

Федеральное
государственное
бюджетное учреждение
«Российский онкологический
научный центр
им. Н.Н. Блохина»
Министерства
здравоохранения РФ,
Москва

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИНГИБИТОРОВ КОНТРОЛЬНЫХ ТОЧЕК ИММУННОГО ОТВЕТА В ЛЕЧЕНИИ СОЛИДНЫХ ОПУХОЛЕЙ

А.А. Румянцев, С.А. Тюляндин

EFFICACY OF IMMUNE CHECKPOINTS INHIBITORS IN THE TREATMENT OF SOLID TUMORS

А.А. Румянцев

Ординатор отделения клинической фармакологии и химиотерапии
ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ.
115478, Россия, г. Москва, Каширское шоссе, д. 23.
Тел.: 8 (910) 002-22-55,
E-mail: alexeymta@gmail.com

С.А. Тюляндин

Доктор медицинских наук, профессор,
заведующий отделением клинической фармакологии и химиотерапии
ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ.
115478, Россия, г. Москва, Каширское шоссе, д. 23.

A.A. Rumyantsev

Clinical Resident of Department of Clinical Pharmacology and Chemotherapy,
Russian Cancer Research Center named after N.N. Blokhin.
115478, Russia, Moscow, Kashirskoe shosse, 23.
Tel.: 8 (910) 002-22-55,
E-mail: alexeymta@gmail.com

S.A. Tjulandin

Doctor of Medicine, Professor,
Head of Department of Clinical Pharmacology and Chemotherapy,
Russian Cancer Research Center named after N.N. Blokhin.
115478, Russia, Moscow, Kashirskoe shosse, 23.

В статье кратко описан механизм действия иммунотерапевтических препаратов, подавляющих активность «чек-поинтов» иммунного ответа CTLA-4 и PD-1. Приведены современные данные о клинической эффективности и преимуществах применения ипилимумаба, ниволумаба, пембролизумаба и атезолизумаба при таких злокачественных новообразованиях, как метастатическая меланома, немелкоклеточный рак легкого, почечно-клеточный рак, рак головы и шеи и других опухолях. Кратко описаны особенности профиля безопасности указанных препаратов. Обобщена существующая доказательная база о потенциальной предиктивной и прогностической роли известных биомаркеров эффективности применения иммунотерапевтических препаратов. Представлена информация об актуальном регистрационном статусе препаратов этого класса и перспективах дальнейшего развития данного метода лекарственного лечения злокачественных опухолей.

Ключевые слова: лекарственная терапия, иммунотерапия, CTLA-4, PD-1, PD-L1, чек-поинты, белок программируемой клеточной гибели, ниволумаб, пембролизумаб, ипилимумаб, атезолизумаб, биомаркеры, эффективность.

In this article we described briefly the mechanism of action of modern immunotherapeutic drugs which act as inhibitors of CTLA-4 and PD-1 immune checkpoints. The most recent clinical data about efficacy of ipilimumab, nivolumab, pembrolizumab and atezolizumab in the treatment of advanced melanoma, non-small cell lung cancer, renal cell carcinoma as well as head and neck cancer were outlined. We summarized briefly the main advantages and safety profile of listed immunotherapeutics. We also discussed the contemporary evidence about potential prognostic and predictive role of known biomarkers which may help to select patients for this kind of treatment. Current regulatory status of immunotherapeutic agents and future directions of development for these drugs were also highlighted.

Keywords: drug therapy, immunotherapy, CTLA-4, PD-1, PD-L1, check-points, programmed cell death protein, nivolumab, pembrolizumab, ipilimumab, atezolizumab, biomarkers, efficacy.

Введение

Внедрение в клиническую практику современных иммунотерапевтических препаратов позволило изменить прогноз для многих больных различными злокачественными новообразованиями. Американское Общество Клинической Онкологии (American Society of Clinical Oncology, ASCO) признало иммунотерапию главным достижением в области онкологии в 2015 году [1].

Основой для разработки препаратов данной группы послужило понимание того, что опухолевые клетки для ухода от надзора иммунной системы способны использовать механизмы, которые в норме служат с целью контроля выраженности и длительности иммунного ответа. Это необходимо для предотвращения развития аутоиммунной агрессии и повреждения собственных тканей. В том числе, это реализуется благодаря существованию различных молекул-«контрольных точек» или «чек поинтов» (от англ. «check point») иммунного ответа, способных останавливать развитие иммунной реакции.

К наиболее изученным из подобных контрольных точек регуляции иммунного ответа относятся белок CTLA-4 (от англ. «cytotoxic T-lymphocyte associated protein 4» – белок 4 цитотоксических Т-лимфоцитов) и сигнальный путь программируемой клеточной гибели PD-1 (от англ. «Programmed cell Death pathway»).

CTLA-4 (также известен как CD152) – мембранный рецептор, который экспрессируется на поверхности Т-лимфоцитов. Активация CTLA-4 приводит к подавлению активности клеток, на поверхности которых он расположен. Точный механизм его подавляющего воздействия на развитие иммунного ответа неизвестен [2].

Физиологическая роль сигнального пути PD-1 заключается в предотвращении развития чрезмерно сильного иммунного ответа. При активации рецептора PD-1 его специфическими лигандами (PD-L1, PD-L2) запускаются процессы апоптоза цитотоксических лимфоцитов. Показано, что гиперэкспрессия PD-L1 в опухоли является одним из ключевых механизмов «ухода» злокачественных клеток от надзора иммунной системы [3].

