti-Programmed Death 1 (PD-1) Antibodies. *JAMA Neurol.* 2017; 74 (10): 1216–1222.
  35. Naidoo J., Wang X., Woo K. M., Iyriboz T., Halpenny D., Cunningham J., Chaff J. E., Segal N. H., Callahan M. K., Lesokhin A. M., Rosenberg J., Voss M. H., Rudin C. M., Rizvi H., Hou X., Rodriguez K., Albano M., Gordon R. A., Leduc C., Rekhman N., Harris B., Menzies A. M., Guminski A. D., Carlino M. S., Kong B. Y., Wolchok J. D., Postow M. A., Long G. V., Hellmann M. D. Pneumonitis in Patients Treated With Anti-Programmed Death-1 / Programmed Death Ligand 1 Therapy. *J. Clin. Oncol.* 2017; 35 (7): 709–717.
  36. Nishino M., Giobbie-Hurder A., Gargano M., Suda M., Ramaiya N. H., Hodi F. S. Developing a common language for tumor response to immunotherapy: immune-related response criteria using unidimensional measurements. *Clin. Cancer Res.* 2013; 19 (14): 3936–3943.
  37. Kuusk T., Albiges L., Escudier B., Grivas N., Haanen J., Powles T., Bex A. Antiangiogenic therapy combined with immune checkpoint blockade in renal cancer. *Angiogenesis.* 2017; 20 (2): 205–215.
  38. Négrier S., Gravis G., Péro D., Chevreau C., Delva R., Bay J. O., Blanc E., Ferlay C., Geoffrois L., Rolland F., Legouffe E., Sevin E., Laguerre B., Escudier B. 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): 673–680.
  39. Eto M., Kawano Y., Hirao Y., Mita K., Arai Y., Tsukamoto T., Hashine K., Matsubara A., Fujioka T., Kimura G., Shinohara N., Tatsugami K., Hinotsu S., Naito S.; Japan RCC Trialist Collaborative Group (JRTCG) 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.
  40. 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.
  41. Xiao X., Shi X., Fan Y., Zhang X., Wu M., Liu W., Zhao P., Wu C., Minze L., Ghobrial R., Li X. OX40 signaling activates epigenetic mechanisms to repress Th17 cells and Th17-related autoimmune diseases (LYMSP.708). *J. Immunol.* 2015; 194 (1 Suppl.) 134.13. (тезисы).
  42. Curti B. D., Kovacsovic-Bankowski M., Morris N., Walker E., Chisholm L., Floyd K., Walker J., Gonzalez I., Meeuwse T., Fox B. A., Moudgil T., Miller W., Haley D., Coffey T., Fisher B., Delanty-Miller L., Rymarchuk N., Kelly T., Crocenzi T., Bernstein E., Sanborn R., Urba W. J., Weinberg A. D. OX40 is a potent immune-stimulating target in late-stage cancer patients. *Cancer Res.* 2013; 73 (24): 7189–7198.
  43. Linch S. N., McNamara M. J., Redmond W. L. OX40 agonists and combination immunotherapy: putting the pedal to the metal. *Front. Oncol.* 2015; 5: 34.
  44. Woo S. R., Turnis M. E., Goldberg M. V., Bankoti J., Selby M., Nirschl C. J., Bettini M. L., Gravano D. M., Vogel P., Liu C. L., Tangsombatvisit S., Grosso J. F., Netto G., Smeltzer M. P., Chaux A., Utz P. J., Workman C. J., Pardoll D. M., Korman A. J., Drake C. G., Vignali D. A. Immune inhibitory molecules LAG-3 and PD-1 synergistically regulate T-cell function to promote tumoral immune escape. *Cancer Res.* 2012; 72 (4): 917–927.
  45. Cohen A. D., Schaar D. A., Liu C., Li Y., Hirschhorn-Cymerman D., Kim S. C., Diab A., Rizzuto G., Duan F., Perales M. A., Merghoub T., Houghton A. N., Wolchok J. D. 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.
  46. Schaar D. A., Cohen A. D., Wolchok J. D. Anti-GITR antibodies — potential clinical applications for tumor immunotherapy. *Curr. Opin. Investig. Drugs.* 2010; 11 (12): 1378–1386.
  47. Sanmamed M. F., Pastor F., Rodriguez A., Perez-Gracia J. L., Rodriguez-Ruiz M. E., Jure-Kunkel M., Melero I. Agonists of co-stimulation in cancer immunotherapy directed against CD137, OX40, GITR, CD27, CD28, and ICOS. *Semin. Oncol.* 2015; 42 (4): 640–655.
  48. Lu L., Xu X., Zhang B., Zhang R., Ji H., Wang X. 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.

**Для цитирования.** Набережных Д. С., Морозов А. А., Фридман М. В., Алферов А. А., Базаев В. В., Кушлинский Н. Е. Система PD1/PD-L1 при иммунотерапии рака почки. Часть 2. Маркеры и препараты иммунотерапии рака почки // Медицинский алфавит. Серия «Диагностика и онкотерапия». — 2019. — Т. 1. — 10 (385). — С. 54–61.

