

Биомаркеры опухолевого микроокружения злокачественных новообразований почек, мочевого пузыря, предстательной железы (обзор литературы)

Н. Б. Захарова, А. Н. Понукалин, М. Л. Чехонацкая, А. Ю. Королев, Ю. М. Комягина

ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет имени В. И. Разумовского» Минздрава России, г. Саратов

РЕЗЮМЕ

Развитие злокачественной трансформации ткани сопровождается накоплением в ней клеток иммунной системы или клеток опухолевого микроокружения (МкО). Выделено три варианта накопления иммунных клеток: «иммуннопустынный» фенотип, «горячие» опухоли, с цитолитическим Т-клеточным ответом. В обзоре представлены иммунотерапевтические стратегии воздействия с целью усиления способности МкО инициировать иммунные механизмы, способные блокировать развитие опухолевой ткани. Проведен анализ представленных данных о значении иммуноонкологических биомаркеров в качестве лабораторных показателей терапевтической эффективности лекарственной терапии, направленной на восстановление ключевых иммунных путей защиты при онкоурологических заболеваниях. Обобщены результаты исследования эффективности иммуноонкологических биомаркеров для оценки состояния противоопухолевого иммунитета при злокачественных новообразованиях мочевого пузыря, почек, предстательной железы.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: иммунотерапия, биомаркеры, рак почки, рак мочевого пузыря, рак предстательной железы, медиаторы микроокружения опухоли, метастазирование.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Biomarkers of tumor microenvironment of malignant neoplasms of kidneys, urinary bladder, and prostate gland (literature review)

N. B. Zakharova, A. N. Ponukalin, M. L. Chekhonatskaya, A. Yu. Korolev, Yu. M. Komyagina

Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Saratov, Russia

SUMMARY

The development of malignant tissue transformation is accompanied by the accumulation of immune system cells or tumor microenvironment cells (MCO) in it. Three variants of immune cell accumulation were identified: the 'immune desert' phenotype, 'hot' tumors, with a cytolytic T-cell response. The review presents immunotherapeutic strategies of exposure in order to enhance the ability of MCO to initiate immune mechanisms capable of blocking the development of tumor tissue. The analysis of the presented data on the importance of immuno-oncological biomarkers as laboratory indicators of the therapeutic effectiveness of drug therapy aimed at restoring key immune defense pathways in oncological diseases was carried out. The results of the study of the effectiveness of immuno-oncological biomarkers for assessing the state of antitumor immunity in malignant neoplasms of the bladder, kidneys, prostate gland are summarized.

KEY WORDS: kidney cancer, bladder cancer, prostate cancer, tumor microenvironment mediators, metastasis.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Введение

В настоящее время одним из ведущих направлений противоопухолевой терапии становится восстановление иммунной защиты, разрушенной в процессе опухолевого роста [1].

Иммунотерапия привела к революции в области лечения многих запущенных форм рака. С помощью современной иммунотерапии усиливают адаптивный ответ системы иммунитета, направленный против опухолевых клеток на метастатических стадиях онкозаболеваний [2]. Вместе с тем установлено, что для большого процента пациентов на метастатических стадиях иммунотерапия не эффективна, что связано с целым рядом механизмов, позволяющих клеткам опухоли менять систему иммунологического надзора: неограниченное размножение, уклонение от супрессоров роста, инвазия и метастазирование, остановка апоптоза, «включение» ангиогенеза, высокая пролиферативная активность, ускоренный

энергетический обмен, перестройка механизмов иммунной защиты, нестабильность генома и развитие мутаций [3, 4].

Развитие злокачественной трансформированной ткани сопровождается накоплением в ней ряда клеток иммунной системы или клеток опухолевого микроокружения (МкО). В составе МкО выделено три варианта накопления иммунных клеток. Один из них – «иммунная пустыня», связанная с иммуносупрессией и отсутствие в ней эндогенного противоопухолевого ответа, «иммуннопустынный» фенотип [5]. Второй и третий типы – «воспаленные» или «горячие» опухоли с инфильтратами иммунных клеток в центральной части или на краях и с экспрессией PD-L1 опухоли, с активированным или цитолитическим Т-клеточным ответом. Постоянное взаимодействие между клетками макроорганизма и МкО происходит с помощью медиаторов иммунорегуляторных процессов, цитокинов

и факторов роста, а также ферментов, сопровождающих перестройку структуры межклеточного матрикса. Медиаторы МкО обладают противоопухолевыми и проопухолевыми свойствами [6]. Выработка клетками МкО факторов роста, хемокинов и цитокинов с помощью аутокринных и паракринных факторов на этапе активации противоопухолевого иммунного ответа способствует блокаде опухолевого роста [7]. При подавлении иммунной активности МкО развиваются прогрессия опухолевого роста и метастазирование, устойчивость к лечению. Установлено, что побочные эффекты традиционных стратегий лечения опухолевых заболеваний, лучевой терапии и химиотерапии связаны прежде всего с разрушением иммунной активности противоопухолевого иммунитета на уровне МкО, приводящего к развитию терапевтической резистентности [8].

По мере роста рынка иммунотерапевтических препаратов, превысившего к настоящему времени объем 10 миллиардов долларов, нарастает интерес к биомаркерам прогноза эффективности иммунотерапии [2]. Поиск биомаркеров, предсказывающих чувствительность опухолевого роста, до и после иммунотерапии проводится в опухолевой микросреде или микроокружении опухоли (МкО) [3] и является современным направлением персонализированного подхода лечения злокачественных новообразований, применения таргетной и иммунотерапии.

Материалы и методы

Проанализированы публикации в базах данных ClinicalKey, Elsevier Science, Europe PubMed Central, PubMed Central, Smart Citations, Medline Plus Health Information, электронной научной библиотеке России по ключевым словам «иммунотерапия», «биомаркеры», «рак почки», «рак мочевого пузыря», «рак предстательной железы», «медиаторы микроокружения опухоли», «метастазирование». Из 153 статей, отвечающих запросам, было отобрано 56 публикаций.