Эффективность применения иммунотерапевтических препаратов

Меланома: ипилимумаб

Первый современный иммунотерапевтический препарат ипилимумаб, который является моноклональным антителом, способным связывать и подавлять активность белка CTLA-4, позволил значительно улучшить результаты лечения больных метастатической меланомой. Первоначально данный препарат продемонстрировал свою эффективность в лечении метастатической меланомы у пациентов с прогрессированием заболевания после проведения стандартной химиотерапии I линии. Было проведено исследование III фазы, в рамках которого включенные больные (n=676) рандомизировались в соотношении 3:1:1 в группу ипилимумаба в сочетании с противоопухолевой вакциной gp100, группу монотерапии ипилимумабом или монотерапии gp100 [4].

По результатам исследования медиана общей выживаемости (ОВ) пациентов составила 10,0 мес. в группе комбинированного лечения, 10,1 мес. в группе ипилимумаба, 6,4 мес. в группе вакцины gp100 (отношение рисков [ОР] 0,66; p=0,003).

В другом исследовании III фазы приняло участие 502 пациента, рандомизированных в соотношении 1:1 в группу ипилимумаба в сочетании с дакарбазином или в группу плацебо в сочетании с дакарбазином. По результатам исследования медиана ОВ составила 11,2 и 9,1 мес. соответственно (ОР 0,72; p<0,001). Что еще более примечательно, у части пациентов был отмечен стойкий клинический эффект: показатель ОВ в течение 3 лет составил 21,3% в группе ипилимумаба по сравнению с 12,1% в контрольной группе, показатель ОВ в течение 5 лет – 18,2% и 8,8% (p=0,002). Таким образом, примерно через 3 года с момента начала лечения было достигнуто плато выживаемости пациентов [5].

Кроме того, было показано, что проведение адъювантной терапии ипилимумабом у пациентов с III стадии меланомы после радикального удаления опухолевой массы приводит к выраженному улучшению безрецидивной выживаемости больных. В исследовании III фазы, включившем 951 пациента,

показатель медианы времени до развития рецидива составил 26,1 мес. в группе ипилимумаба, 17,1 мес. – в группе плацебо (ОР 0,75; $p=0,0013$) [6].

Меланома: ниволумаб и пембролизумаб

Применение препаратов, подавляющих активность сигнального пути PD-1, позволило добиться еще более впечатляющих результатов в лечении метастатической меланомы. В исследовании III фазы было проведено прямое сравнение эффективности применения ниволумаба и дакарбазина у пациентов с метастатической меланомой без мутации BRAF. В данное исследование было включено 418 пациентов. Показатель ОВ в течение 1 года составил 72,9% в группе ниволумаба по сравнению с 42,1% в группе дакарбазина (ОР 0,42; $p<0,001$), медиана ВВП составила 5,1 и 2,2 мес., соответственно (ОР 0,43; $p<0,001$) [7].

В дальнейшем было продемонстрировано преимущество применения анти-PD-1 препаратов, ниволумаба и пембролизумаба над ипилимумабом при применении в первой линии терапии метастатической меланомы. В исследовании III фазы, в которое было включено 495 пациентов, показатель ОВ в течение 1 года составил 68,4% в группе пембролизумаба по сравнению с 26,5% в группе ипилимумаба (ОР 0,69; $p=0,0036$), медиана ВВП составила 4,1 и 2,8 мес. соответственно (ОР 0,58; $p<0,001$) [8].

В другом исследовании, посвященном сравнению эффективности применения ниволумаба и ипилимумаба, медиана ВВП составила 6,9 мес. в группе ниволумаба, 2,9 мес. – в группе ипилимумаба (ОР 0,57; $p<0,001$) [9]. Было также показано, что эффективность применения анти-PD-1 препаратов не зависит от наличия или отсутствия в опухоли мутации BRAF. Данные клинических исследований об эффективности ниволумаба и пембролизумаба в лечении метастатической меланомы суммированы в Таблице 1.

Как видно из Таблицы 1, ниволумаб и пембролизумаб показали значительное улучшение ОВ и ВВП

пациентов по сравнению с препаратами, применявшимися в контрольных группах.

Кроме того, имеются данные, что так же, как и ипилимумаб, ниволумаб позволяет достичь «плато» выживаемости больных. Вследствие того, что препараты, воздействующие на сигнальный путь PD-1, стали изучаться относительно недавно, на сегодняшний день результаты долгосрочного наблюдения доступны только для пациентов, получавших терапию ниволумабом по поводу метастатической меланомы в рамках исследования I фазы. Лечение препаратом проводилось в различных режимах дозирования (0,1–10 мг/кг), у 62% пациентов ранее было проведено ≥ 2 линий системной терапии. Всего в данном исследовании приняло участие 107 пациентов. Показатель ОВ в течение 3 лет составил 42,1%, показатель ОВ в течение 5 лет – 33,6%, «плато» выживаемости было достигнуто приблизительно через 48 мес. от начала лечения. При этом среди 17 пациентов, которые получали препарат в дозовом режиме, одобренном для клинического применения (3 мг/кг), показатель ОВ в течение 3 лет составил 41,2%, в течение 5 лет – 35,3% [10].

Таким образом, пембролизумаб и ниволумаб продемонстрировали большую клиническую эффективность, чем ипилимумаб в лечении метастатической меланомы. Стоит также отметить, что в исследовании III фазы, в которое было включено 945 пациентов, было показано, что ниволумаб и ипилимумаб обладают синергетической противоопухолевой активностью, а применение их комбинации повышает эффективность лечения. В рамках данного исследования больные рандомизировались в соотношении 1:1:1 в группу терапии ипилимумабом, ниволумабом или комбинацией этих препаратов. Медиана ВВП составила 2,9 мес. в группе ипилимумаба по сравнению с 11,5 мес. в группе комбинированной иммунотерапии (ОР 0,42; $p<0,001$) и 6,9 мес. в группе ниволумаба (ОР 0,74) [9].

Примечательно, что при проведении подгруппового анализа зависимости результатов лечения от

Таблица 1.

Эффективность применения анти-PD-1 препаратов в лечении метастатической меланомы

Исследование	Препараты	ОВ в течение 1 года	Медиана ВВП
Robert et al, 2014 (n=418) [7]	Ниволумаб	72,9%*	5,1 мес.*
	Дакарбазин	42,1%	2,2 мес.
Robert et al, 2015 (n=834) [8]	Пембролизумаб	68,4% ¹ *	4,1 мес.
	Ипилимумаб	26,5%	2,8 мес.
Larkin et al, 2015 (n=630) [9]	Ниволумаб	(нет данных)	6,9 мес.*
	Ипилимумаб	(нет данных)	2,9 мес.

ОВ – общая выживаемость, ВВП – выживаемость без прогрессирования, n – количество пациентов.

¹ в группе применения препарата в дозе 10 мг/кг каждые 3 недели.

* различия статистически значимы.

наличия экспрессии PD-L1 в опухоли, у больных с PD-L1+ опухолями медиана ВВП была одинаковой в группах комбинированной иммунотерапии и монотерапии ниволумабом и составила 14,0 мес. в обеих группах. При этом у больных, в чьих опухолях не было обнаружено экспрессии данного биомаркера, медиана ВВП составила 5,3 мес. в группе ниволумаба по сравнению с 11,2 мес. в группе ниволумаба в сочетании с ипилимумабом и 2,8 мес. в группе монотерапии ипилимумабом. Подробно роль экспрессии PD-L1 обсуждена ниже.

Немелкоклеточный рак легкого

Препараты, подавляющие активность пути PD-1 продемонстрировали выраженную эффективность в лечении различных гистологических подтипов немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ). Эффективность применения пембролизумаба в лечении НМРЛ была продемонстрирована в крупном исследовании I фазы. Всего в него было включено 495 пациентов, в том числе 85 (17,2%) с плоскоклеточным НМРЛ (ПНМРЛ), 401 (81,0%) – с неплоскоклеточным НМРЛ (ННМРЛ). Дизайн исследования не предусматривал наличия группы сравнения. Эффективность применения пембролизумаба изучалась в различных линиях терапии, в том числе, у пациентов, ранее не получавших специфического лечения (n=94) [11, 12].

Включенные пациенты получали терапию пембролизумабом в дозе 2 мг/кг каждые 3 недели или

10 мг/кг каждые 2 или 3 недели. Различий в эффективности или безопасности проводимого лечения в зависимости от дозы выявлено не было, в связи с чем результаты лечения при дальнейшем анализе были объединены. Медиана ОВ в общей популяции исследования составила 12,0 мес., медиана ВВП – 3,7 мес.

В исследовании III фазы было проведено сравнение эффективности применения пембролизумаба и доцетаксела во второй линии терапии НМРЛ. Включались пациенты с наличием экспрессии PD-L1 в опухоли $\geq 1\%$, всего было включено 1034 пациента, больные рандомизировались в соотношении 1:1 в группу терапии пембролизумабом в дозе 2 мг/кг или 10 мг/кг каждые 3 недели или в группу лечения доцетакселом. По результатам исследования медиана ОВ составила 8,5 мес. в группе доцетаксела по сравнению с 10,4 мес. в группе терапии пембролизумабом в дозе 2 мг/кг (ОР 0,71; $p < 0,0001$) и 12,7 мес. в группе терапии пембролизумабом 10 мг/кг (ОР 0,61; $p < 0,0001$). Статистически значимых различий в эффективности терапии между двумя подгруппами пембролизумаба выявлено не было [13]. Подробные данные по эффективности применения пембролизумаба в различных линиях терапии НМРЛ представлены в Таблице 2.

Эффективность применения ниволумаба во второй линии терапии НМРЛ была изучена у пациентов с прогрессированием заболевания после проведения платино-содержащей химиотерапии в двух исследованиях III фазы. Раздельно включались пациенты с ПНМРЛ (n=272) и ННМРЛ (n=582). В рамках обоих

Таблица 2.

Эффективность применения анти-PD-1 препаратов в лечении НМРЛ

Исследование	Препараты	Медиана ОВ	Медиана ВВП
Garon et al, 20151 (n=401) [11]	Пембролизумаб	9,3 мес.	3,0 мес.
Garon et al, 20152 (n=94) [12]	Пембролизумаб	16,2 мес.	6,0 мес.
Herbst et al, 2015 (n=1034) [13]	Пембролизумаб	10,4 мес.*	3,9 мес.
	Доцетаксел	8,5 мес.	4,0 мес.
Brahmer et al, 20154 (n=272) [14]	Ниволумаб	9,2 мес.*	3,5 мес.
	Доцетаксел	6,0 мес.	2,8 мес.
Borghaei et al, 20155 (n=582) [15]	Ниволумаб	12,2 мес.*	2,3 мес.
	Доцетаксел	9,4 мес.	4,2 мес.
Fehrenbacher et al, 2016 (n=287) [16]	Атезолизумаб	12,6 мес.*	2,7 мес.
	Доцетаксел	9,7 мес.	3,0 мес.

ОВ – общая выживаемость, ВВП – выживаемость без прогрессирования, НМРЛ – немелкоклеточный рак легкого.

¹ результаты применения препарата во второй и последующих линиях терапии.

² результаты применения препарата в первой линии терапии.

³ в группе пациентов, получавших пембролизумаб в дозе 2 мг/кг.

⁴ плоскоклеточный НМРЛ.

⁵ неплоскоклеточный НМРЛ.

* результаты статистически значимы.

исследований в качестве препарата сравнения был выбран доцетаксел [14, 15].