Иммунотерапевтические стратегии

В настоящее время появились новые многообещающие разработки иммунотерапевтических стратегий воздействия с целью усиления способности клеток МкО инициировать иммунные механизмы, способные блокировать развитие опухолевой ткани [9]. К одному из таких методов иммунотерапии относится применение блокаторов иммунных чекпойнтов. Это уже известное направление в терапии онкологических заболеваний – ингибирование регуляторных Т-клеточных механизмов с помощью нейтрализующих антител к PD-1, PD-L1 или CTLA4, ингибиторы сигнального пути PD-1/PD-L1/PD-L2 [10]. В основе метода – запуск механизма переключения иммунной системы на разрушение с режима ухода от иммунного надзора. Применение чекпойнт-ингибиторов снимает «тормозные» влияния или блокаду иммунной системы, что помогает ей распознавать и атаковать опухолевые клетки, развивая стойкий от-

вет при различных злокачественных новообразованиях на этапе развития метастазов. Они блокируют рецептор PD-1 на цитотоксических лимфоцитах или один из его лигандов – PD-L1, восстанавливая активность противоопухолевого ответа иммунных клеток МкО [11]. Несмотря на то что только у 20–30% пациентов достигается положительный результат, иммунотерапия нашла свое место в лечении многих запущенных форм рака [12, 13]. Считается, что ответы на иммунотерапевтические вмешательства переменчивы и непредсказуемы прежде всего из-за отсутствия достаточно эффективных прогностических биомаркеров [14]. Ряд побочных эффектов иммуноонкологических препаратов связан с развитием аутоиммунных реакций в первые 6 месяцев после отмены терапии и иногда до года. После отмены терапии развиваются аутоиммунные поражения любых органов и систем, включая развитие пневмонита, гепатита, панкреатита, колита, тиреоидита, гипопаратиреоза, поражения кожи, мышц и т. д. [15] Отмена анти-PD-1 – препаратов по причине развития иммуноопосредованных нежелательных явлений (иоНЯ) имеет место у 5% больных [16]. Также отмечено, что в ряде случаев иммунотерапия сопровождается гиперпрогрессированием или этапом бурного роста опухоли с дальнейшим неблагоприятным течением заболевания [17].

При прогнозировании эффективности блокады иммунных контрольных точек опухолевого роста учитывается тип активности клеток МкО. Установлено, что при иммунотерапии «горячих» опухолей или с иммуновоспаленным фенотипом и активными эффекторными клетками, но в стадии блокады, развивается наиболее высокий терапевтический ответ. При иммунотерапии опухолей по типу «холодной» опухоли с отсутствием Т-клеток в опухолевом микроокружении проявляется первичная резистентность к иммунотерапии [18, 19].

Еще одним из иммунотерапевтических подходов является противоопухолевая вакцинация. Она направлена на различные поверхностные рецепторы дендритных клеток, относящихся к потенциальным мишеням противоопухолевых вакцин. Показано, что дендритно-клеточная вакцина вызывает пролиферацию и активацию периферических опухольспецифичных цитотоксических лимфоцитов [20].

В настоящее время эффективность терапии противоопухолевыми вакцинами у онкологических пациентов в среднем составляет 15% [21].

Определенный положительный результат показал тип иммунотерапии с использованием технологии адаптивного переноса клеток. Его основой является выделение аутологичных лимфоцитов, инфильтрирующих уже существующую опухоль, последующая культивация лимфоцитов *ex vivo* в присутствии активирующих цитокинов, тестирование полученных субпопуляций *in vitro* против опухолевых клеток пациента [22]. Это позволяет увеличить число активных в отношении опухоли аутологичных Т-клеток при их обратном введении пациенту для развития цитотоксического ответа [23, 24, 25].

Относительно новый вид иммунотерапии – адаптивный перенос лимфоцитов с химерными антигенными рецепторами (chimeric antigen receptors, CARs), относящихся к синтетическим, не существующими в природе [26, 27].

Метод ингибирования опухолюассоциированных макрофагов

К новой, разрабатываемой иммунотерапевтической стратегии в лечении солидных опухолей относят также разработку методов ингибирования активации опухолюассоциированных макрофагов (ТАМ) [28]. Как известно, наиболее многочисленными клетками в МкО являются макрофаги, способные к трансформации в противоположные активационные состояния М1 и М2 [29]. Проникая в ткань опухоли, ТАМ проявляют фенотип М2 и участвуют в ангиогенезе, инвазии опухоли, метастазировании, иммуносупрессии [30, 31, 32]. Их нарастание в опухолевой ткани обеспечивает прогрессию роста опухолевой ткани, активацию секреции внеклеточных везикул и сигнальных молекул [33, 34]. С активацией ТАМ связывают подъем содержания в опухолевой ткани таких медиаторов, как трансформирующий фактор роста $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$), фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), фактор роста тромбоцитов (PDGF), макрофагальный колониестимулирующий фактор (M-CSF) и др. [35]. Установлено, что накопление перечисленных медиаторов в опухолевой ткани сопровождается активацией ангиогенеза, индукцией Treg-клеток, метаболическим голоданием с инактивацией Т-клеток, индукцией раковых стволовых клеток, эпителиально-мезенхимальным переходом (ЭМП), инвазией, миграцией и развитием метастазов [36]. При блокаде перехода макрофагов в ТАМ в МкО запускается каскад событий, который создает условия для прекращения пролиферации клеток опухоли, блокирует их метастатическую активность, усиливает иммунную защиту организма [37]. Предложены следующие подходы блокады: истощение ТАМ при участии ингибиторов; блокада воспалительной инфильтрации опухолевой ткани моноцитами; транскрипционное перепрограммирование фенотипа М2 фармакологическими ингибиторами STAT3 и STAT6; перепрограммирование ТАМ в М1-подобные макрофаги [38, 39].