Среди пациентов с ПНМРЛ медиана ОВ составила 9,2 мес. в группе ниволумаба по сравнению с 6,0 мес. в группе доцетаксела, что соответствует снижению риска смерти на 41% (ОР 0,59; $p < 0,001$). Показатель ОВ в течение 1 года составил 42% и 24% соответственно. Медиана ВБП составила 3,5 мес. и 2,8 мес. соответственно (ОР 0,62; $p < 0,001$), показатель ВБП в течение 1 года – 21% и 6% соответственно [14].

Среди пациентов с ННМРЛ медиана ОВ составила 12,2 мес. в группе терапии ниволумабом по сравнению с 9,4 мес. в группе доцетаксела (ОР 0,73; $p = 0,002$). Показатель ОВ в течение 1 года составил 51% и 39% соответственно. Примечательно, что среди пациентов получавших ниволумаб медиана ВБП составила 2,3 мес. по сравнению с 4,2 мес. в группе доцетаксела, однако показатель ВБП в течение 1 года был выше в группе ниволумаба и составил 19% и по сравнению с 8% в группе доцетаксела [15].

Другой перспективный иммунотерапевтический препарат атезолизумаб (MPDL3280A), который представляет собой моноклональное антитело к PD-L1, в рандомизированном исследовании II фазы, включившем 287 пациентов, продемонстрировал высокую эффективность в лечении НМРЛ. Медиана ОВ составила 12,6 мес. в группе атезолизумаба по сравнению с 9,7 мес. в группе доцетаксела (ОР 0,73; $p = 0,04$), медиана ВБП составила 2,7 мес. и 3,0 мес. [16]. Данные по эффективности применения различных иммунотерапевтических препаратов при НМРЛ суммированы в Таблице 2.

Почечно-клеточный рак

Как и меланома, почечно-клеточный рак (ПКР) является одной из наиболее иммуночувствительных опухолей, о чем свидетельствует опыт применения неспецифических иммуномодуляторов, например препаратов интерлейкина-2 или интерферона- α . Было проведено исследование III фазы, в которое был включен 821 пациент с ПКР с прогрессированием заболевания после антиангиогенной терапии. Эффективность применения ниволумаба сравнивалась со стандартом второй линии терапии метастатического ПКР – ингибитором mTOR эверолимусом [17].

По результатам исследования медиана ОВ составила 25,0 мес. в группе ниволумаба по сравнению с 19,6 мес. в группе эверолимуса (ОР 0,73; $p = 0,002$). Медиана ВБП составила 4,6 и 4,4 мес. соответственно. У 25% пациентов в группе ниволумаба по сравнению с 5% в группе эверолимуса был отмечен объективный ответ на проводимое лечение ($p < 0,001$), в том числе полный ответ – у 4 (1%) и у 2 (<1%) пациентов.

Атезолизумаб также продемонстрировал противоопухолевую активность в лечении метастатического ПКР. В исследовании I фазы, включившем

70 пациентов, медиана ОВ пациентов на фоне терапии препаратом составила 28,9 мес., медиана ВБП – 5,6 мес. [18].

Плоскоклеточный рак головы и шеи

В исследовании III фазы, включившем 360 пациентов, была изучена эффективность применения ниволумаба в лечении метастатического плоскоклеточного рака головы и шеи (РГШ) у пациентов с прогрессированием заболевания в течение 6 месяцев после завершения платино-содержащей химиотерапии. Больные рандомизировались в соотношении 2:1 в группу ниволумаба или стандартной терапии, допускалось применение цетуксимаба, метотрексата или доцетаксела. На момент проведения промежуточного анализа медиана ОВ составила 7,5 мес. в группе ниволумаба по сравнению с 5,1 мес. в группе стандартной терапии, что соответствует 30% снижению риска смерти (ОР 0,70, $p = 0,01$) [19].

Рак мочевого пузыря

Пациенты с метастатическим раком мочевого пузыря (РМП) и прогрессированием заболевания после проведения стандартной платино-содержащей химиотерапии характеризуются крайне неблагоприятным прогнозом. Было проведено крупное двухкогортное исследование II фазы, в одной из когорт которого изучалась эффективность атезолизумаба в лечении РМП. Всего в данную когорту было включено 310 пациентов, всем больным проводилась терапия исследуемым препаратом в дозе 1200 мг каждые 3 недели. Частота объективного ответа (ЧОО) составила 15%, в том числе у 5% больных была отмечена полная регрессия опухоли. Медиана ОВ составила 7,9 мес., показатель ОВ в течение 12 мес. – 36%. У 84% пациентов с достигнутым на фоне применения атезолизумаба объективным эффектом ($n = 38/45$) эффект сохранялся на момент сбора данных [20].

Прочие злокачественные новообразования

Новые иммунотерапевтические препараты также продемонстрировали свою эффективность в лечении ряда других солидных опухолей, включая опухоли желудочно-кишечного тракта, печени, рак яичников и карциному Меркеля. При этих заболеваниях еще не было проведено крупных исследований, однако имеющиеся данные свидетельствуют о перспективности изучения иммунотерапии.

В исследовании I фазы ниволумаб продемонстрировал выраженную противоопухолевую активность в лечении метастатического гепатоцеллюлярного рака. Всего в данное исследование был включен 41 пациент, 77% ранее получали терапию сорафенибом. Показа-

тель ЧОО составил 20%, в том числе у 5% пациентов была отмечена полная регрессия опухоли, показатель ОВ в течение 6 мес. составил 72% [21].

Применение ниволумаба при метастатическом раке желудка изучалось в исследовании I фазы, в которое было включено 59 пациентов, 83% из которых ранее получили ≥ 2 линий системной терапии. Медиана ОВ на фоне терапии исследуемым препаратом составила 6,8 мес., показатель ОВ в течение 12 мес. – 38%, у 12% был отмечен объективный эффект проводимого лечения [22].