Предиктивные молекулярные маркеры

Развитие эффективных методов лечения онкологических больных в настоящее время связывают с внедрением в клиническую практику арсенала предиктивных молекулярных маркеров для оценки эффективности применения иммунотерапевтических препаратов [40]. Включение молекулярных маркеров в диагностический процесс позволит значительно увеличить продолжительность жизни онкологических больных, обеспечит рациональное использование противоопухолевых препаратов и приведет к развитию персонализированных программ лечения [41]. Разработку периферических биомаркеров для иммунотерапевтических подходов относят к клинически

важной и быстро развивающейся области онкологии. Использование технологий, включающих многоцветную проточную и массовую цитометрию, секвенирование всего транскриптома, эпигенетический анализ, мультианалитические иммуноанализы сыворотки и др., позволяет получить широкое представление о периферической иммунной системе и ее связи с МкО [42]. В целом ряде исследований показано, что исследование содержания молекулярно-генетических биомаркеров в сыворотке крови, тканях, характеризующих активность инфильтрирующих опухоль иммунных клеток, дает возможность провести оценку эффективности иммуногенных эффектов противоопухолевой терапии, а также прогнозировать развитие ее осложнений [43].

Как известно, цитокины являются активными участниками опухолевого процесса. Цитокины/хемокины, колониестимулирующие и факторы роста в периферической крови секретируются как опухолью, так и ее микроокружением [44]. Перестройка цитокиновой сети МкО сопровождается развитием ЭМП, приводит к появлению автономной цитокиновой сети, сопровождающейся прогрессией опухолевого роста и ее способности к метастазированию [45]. Установлено, что при ЭМП в опухолевых тканях и сыворотке крови имеет место подъем уровня TNF- α , одного из основных цитокинов, поддерживающих опухолевый рост, их выживание, инвазию и метастазирование. В целом ряде исследований показано прогностическое значение таких цитокинов, как TGF- $\beta 1$, IL-6, IL-8 и IL-10, при оценке эффективности иммунотерапии [46]. Несмотря на подтверждение влияния иммунотерапевтических агентов на целый ряд биомаркеров, определяемых в сыворотке крови, на сегодняшний день они не получили одобрение Общества иммунотерапии рака (SITC) для пациентов с онкологическими заболеваниями. Тем не менее биомаркеры периферической крови относят к идеальным показателям для включения в повседневную клиническую практику [47]. SITC провело 16–17.05.2018 семинар «Биомаркеры иммуноонкологии: современное состояние», на котором были представлены организованные для мониторинга и анализа иммунного рака центры (СИМАС) и сеть для обмена иммунологическими данными о раке (CIDC) [48]. Имеющиеся в настоящее время данные о некоторых биомаркерах, влияющих на успех иммунотерапии рака, включают: опухолевую мутационную нагрузку; общий иммунный статус пациента; наличие инфильтратов Т-лимфоцитов; экспрессию опухолевого PD-L1; чувствительность опухолевых клеток к уничтожению Т-клеток (включая экспрессию МНС, функциональный путь рецептора IFN-g); воспаление, опосредованное миелоидными клетками (высокий уровень С-реактивного белка (CRP) и IL-6); высокий уровень лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в сыворотке (что отражает как опухолевую нагрузку, так и анаэробный гликолиз) [49]. Периферические иммунные ответы измеряются для клеточного состава и функции с помощью массовой цитометрии крови, для определения иммунорегуляторных медиаторов сыворотки, а также

состава микробиома каловых масс [50]. И все же пока не установлены предиктивные биомаркеры эффективности иммунотерапии, которые могли бы найти свое место в клинической практике.

Дальнейшие исследования по проверке воспроизводимости, чувствительности и специфичности таких биомаркеров в перспективе будут способствовать развитию иммунотерапевтических стратегий лечения больных раком простаты (РПЖ) и мочевого пузыря (РМЖ), почечно-клеточного рака (ПКР).

Биомаркеры МкО при раке мочевого пузыря

Новые методы лечения РМП, основанные на иммунотерапии, отнесены в настоящее время к наиболее многообещающим направлениям системной терапии заболевания. Ингибирование пути PD 1/PD-L1, как ожидается, станет основным видом терапии метастатического РМП. С молекулярной точки зрения, рак мочевого пузыря относят к категории «иммунологически горячей», состоящей из множества гетерогенных характеристик, влияющих на мутацию гена, изменение числа копий гена, неоантигены, инфильтрацию иммунными клетками [51]. Установлено, что показатели иммунитета тесно связаны с такими клиническими характеристиками РМЖ, как стадия, распространенность опухолевого процесса и прогноз заболевания [52]. Несмотря на широкое применение в урологии иммунотерапии, в качестве биомаркера значение исследования уровня PD-L1, как и остальных медиаторов, участвующих в формировании МкО, недостаточно изучено [53].

Биомаркеры МкО при раке почек

Распространенный подтип светлоклеточного почечно-клеточного рака (сПКР), встречающегося в 70–80% случаев, относится к наиболее метастатически активной группе опухолевых образований вследствие мутационных изменений гена фон Хиппель-Линдау (VHL) [54]. Потеря опухолевого супрессора VHL приводит в движение гипоксический путь с участием факторов транскрипции, индуцируемых гипоксией (HIF). Этот путь индуцирует снабжение кислородом опухолевой ткани или гиперваскуляризацию в результате активации ангиогенеза [55]. Он активирует несколько генов, вызванных гипоксией, прежде всего ген фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), усиливающий ангиогенез и рост клеток [56]. Также сПКР представляет собой одну из наиболее иммуноинфильтрированных опухолей, содержащих трансформированные макрофаги (ТМ) и иммунные инфильтраты. Цитокины и хемокины, экспрессируемые ТМ, подавляют противоопухолевые иммунные механизмы и вызывают прогрессию опухолевого роста. сПКР классифицируется как иммуногенная опухоль с высоким уровнем инфильтрации Т-клетками [57]. Высокую эффективность при лечении заболевания показали комбинированные стратегии лечения, сочетающие антиангиогенную терапию и подавление иммунных

контрольных точек [58]. К сожалению, не существует прогностических биомаркеров сПКР. Текущие международные рекомендации по стратификации риска опираются на результаты общеклинического обследования для определения прогноза и выбора лечения [59]. Критерии онкологического центра Memorial Sloan Kettering (MSKCC) включают такие пять прогностических факторов, как слабость, высокие уровни сывороточной лактатдегидрогеназы и кальция, низкая концентрация гемоглобина, интервал менее года от постановки диагноза до начала лечения [60]. Международный консорциум базы данных метастатической почечно-клеточной карциномы (IMDC) утвердил те же показатели, включив вместо исследования уровня лактатдегидрогеназы в сыворотке высокие уровни нейтрофилов и тромбоцитов [61, 62]. Пациенты без группы данных прогностических факторов выделяются в группу низкого риска, с одним или двумя прогностическими факторами – в группу среднего риска, и три или более – в группу высокого риска [63]. Выявление подтвержденных биомаркеров имеет решающее значение для окончательного перехода иммунотерапии и оптимизации экономической эффективности препаратов иммунотерапии при ПКР.

Биомаркеры МкО при раке предстательной железы

Несмотря на достижения в области иммунотерапии злокачественных новообразований, она не показала достаточно высокую эффективность при лечении больных раком предстательной железы [64]. Опухолевая ткань при раке предстательной железы отнесена к иммунологически холодным опухолям, плохо реагирующим на моноиммунотерапию [65]. В опухолевой ткани содержится незначительное количество проникающих Т-клеток, вследствие чего она не распознается иммунными клетками и не провоцирует развитие механизмов иммунной защиты [66]. Неудовлетворительные результаты применения ингибиторов иммунных контрольных точек, монотерапии против CTLA4 (антицитотоксического белка 4, ассоциированного с Т-лимфоцитами) и анти-PD-1 способствовали появлению нескольких иммунотерапевтических подходов, прежде всего к комбинированной и последовательной терапии [67]. В последнее время иммунотерапия, направленная как на CTLA4, так и на PD-1, показала снижение уровня простат-специфического антигена (ПСА) у ряда пациентов [68, 69]. Дальнейшее развитие комбинированных и иммунотерапевтических методов лечения рака предстательной железы связывают с результатами исследований, направленных на поиск прогностических биомаркеров оценки эффективности проводимого лечения.

Заключение

В области иммунотерапии рака достигнуты беспрецедентные успехи благодаря положительным и устойчивым результатам клинических испытаний, разработке новых лекарств, прежде всего таких, как ингибиторы

иммунных контрольных точек. Разработка иммунных биомаркеров для оценки эффективности иммунотерапии поможет заполнить пробелы в знаниях, предоставив ценную прогностическую информацию и понимание механизмов, лежащих в основе реакции пациента или устойчивости к иммунопрепаратам. Существует острая необходимость в разработке неинвазивных и прогностических биомаркеров для персонализации иммунотерапии у пациентов при раке мочевого пузыря, почек и предстательной железы. Включение молекулярных маркеров в диагностический процесс будет способствовать значительному увеличению продолжительности жизни онкологических больных, экономии средств с помощью рационального использования противоопухолевых препаратов и внесения изменений в программы лечения.