Пембролизумаб также показал высокую эффективность в лечении карциномы Меркеля – редкой злокачественной опухоли кожи, которая характеризуется крайне агрессивным клиническим течением, при применении традиционной цитотоксической химиотерапии показатель ВВП составляет около 3 месяцев. В исследовании II фазы, в которое было включено 26 пациентов у 14 пациентов был отмечен объективный эффект терапии, в т. ч. 4 полных ответа. Показатель ВВП в течение 6 мес. составил 67% [23].

Кроме того, было проведено исследование, в котором изучалась эффективность применения ниволумаба при платино-резистентном раке яичников. Медиана ОВ у пациенток с диагнозом рака яичников составила 20,0 мес. Показатель ЧОО составил 20,0%, в том числе было отмечено 2 полных ответа [24].

Безопасность применения иммунотерапевтических препаратов

При впечатляющей противоопухолевой активности современных иммунотерапевтических препаратов во всех проведенных исследованиях была отмечена хорошая переносимость лечения, их более благоприятный профиль безопасности по сравнению с химиотерапией или таргетными препаратами, которые применялись в контрольных группах. Это обусловлено отсутствием прямого повреждающего действия на клетки. Тем не менее, на фоне проведения иммунотерапии возможно развитие ряда побочных эффектов, в том числе – серьезных, жизнеугрожающих нежелательных явлений, которые являются следствием развития аутоиммунных реакций. Как было отмечено выше, механизм действия иммунотерапевтических препаратов заключается в подавлении тех механизмов, которые в норме отвечают за предотвращение агрессии иммунной системы в отношении собственных тканей.

В проведенных клинических исследованиях ипилимумаба частота развития тяжелых (3 и 4 степени) побочных эффектов, связанных с проводимым лечением, составила 22–24%, в исследованиях ниволумаба и пембролизумаба – 5–10%, в исследованиях комбинации ниволумаба и ипилимумаба – 54–55% [25].

Наибольший интерес с точки зрения практической значимости представляют аутоиммунные реак-

ции. При их развитии возможно поражение любых органов и систем, включая развитие пульмонита, гепатита, панкреатита, колита, тиреоидита, гипофизита, поражением кожи, мышц и т.д., с развитием соответствующих клинических проявлений. Тем не менее, их развитие отмечается достаточно редко, при применении анти-PD-1 препаратов необходимость в прекращении терапии по причине развития токсичности возникает менее чем у 5% больных.

Предиктивная и прогностическая роль различных биомаркеров

Применение современных иммунотерапевтических препаратов позволяет добиться стойкого клинического ответа у части пациентов с различными злокачественными новообразованиями. Несмотря на впечатляющие результаты, у большинства пациентов отмечается нечувствительность опухолей к препаратам этого класса и дальнейшее прогрессирование опухолевого процесса на фоне проводимого лечения. В связи с этим принципиально важным направлением развития этого направления лекарственной терапии является поиск прогностических и предиктивных маркеров эффективности иммунотерапии, которые смогут позволить выделить подгруппу больных с иммуночувствительными опухолями.

Лиганды сигнального пути PD-1: экспрессия PD-L1 и PL-L2

Механизм действия препаратов, воздействующих на сигнальный путь PD-1, связан с блокированием взаимодействия его рецепторов и их специфических лигандов, PD-L1 и PD-L2. Можно предположить, что необходимым условием для реализации действия препаратов данной группы является использование злокачественными клетками этого сигнального пути для ухода от надзора иммунной системы. В этом случае наличие экспрессии лигандов PD-1 в опухоли могло бы позволить выделить пациентов, которые получают преимущество от применения препаратов, подавляющих активность этого сигнального пути.

Экспрессия PD-L2 обнаруживается при некоторых солидных опухолях, однако, на сегодняшний день роль экспрессии PD-L2 в опухолях на эффективность применения иммунотерапевтических препаратов не изучена. Имеющиеся данные показывают, что наличие экспрессии PD-L2 коррелирует с экспрессией PD-L1 и редко встречается изолированно [26].

Влияние экспрессии PD-L1 на эффективность применения анти-PD-1 препаратов, была оценена в ряде крупных рандомизированных исследований. Во всех исследованиях использовались иммуногистохимические методы (ИГХ) определения экспрессии PD-L1. Полученные результаты оказались

противоречивы. В исследовании III фазы, в рамках которого сравнивалась эффективность применения пембролизумаба и ипилимумаба в первой линии терапии метастатической меланомы, было выявлено, что среди пациентов с экспрессией PD-L1 в опухоли $\geq 1\%$ на фоне применения пембролизумаба отмечается значимое улучшение ОВ пациентов – снижение риска смерти составило 42% (ОР 0,58). В то же время, среди пациентов, в чьих опухолях не обнаруживалось экспрессии PD-L1, не было выявлено преимуществ применения пембролизумаба (ОР 1,02) [7].

В исследовании, посвященном изучению эффективности применения пембролизумаба при НМРЛ, было выявлено значимое повышение показателя ЧОО на терапию при повышении экспрессии PD-L1 в опухоли. Показатель ЧОО среди пациентов с экспрессией PD-L1 $< 1\%$ составила 10,7%, среди пациентов с экспрессией PD-L1 1–49% – 16,5% по сравнению с 45,2% на фоне экспрессии PD-L1 $\geq 50\%$ [12]. Тем не менее, в других исследованиях не было выявлено влияния повышения уровня экспрессии PD-L1 на клиническую эффективность применения анти-PD-1 препаратов.

Данные по клиническому значению экспрессии PD-L1 и его влиянию на общую выживаемость пациентов при применении иммунотерапевтических препаратов суммированы в Таблице 3.