Список литературы / References

- Martins F, Sykiotis GP, Maillard M, Fraga M, Ribí C, Kuntzer T, Michielin O, Peters S, Coukos G, Spertini F, Thompson JA, Obeid M. New therapeutic perspectives to manage refractory immune checkpoint-related toxicities. *Lancet Oncol*. 2019; 20 (1): e54–e64. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30828-3. PMID: 30614479.
- Gnjatic S., Bronte V., Brunet L. R. et al. Identifying baseline immune-related biomarkers to predict clinical outcome of immunotherapy. *J. Immunotherapy Cancer* 5, 44 (2017). <https://doi.org/10.1186/s40425-017-0243-4>
- Nagarsheth N, Wicha MS, Zou W. Chemokines in the cancer microenvironment and their relevance in cancer immunotherapy. *Nat Rev Immunol*. 2017; 17 (9): 559–572. DOI: 10.1038/nri.2017.49. Epub 2017 May 30. PMID: 28555670; PMCID: PMC 5731833.
- Yun C. W., Lee S. H. The Roles of Autophagy in Cancer. *Int. J. Mol. Sci*. 2018; 19 (11): 3466. DOI: 10.3390/ijms19113466.
- Binnewies M., Roberts E. W., Kersten K., Chan V., Fearon D. F., Merad M., et al. Understanding the tumor immune microenvironment (TIME) for effective therapy. *Nat. Med*. 2018; 24 (5): 541–550. DOI: 10.1038/s41591-018-0014-x
- Hernandez C., Huebener P., Schwabe R. F. Damage-associated molecular patterns in cancer: a double-edged sword. *Oncogene*. 2016; 35 (46): 5931–5941. DOI: 10.1038/onc.2016.104.
- Chen DS, Mellman I. Elements of cancer immunity and the cancer-immune set point. *Nature*. 2017; 541 (7637): 321–330. DOI: 10.1038/nature21349. PMID: 28102259.
- Wilkinson RW, Leishman AJ. Further Advances in Cancer Immunotherapy: Going Beyond Checkpoint Blockade. *Front. Immunol*. 2018; 9: 1082. DOI: 10.3389/fimmu.2018.01082.
- Wei S. C., Duff C. R., Allison J. P. Fundamental Mechanisms of Immune Checkpoint Blockade Therapy. *Cancer Discovery*. 2018; 8 (9): 1069–1086. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-18-0367.
- Buchbinder EI, Desai A. CTLA-4 and PD-1 pathways: similarities, differences, and implications of their inhibition. *Am J Clin Oncol*. 2016; 39 (1): 98–106. DOI: 10.1097/JCO.000000000000239.
- Eroglu Z, Zaretsky JM, Hu-Lieskovan S, Kim DW, Algazi A, Johnson DB, Liniker E, Ben Kong, Munhoz R, Rapisuwan S, Gherardini PF, Chmielowski B, Wang X, Shintaku IP, Wei C, Sosman JA, Joseph RW, Postow MA, Carlino MS, Hwu WJ, Scolyer RA, Messina J, Cochran AJ, Long GV, Ribas A. High response rate to PD-1 blockade in desmoplastic melanomas. *Nature*. 2018; 553 (7688): 347–350. DOI: 10.1038/nature25187. Epub 2018 Jan 10. PMID: 29320474; PMCID: PMC 5773412.
- Tarhini A. Immune-mediated adverse events associated with ipilimumab CTLA-4 blockade therapy: the underlying mechanisms and clinical management. *Scientifica (Cairo)*. 2013; 2013: 857519. <https://doi.org/10.1155/2013/857519>.
- Champiat S., Dercle L., Ammiri S., Massard Ch., Hollebecque A., Postel-Vinay S., Chaput N., Eggermont A., Marabelle A., Soria J.-Ch., Ferté Ch. Hyperprogressive Disease Is a New Pattern of Progression in Cancer Patients Treated by Anti-PD-1/PD-L1. *Clin Cancer Res*. 2017; (23) (8): 1920–1928. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-16-1741.
- Kumar V, Chaudhary N, Garg M, Floudas CS, Soni P, Chandra AB. Current Diagnosis and Management of Immune Related Adverse Events (irAEs) Induced by Immune Checkpoint Inhibitor Therapy. *Front Pharmacol*. 2017; 8: 49. DOI: 10.3389/fphar.2017.00049.
- Michot JM, Bigenwald C, Champiat S, Collins M, Carbonnel F, Postel-Vinay S, Berdelou A, Varga A, Bahleda R, Hollebecque A, Massard C, Furea A, Ribrag V, Gazzah A, Armand JP, Amellal N, Angevin E, Noel N, Boutros C, Mafeus C, Robert C, Soria JC, Marabelle A, Lambotte O. Immune-related adverse events with immune checkpoint blockade: a comprehensive review. *Eur J Cancer*. 2016; 54: 139–148. DOI: 10.1016/j.ejca.2015.11.016.
- Pearson AT, Sweis RF. Hyperprogression-Immunotherapy-Related Phenomenon vs Intrinsic Natural History of Cancer. *JAMA Oncol*. 2019; 5 (5): 743. DOI: 10.1001/jamaoncol.2019.0130.
- Rizvi NA, Hellmann MD, Snyder A, Kvistborg P, Makarov V, Havel JJ, Lee W, Yuan J, Wong P, Ho TS, Miller ML, Rehkman N, Moreira AL, Ibrahim F, Bruggeman C, Gasmi B, Zappasodi R, Maeda Y, Sander C, Garon EB, Merghoub T, Wolchok JD, Schumacher TN, Chan TA. Cancer immunology. Mutational landscape determines sensitivity to PD-1 blockade in non-small cell lung cancer. *Science*. 2015; 348 (6230): 124–8. DOI: 10.1126/science.aaa1348.
- Najafi M, Goradel NH, Farhood B, Salehi E, Solhjoo S, Toolee H, et al. Tumor microenvironment: interactions and therapy. *J Cell Physiol*. 2019; 234: 5700–21. DOI: 10.1002/jcp.27425.
- Chen D. S., Mellman I. Elements of cancer immunity and the cancer-immune set point. *Nature* 2017; 7637 (541): 321–330.
- Garg A. D., Vara Perez M., Schaaf M., Agostinis P., Zitvogel L., Kroemer G., Galluzzi L. Trial watch: Dendritic cell-based anticancer immunotherapy. *Oncoimmunology*. 2017; 6: e1328341. DOI: 10.1080/2162402X.2017.1328341.