Как видно из Таблицы 3, влияние экспрессии PD-L1 на эффективность применения препаратов, воздействующих на PD-1/PD-L1, различается в зависимости от конкретного препарата и заболевания. Например, при применении ниволумаба у пациентов с ПКР не было выявлено какого-либо значимого влияния экспрессии PD-L1 на показатель общей выживаемости больных. При НМРЛ была выявлена прогностическая значимость наличия экспрессии этого биомаркера, но только при неплоскоклеточных гистологических подтипах опухоли.

Несмотря на то, что у части пациентов с экспрессией PD-L1 в опухоли отмечается большая эффективность иммунотерапевтических препаратов, она не позволяет предсказать наличие или отсутствие клинического ответа на лечение. Это может быть связано с рядом факторов.

Было показано, что экспрессия PD-L1 подвержена динамическим изменениям в процессе естественного течения опухолевого процесса, отражающим взаимодействие опухоли и иммунной системы, также она может изменяться под действием противоопухолевой терапии, например, изменения экспрессии PD-L1 может происходить на фоне применения тирозинкиназных ингибиторов, подавляющих активность EGFR или ALK [27]. Схожим образом экспрессия PD-L1 может меняться при проведении лучевой терапии или химиотерапии – гибель злокачественных клеток приводит к массивному высвобождению антигенов, которые могут быть распознаны иммунной системой

организма, с последующим развитием в опухоли воспалительных процессов и её инфильтрации лимфоцитами [28].

Экспрессировать PD-L1 способны не только клетки самой опухоли, но и инфильтрирующие опухоль клетки иммунной системы и, на данный момент, неизвестно, какой характер экспрессии обладает наибольшей клинической значимостью и должен учитываться при определении PD-L1 статуса опухоли. Помимо мембранной экспрессии PD-L1 описана цитоплазматическая экспрессия этого лиганда в опухолевых клетках, которая не обладает клинической значимостью, так как в этом случае PD-L1 не способен связаться со своими рецепторами на поверхности иммунных клеток. Различия в технике обработки образцов патологами и интерпретации ими результатов могут вносить дополнительные искажения [29].

Свой вклад вносит и феномен опухолевой гетерогенности – например, при метастатической меланоме, было показано, что экспрессия PD-L1 в первичной опухоли и в метастазах может различаться. Более того, возможны различия в экспрессии данного биомаркера в пределах одного очага и результаты исследования образца опухолевой ткани, полученного при биопсии, особенно, если они были взяты за месяцы или годы до начала лечения иммунотерапевтическими препаратами, могут не точно отражать экспрессию PD-L1 в опухоли и приводить к ложноотрицательным результатам [30].

Кроме того, разные компании-производители препаратов используют различные диагностические тесты-компаньоны для оценки экспрессии PD-L1 в опухолевой ткани. В 2015 году регулятор фармацевтического рынка США, Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration, FDA), одобрило применение двух диагностических тестов для оценки экспрессии PD-L1 в опухолевой ткани: PDL1 IHC 22C3 pharmDx для определения показаний к назначению пембролизумаба, а также 28-8 pharmDx в качестве компаньонов к ниволумабу. В данных тестах используются 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 – $\geq 1\%$ [29].

Это делает невозможным прямое сравнение результатов тестирования, полученных при помощи разных тестов, что дополнительно затрудняет изучение роли экспрессии данного биомаркера. Таким образом, становится очевидным следующий факт: несмотря на то, что экспрессия PD-L1 в опухоли в некоторых случаях обладает прогностической ролью в отношении эффективности применения антител к PD-1/PD-L1, у многих пациентов отмечается выраженный клинический ответ на применения данных препаратов в

Таблица 3.

**Эффективность применения препаратов,
воздействующих на сигнальный путь PD-1, в зависимости от экспрессии PD-L1**

Исследование	PD-L1	Препараты	Медиана ОВ
<i>Почечно-клеточный рак</i>			
Motzer et al, 2015 (n=821) [17]	≥1%	Ниволумаб	21,8 мес.
		Эверолимус	18,8 мес.
	<1%	Ниволумаб	27,4 мес.
		Эверолимус	21,2 мес.
McDermott et al, 2015 (n=63) [18]	≥1 балла	Атезолизумаб	не достигнута
	0 баллов		28,8 мес.
<i>Меланома</i>			
Robert et al, 2014 (n=418) [7]	≥5%	Ниволумаб	не достигнута
		Дакарбазин	12,4 мес.
	<5%	Ниволумаб	не достигнута
		Дакарбазин	10,2 мес.
<i>Немелкоклеточный рак легкого</i>			
Borghaei et al, 2015 (n=582) ¹ [15]	≥1%	Ниволумаб	17,7 мес
		Доцетаксел	9,0 мес.
	<1%	Ниволумаб	10,5 мес.
		Доцетаксел	10,1 мес.
Brahmer et al, 2015 (n=272) ² [14]	≥1%	Ниволумаб	9,3 мес.
		Доцетаксел	7,2 мес.
	<1%	Ниволумаб	8,7 мес.
		Доцетаксел	5,9 мес.
Garon et al, 2015 (n=495) [12]	<1%	Пембролизумаб	10,4 мес.
	1–49%	Пембролизумаб	10,6 мес.
	≥50%	Пембролизумаб	10,4 мес.
Herbst et al, 2015 (n=1034) [13]	≥1%	Пембролизумаб	10,4 мес.
		Доцетаксел	8,5 мес.
	≥50%	Пембролизумаб	14,9 мес.
		Доцетаксел	8,2 мес.
Fehrenbacher et al, 2016 (n=287) [16]	≥1 балла	Атезолизумаб	15,5 мес.
		Доцетаксел	9,2 мес.
	0 баллов	Атезолизумаб	9,7 мес.
		Доцетаксел	9,7 мес.
<i>Рак мочевого пузыря</i>			
Hoffman-Censits et al, 2016 (n=310) [20]	≥1 балла	Атезолизумаб	8,8 мес.
	2–3 балла	Атезолизумаб	11,4 мес.
	0–3 балла ³	Атезолизумаб	7,9 мес.
<i>Плоскоклеточный рак головы и шеи</i>			
Gillison et al, 2016 (n=361) [19]	≥1%	Ниволумаб	8,6 мес.
		Выбор врача ⁵	4,6 мес.
	<1%	Ниволумаб	5,7 мес.
		Выбор врача ⁵	5,8 мес.

¹ у пациентов с неплоскоклеточным немелкоклеточным раком легкого.

² у пациентов с плоскоклеточным немелкоклеточным раком легкого.

³ данные по эффективности терапии у пациентов без экспрессии PD-L1 не приводятся.

⁴ в исследование не включались пациенты без экспрессии PD-L1, данные по результатам лечения в других подгруппах не представлены.

⁵ допускалось применения цетуксимаба, доцетаксела или метотрексата.

ОВ – общая выживаемость.

отсутствие определяемого уровня экспрессии PD-L1, справедливо и обратное.

Вероятной причиной этого являются ложноположительные и ложноотрицательные результаты определения экспрессии данного биомаркера, полученные

при помощи ИГХ. В этом контексте целесообразным может оказаться определение наличия экспрессии лигандов PD-1 при помощи флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH). Например, при лимфоме Ходжкина была показана корреляция между наличием

ем генетических изменений в генах *PD-L1* и *PD-L2*, определенных при помощи FISH (амплификация, полисомия или приобретение копии 9p24.1) и экспрессией *PD-L1* и *PD-L2*, определяемой при помощи ИГХ. В связи с отсутствием предиктивного значения экспрессии *PD-L1* проводится поиск дополнительных биомаркеров эффективности применения иммуноотрапевтических препаратов [31].

Специфические геномные нарушения

В основе парадигмы таргетной терапии лежит знание специфических геномных нарушений, мутаций, которые способствуют выживанию и размножению злокачественных клеток. Обнаружение аналогичных мутаций, определяющих чувствительность опухоли к иммунотерапии, могло бы помочь выделить пациентов, которым показано её проведение. Например, показано, что в некоторых случаях такие мутации оказывают влияние на иммунную систему. У пациентов с меланомой на фоне наличия мутации *BRAF V600E* отмечается секреция ряда факторов, подавляющих процессы активации иммунных клеток, при подавлении сигнального пути *BRAF* отмечается снижение секреции этих факторов. Тем не менее, в проведенных клинических исследованиях анти-*PD1* препаратов не было выявлено различий в их эффективности в зависимости от наличия мутаций *BRAF*.

Также известно, что мутации в генах *PTEN*, *ALK*, *LKB1* могут приводить к повышению секреции *PD-L1* опухолевыми клетками, что делает перспективным их изучение в качестве биомаркеров эффективности иммунотерапии, однако, на данный момент не выявлено каких-либо специфических мутаций, ассоциированных с эффективностью иммунотерапии [29].

Мутационная нагрузка

Помимо непосредственного влияния на клиническое течение заболевания, мутации, возникающие и накапливающиеся в процессе канцерогенеза, приводят к образованию белков, которые являются потенциальными антигенами. Эти антигены могут быть распознаны иммунной системой организма и играть роль своеобразной противоопухолевой «вакцины». При этом «пассажирские» мутации, которые в большом количестве обнаруживаются в опухолях и не обладают каким-либо клиническим значением, могут также нести антигенную нагрузку. Это дает основания предполагать, что эффективность иммуноотрапевтических препаратов может не быть связана с отдельными мутациями, а возрастать по мере увеличения их числа в опухолевых клетках (мутационная нагрузка опухоли) [29].

Подтверждением этого служит тот факт, что наибольшая эффективность применения препаратов этого класса была отмечена при опухолях с большим

количеством соматических мутаций (меланома, НМРЛ, рак мочевого пузыря), в отличие от рака поджелудочной железы и рака предстательной железы, при которых обнаруживается относительно небольшое количество мутаций. Также это подтверждает большая эффективность применения анти-*PD-1* препаратов у пациентов-курильщиков с НМРЛ по сравнению с никогда не курившими пациентами – опухоли, возникающие на фоне курения, характеризуются большим количеством генетических нарушений. Таким образом, количество мутаций в опухоли само по себе может выступать в роли биомаркера, предсказывающего эффективность иммунотерапии.

Тем не менее, проведенные исследования показали, что в действительности 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 мутации из 30–50 возникающих мутаций. По этой причине использование мутационной нагрузки в качестве биомаркера, на данный момент, невозможно.

Микросателлитная нестабильность

В опухолях с нарушениями работы ферментов системы репарации может развиваться микросателлитная нестабильность (МСН), характеризующаяся накоплением большого количества соматических мутаций в опухоли, которые потенциально могут быть распознаны иммунной системой. Это предположение подтверждается наличием в опухолях с МСН выраженной лимфоцитарной инфильтрации. Для проверки данной гипотезы было проведено исследование II фазы, в которое было включено 11 пациентов с МСН+ колоректальным раком (КРР), 21 пациент с МСН-КРР и 9 пациентов с различными МСН+ опухолями, включая холангиокарциному (n=4), рак эндометрия (n=2), тонкой кишки (n=1) и желудка (n=1). Всем включенным больным проводилась терапия пембролизумабом в дозе 10 мг/кг каждые 2 недели [32].

При проведении геномного секвенирования было выявлено, что в опухолях с МСН в среднем содержится 1782 соматических мутации по сравнению с 73 мутациями в опухолях с нормальным функционированием системы репарации. Данные по эффективности терапии в данном исследовании представлены в Таблице 4.