- Anguille S., Smits E. L., Lion E., van Tendeloo V. F., Berneman Z. N. Clinical use of dendritic cells for cancer therapy. *The Lancet. Oncology* 2014; 15: e257–267. DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70585-0.
- Christoff T.; Baritaki S.; Falzone L.; Libra M.; Zaravinos A. Current Perspectives in Cancer Immunotherapy. *Cancers (Basel)* 2019; 11: DOI: 10.3390/cancers11101472.
- Rosenberg S. A.; Yang J. C.; Sherry R. M.; Kammula U. S.; Hughes M. S.; Phan G. Q.; Citrin D. E.; Restifo N. P.; Robbins P. F.; Wunderlich J. R., et al. Durable complete responses in heavily pretreated patients with metastatic melanoma using T-cell transfer immunotherapy. *Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research* 2011, 17, 4550–4557. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-11-0116.
- Besser M. J.; Shapira-Frommer R.; Itzhaki O.; Treves A. J.; Zippel D. B.; Levy D.; Kubi A.; Shoshani N.; Zikich D.; Ohayon Y., et al. Adoptive transfer of tumor-infiltrating lymphocytes in patients with metastatic melanoma: intent-to-treat analysis and efficacy after failure to prior immunotherapies. *Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research* 2013, 19, 4792–4800. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-13-0380.
- Sukari A.; Abdallah N.; Nagasaka M. Unleash the power of the mighty T cells-basis of adoptive cellular therapy. *Crit Rev Oncol Hematol* 2019, 136, 1–12. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2019.01.015.
- Xia A. L.; Wang X. C.; Lu Y. J.; Lu X. J.; Sun B. Chimeric-antigen receptor T (CAR-T) cell therapy for solid tumors: challenges and opportunities. *Oncotarget*. 2017; 8: 90521–90531. DOI: 10.18632/oncotarget.19361.
- Zabel M.; Tauber P. A.; Pickl W. F. The making and function of CAR cells. *Immunology letters* 2019; 212: 53–69. DOI: 10.1016/j.imlet.2019.06.002.
- Munn DH, Bronte V. Immune suppressive mechanisms in the tumor microenvironment. *Curr Opin Immunol*. 2016; 39: 1–6. DOI: 10.1016/j.coi.2015.10.009.
- Correa LH, Correa R, Farinasso CM, de Sant'Ana Dourado LP, Magalhaes KG. Adipocytes and macrophages interplay in the orchestration of tumor microenvironment: new implications in cancer progression. *Front Immunol*. 2017; 8: 1129. DOI: 10.3389/fimmu.2017.01129.
- Mantovani A, Marchesi F, Malesci A, Laghi L, Allavena P. Tumour-associated macrophages as treatment targets in oncology. *Nat Rev Clin Oncol*. 2017; 14 (7): 399–416. DOI: 10.1038/nrclinonc.2016.217.
- Brabletz T, Kalluri R., Nieto M. A., Weinberg R. A. EMT in cancer. *Nat. Rev. Cancer*. 2018; 18 (2): 128–134. DOI: 10.1038/nrc.2017.118.
- Sainz B. Jr., Carron E., Vallespinos M., Machado H. L. Cancer Stem Cells and Macrophages: Implications in Tumor Biology and Therapeutic Strategies. *Mediators Inflammation* 2016; 9012369. DOI: 10.1155/2016/9012369.
- Genard G, Lucas S and Michiels C. Reprogramming of Tumor-Associated Macrophages with Anticancer Therapies: Radiotherapy versus Chemo- and Immunotherapies. *Front. Immunol*. 2017; 8: 828. DOI: 10.3389/fimmu.2017.00828.
- Yang Q, Guo N, Zhou Y, Chen J, Wei Q, Han M. The role of tumor-associated macrophages (TAMs) in tumor progression and relevant advance in targeted therapy. *Acta Pharmaceutica Sinica B* 2020; 11 (10): 2156–2170 <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2020.04.004>
- Komohara Y, Fujiwara Y, Ohnishi K, Takeya M. Tumor-associated macrophages: Potential therapeutic targets for anti-cancer therapy. *Adv Drug Deliv Rev*. 2016; 99 (Pt B): 180–185. DOI: 10.1016/j.addr.2015.11.009.
- Sharma P. Immune checkpoint therapy and the search for predictive biomarkers. *Cancer J*. 2016; 22: 68–72. DOI: 10.1097/PPO.000000000000185.
- Dobbin KK, Cesano A, Alvarez J, Hawfin R, Janetzki S, Kirsch I, Masucci GV, Robbins PB, Selvan SR, Streicher HZ, Zhang J, Butterfield LH, Thurin M. Validation of biomarkers to predict response to immunotherapy in cancer: Volume II – clinical validation and regulatory considerations. *J Immunother Cancer*. 2016; 4: 77. DOI: 10.1186/s40425-016-0179-0.
- Komohara Y, Fujiwara Y, Ohnishi K, Takeya M. Tumor-associated macrophages: Potential therapeutic targets for anti-cancer therapy. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2016; 99: 180–185. DOI: 10.1016/j.addr.2015.11.009.
- Mantovani A., Allavena P. The interaction of anticancer therapies with tumor-associated macrophages. *Journal of Experimental Medicine*. 2015; 212 (4): 435–45. DOI: 10.1084/jem.20150295.
- Masucci GV, Cesano A, Hawfin R, Janetzki S, Zhang J, Kirsch I, Dobbin KK, Alvarez J, Robbins PB, Selvan SR, Streicher HZ, Butterfield LH, Thurin M. Validation of biomarkers to predict response to immunotherapy in cancer: Volume I – pre-analytical and analytical validation. *J Immunother Cancer*. 2016; 4: 76. DOI: 10.1186/s40425-016-0178-1.

41. Nixon AB, Schalper KA, Jacobs I, Potluri S, Wang IM, Fleener C. Peripheral immune-based biomarkers in cancer immunotherapy: can we realize their predictive potential? *J Immunother Cancer*. 2019 Nov 27; 7 (1): 325. DOI: 10.1186/s40425-019-0799-2.
42. Smith H. O., Stephens N. D., Qualls C. R., Fligelman T., Wang T., Lin C. Y., Burton E., Griffith J. K., Pollard J. W. The clinical significance of inflammatory cytokines in primary cell culture in endometrial carcinoma. *Mol. Oncol*. 2013; 7 (1): 41–54. DOI: 10.1016/j.molonc.2012.07.002.
43. Kuwada K, Kagawa S, Yoshida R, Sakamoto S, Ito A, Watanabe M, Ieda T, Kuroda S, Kikuchi S, Tazawa H, Fujiwara T. The epithelial-to-mesenchymal transition induced by tumor-associated macrophages confers chemoresistance in peritoneally disseminated pancreatic cancer. *J Exp Clin Cancer Res*. 2018; 37 (1): 307. DOI: 10.1186/s13046-018-0981-2.
44. Sanmamed MF, Perez-Gracia JL, Schalper KA, Fusco J, Gonzalez A, Rodriguez-Ruiz ME, Oñate C, Perez G, Alfaro C, Martín-Algarra S, Andueza MP, Gurrpide A, Morgado M, Wang J, Bacchiocchi A, Halaban R, Kluger H, Chen L, Szoln M, Melero I. Changes in serum interleukin-8 (IL-8) levels reflect and predict response to anti-PD-1 treatment in melanoma and non-small-cell lung cancer patients. *Ann Oncol*. 2017; 28 (8): 1988–1995. DOI: 10.1093/annonc/mdx190.
45. Butterfield, L.H., Disis, M.L., Fox, B.A. et al. SITC 2018 workshop report: Immuno-Oncology Biomarkers: State of the Art. *J. Immunotherapy Cancer*. 2018; 6: 138. <https://doi.org/10.1186/s40425-018-0453-4>
46. Adam T, Becker TM, Chua W, Bray V, Roberts TL. The Multiple Potential Biomarkers for Predicting Immunotherapy Response-Finding the Needle in the Haystack. *Cancers (Basel)*. 2021; 13 (2): 277. DOI: 10.3390/cancers13020277.
47. Gulley JL, Berzofsky JA, Butler MO, Cesano A, Fox BA, Gnjatic S, Janetzki S, Kalavar S, Karanikas V, Khleif SN, Kirsch I, Lee PP, Maccalli C, Maecker H, Schlom J, Seliger B, Siebert J, Stroncek DF, Thurin M, Yuan J, Butterfield LH. Immunotherapy biomarkers 2016: overcoming the barriers. *J Immunother Cancer*. 2017; 5 (1): 29. DOI: 10.1186/s40425-017-0225-6.
48. Yoshihara K, Shahmoradgol M, Martinez E, Vegesna R, Kim H, Torres-Garcia W, et al. Inferring tumour purity and stromal and immune cell admixture from expression data. *Nat Commun*. 2013; 4: 2612. DOI: 10.1038/ncomms3612.
49. Li F, Teng H, Liu M, Liu B, Zhang D, Xu Z, Wang Y and Zhou H. Prognostic Value of Immune-Related Genes in the Tumor Microenvironment of Bladder Cancer. *Front. Oncol*. 2020; 10: 1302. DOI: 10.3389/fonc.2020.01302.
50. Van Kessel KE, de Haan LM, Fransen van de Putte EE, van Rhijn BW, de Wit R, van der Heijden MS, Zwarthoff EC, Boormans JL. Elevated Derived Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Corresponds with Poor Outcome in Patients Undergoing Pre-Operative Chemotherapy in Muscle-Invasive Bladder Cancer. *Bladder Cancer*. 2016; 2 (3): 351–360. DOI: 10.3233/BLC-160055.
51. Понукалин А. Н., Захарова Н. Б., Чехонацкая М. Л. и др. Система VI-RADS и уровни биомаркеров опухолевого микроокружения у больных раком мочевого пузыря при выборе тактики лечения. *Онкоурология*. 2020; 16(3): 117–25. <https://doi.org/10.17650/17269776-2020-16-3-117-125>
52. Wang Z, Liu Y, Zhang Y, Shang Y, Gao Q. MDSC-decreasing chemotherapy increases the efficacy of cytokine-induced killer cell immunotherapy in metastatic renal cell carcinoma and pancreatic cancer. *Oncotarget*. 2016; 7 (4): 4760–9. DOI: 10.18632/oncotarget.6734.
53. Hah Y.-S.; Koo K.-C. Immunology and Immunotherapeutic Approaches for Advanced Renal Cell Carcinoma: A Comprehensive Review. *Int. J. Mol. Sci*. 2021, 22, 4452. <https://doi.org/10.3390/ijms22094452>
54. Hah Y.-S.; Koo K.-C. Immunology and Immunotherapeutic Approaches for Advanced Renal Cell Carcinoma: A Comprehensive Review. *Int. J. Mol. Sci*. 2021, 22, 4452. <https://doi.org/10.3390/ijms22094452>
55. Heng DY, Xie W, Regan MM, Warren MA, Golshayan AR, Sahi C, Eigl BJ, Ruefher JD, Cheng T, North S, Venner P, Knox JJ, Chi KN, Kollmannsberger C, McDermott DF, Oh WK, Atkins MB, Bukowski RM, Rini BI, Choueiri TK. Prognostic factors for overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted agents: results from a large, multicenter study. *J Clin Oncol*. 2009; 27 (34): 5794–9. DOI: 10.1200/JCO.2008.21.4809.
56. Heng DY, Xie W, Regan MM, Harshman LC, Bjarnason GA, Vaishampayan UN, Mackenzie M, Wood L, Donskov F, Tan MH, Rha SY, Agarwal N, Kollmannsberger C, Rini BI, Choueiri TK. External validation and comparison with other models of the International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium prognostic model: a population-based study. *Lancet Oncol*. 2013; 14 (2): 141–8. DOI: 10.1016/S1470-2045(12)70559-4
57. Santoni M, Massari F, Di Nunno V, Conti A, Cimdamore A, Scarpelli M, et al. Immunotherapy in renal cell carcinoma: latest evidence and clinical implications. *Drugs Context* (2018) 7: 212528. DOI: 10.7573/dic.212528.
58. Montironi R, Lopez-Beltran A, Cheng L. Editorial: emerging biomarkers in genitourinary tumors. *Curr Drug Metab*. (2017) 18: 690–91. DOI: 10.2174/138920021808171016103101.
59. Dalgliesh GL, Furge K, Greenman C, Chen L, Bignell G, Butler A, et al. Systematic sequencing of renal carcinoma reveals inactivation of histone modifying genes. *Nature* (2010) 463: 360–3. DOI: 10.1038/nature08672.
60. Montironi R, Santoni M, Cheng L, Lopez-Beltran A, Massari F, Matrana MR, et al. An overview of emerging immunotargets of genitourinary tumors. *Curr Drug Targets* (2016) 17: 750–6. DOI: 10.2174/1389450117666151209144649.
61. Slovin SF. The need for immune biomarkers for treatment prognosis and response in genitourinary malignancies. *Biomark Med*. (2017) 11: 1149–59. DOI: 10.2217/bmm-2017-0138.
62. Ciccicarese C, Santoni M, Massari F, Cheng L, Lopez-Beltran A, Scarpelli M, et al. Present and future of personalized medicine in adult genitourinary tumors. *Fut Oncol*. (2015) 11: 1381–8. DOI: 10.2217/fon.15.30.
63. Lopez-Beltran A, Henriques V, Cimdamore A, Santoni M, Cheng L, Gevaert T, Blanca A, Massari F, Scarpelli M and Montironi R. The Identification of Immunological Biomarkers in Kidney Cancers. *Front. Oncol*. 2018; 8: 456. DOI: 10.3389/fonc.2018.00456.
64. Bahmad HF, Jalloul M, Azar J, Moubarak MM, Samad TA, Mukherji D, Al-Sayegh M and Abou-Kheir W Tumor Microenvironment in Prostate Cancer: Toward Identification of Novel Molecular Biomarkers for Diagnosis, Prognosis, and Therapy Development. *Front. Genet*. 2021; 12: 652747. DOI: 10.3389/fgene.2021.652747.
65. Massari F, Modena A, Ciccicarese C, Pilotta S, Maines F, Bracarda S, Sperduti I, Giannarelli D, Carlini P, Santini D, Tortora G, Porta C, Bria E. Addressing the expected survival benefit for clinical trial design in metastatic castration-resistant prostate cancer: Sensitivity analysis of randomized trials. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2016; 98: 254–63. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2015.11.009.
66. Drake CG, Sharma P, Geritsen W. Metastatic castration-resistant prostate cancer: new therapies, novel combination strategies and implications for immunotherapy. *Oncogene*. 2014; 33 (43): 5053–64. DOI: 10.1038/ncr.2013.497.
67. Constantin N Baxevasanis, Michael Papamichail & Sonia A Perez Immunologic Biomarkers in prostate cancer, *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, 2014; 10 (5): 1244–1247, DOI: 10.4161/hv.28032.
68. De Velasco MA, Uemura H. Prostate cancer immunotherapy: where are we and where are we going? *Curr Opin Urol*. 2018; 28 (1): 15–24. DOI: 10.1097/MOU.0000000000000462.
69. Adam T, Becker TM, Chua W, Bray V, Roberts TL. The Multiple Potential Biomarkers for Predicting Immunotherapy Response-Finding the Needle in the Haystack. *Cancers (Basel)*. 2021; 13 (2): 277. DOI: 10.3390/cancers13020277.

Статья поступила / Received
Получена после рецензирования / Revised
Принята в печать / Accepted

Сведения об авторах

Захарова Наталия Борисовна, д.м.н., профессор кафедры клинической лабораторной диагностики. E-mail: lipidgormon@mail.ru. SPIN: 5354-6327. AuthorID: 712752. ORCID: 0000-0001-9410-2240

Понукалин Андрей Николаевич, к.м.н., доцент кафедры урологии. SPIN: 9825-6425. AuthorID: 412895. ORCID: 0000-0003-2547-5654

Чехонацкая Марина Леонидовна, д.м.н., зав. кафедрой лучевой диагностики и лучевой терапии им. профессора Н.Е. Штерна. SPIN: 7574-3230. AuthorID: 502866. ORCID: 0000-0003-4507-9456

Королев Александр Юрьевич, к.м.н., ассистент кафедры урологии. SPIN: 7633-9250. AuthorID: 715000. ORCID: 0000-0002-6763

Комягина Юлия Михайловна, соискатель кафедры урологии. SPIN: 2595-1354. ORCID: 0000-0001-7603-1012

ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Минздрава России, г. Саратов

Автор для переписки: Захарова Наталия Борисовна. E-mail: lipidgormon@mail.ru

Для цитирования: Захарова Н. Б., Понукалин А. Н., Чехонацкая М. Л., Королев А. Ю., Комягина Ю. М. Биомаркеры опухолевого микроокружения злокачественных новообразований почек, мочевого пузыря, предстательной железы (обзор литературы). *Медицинский алфавит*. 2021; (41): 41–46. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-41-41-46>.

About authors

Zakharova Natalia B., DM Sci (habil.), professor at Dept of Clinical Laboratory Diagnostics. E-mail: lipidgormon@mail.ru. SPIN: 5354-6327. AuthorID: 712752. ORCID: 0000-0001-9410-2240

Ponukalin Andrey N., PhD Med, associate professor at Dept of Urology. SPIN: 9825-6425. AuthorID: 412895. ORCID: 0000-0003-2547-5654

Chekhonatskaya Marina L., DM Sci (habil.), head of Dept of Radiation Diagnostics and Radiation Therapy n.a. professor N.E. Stern. SPIN: 7574-3230. AuthorID: 502866. ORCID: 0000-0003-4507-9456

Korolev Alexander Yu., PhD Med, assistant at Dept of Urology. SPIN: 7633-9250. AuthorID: 715000. ORCID: 0000-0002-6763

Komyagina Yulia M., applicant at Dept of Urology. SPIN: 2595-1354. ORCID: 0000-0001-7603-1012

Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Saratov, Russia

Corresponding author: Zakharova Natalia B. E-mail: lipidgormon@mail.ru

For citation: Zakharova N. B., Ponukalin A. N., Chekhonatskaya M. L., Korolev A. Yu., Komyagina Yu. M. Biomarkers of tumor microenvironment of malignant neoplasms of kidneys, urinary bladder, and prostate gland (literature review). *Medical alphabet*. 2021; (41): 41–46. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-41-41-46>.