Как видно из Таблицы 4, у пациентов с наличием МСН в опухоли была отмечена выраженная эффективность применения пембролизумаба. Среди больных с КРР, у 40% был отмечен объективный эффект на терапию, в то время как у пациентов без наличия дефектов

Таблица 4.

**Эффективность терапии пембролизумабом
в зависимости от наличия дефектов системы репарации**

Ответ на лечение	МСН+КРР	МСН+КРР	Другие МСН+опухоли
Кол-во пациентов	10	18	7
ЧОО	4 (40%)	0	5 (71%)
Контроль заболевания	9 (90%)	2 (11%)	5 (71%)
Медиана ОВ	не достигнута	7,6 мес.	не достигнута
Медиана ВБП	5,4 мес.	2,3 мес.	не достигнута

МСН – микросателлитная нестабильность, КРР – колоректальный рак, ЧОО – частота объективного ответа, ДО – длительность ответа, ОВ – общая выживаемость, ВБП – выживаемость без прогрессирования.

репарации не было отмечено ни одного клинического ответа. Эти данные особенно впечатляющие в контексте того факта, что у всех больных, принимавших участие в исследовании было проведено ≥ 2 линий системной терапии.

Тумор-инфильтрирующие лимфоциты (ТИЛ)

Так как механизм действия иммунотерапевтических препаратов связан с восстановлением реактивности иммунной системы и преодолением иммунологической толерантности, выдвигаются предположения, что эффективность их применения может быть связана с наличием в опухолевой ткани Т-лимфоцитов. Эта гипотеза была проверена в исследовании, в рамках которого у 46 пациентов с метастатической меланомой была взята биопсия опухоли до начала лечения пембролизумабом и в процессе лечения. Было показано, что у пациентов с метастатической меланомой наличие или появление в крае опухоли или в её центральной части CD8+ ТИЛ коррелирует с клиническим ответом на терапию (коэффициент корреляции Спирмена $r = 0,71$, $p < 0,001$), а увеличение количества этих клеток в опухоли – с радиографическими признаками регрессии опухоли ($r = -0,75$, $p = 0,0002$) [33]. Кроме того, была выявлена корреляция между близостью взаиморасположения PD1 и PD-L1 и эффективностью терапии ($p = 0,05$).

Авторы исследования делают вывод, что наличие инфильтрации опухоли CD8+ТИЛ может являться одним из необходимых условий для реализации клинического эффекта иммунотерапевтических препаратов.

Вирусные инфекции

В исследовании III фазы, в рамках которого изучалась эффективность применения ниволумаба в лечении метастатического плоскоклеточного РГШ дополнительно, была изучена роль наличия вируса папилломы человека (HPV) в опухоли. Среди больных с HPV+опухолями на фоне проведения иммунотера-

пии медиана ОВ составила 9,1 мес. по сравнению с 4,4 мес. в контрольной группе, у пациентов с HPV-опухолями – 7,5 мес. и 5,8 мес. соответственно. В контексте этих данных представляется крайне перспективным продолжение изучения ниволумаба в лечении HPV+ злокачественных новообразований, например, при метастатическом раке шейки матки, который часто ассоциирован с этой инфекцией [19].

Оценка эффективности иммунотерапии

Для оценки непосредственной эффективности проводимого лечения в клинической практике используются критерии объективного ответа RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors – критерии оценки ответа при солидных опухолях). При применении традиционных противоопухолевых препаратов они позволяют объективно выявить прогрессирование опухолевого процесса. В многочисленных исследованиях было показано, что достижение объективного ответа, как правило, коррелирует с улучшением выживаемости пациентов. В соответствии с критериями RECIST 1.1 появление в процессе лечения новых измеряемых или неизменяемых очагов или увеличение существовавших на $\geq 20\%$ однозначно трактуется как прогрессирование заболевания и требует смены либо прекращения терапии [34].

Внедрение в клиническую практику иммунотерапевтических препаратов, которые не обладают прямым противоопухолевым действием, но восстанавливают реактивность собственной иммунной системы организма, показало, что применение стандартных критериев RECIST для оценки их эффективности обладает рядом недостатков. Иммунный ответ организма характеризуется инфильтрацией опухоли лимфоцитами и развитием в ней воспалительных изменений, на фоне которых возможно увеличение размеров первичной опухоли и выявленных метастатических очагов, а также появление не визуализированных ранее метастазов. В проведенных исследованиях было показано, что на фоне проведения иммунотерапии такие изменения не всегда означают прогрессирование заболевания – во многих случаях они являются

предвестниками объективного ответа, для реализации которого требуется большее количество времени.

Возможность подобного роста создает дополнительные трудности при лечении пациентов, так как его сложно отличить от истинного прогрессирования заболевания вследствие неэффективности терапии при использовании традиционных критериев оценки ответа. Выделено 4 основных разновидности ответа на иммунотерапию:

- уменьшение размеров существующих очагов без возникновения новых;
- длительная стабилизация размеров опухоли с последующим уменьшением её в размерах (в некоторых случаях);
- уменьшение в размерах опухоли после первоначального их увеличения;
- уменьшение в размерах некоторых очагов при появлении новых.

Все вышеперечисленные варианты являются разновидностями ответа на иммунотерапию, которые не означают прогрессирования заболевания. Эти особенности данного класса препаратов были учтены при разработке специальных критериев ответа irRC (immune related Response Criteria – иммуноопосредованные критерии ответа) [35].

Заключение

Большинство классических цитостатиков и таргетных препаратов, применяемых в настоящее время, характеризуются узким спектром противоопухолевого действия и быстрым развитием резистентности. В отличие от них 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 добавился рак почки, плоскоклеточный рак головы и шеи, рак мочевого пузыря, и, по всей видимости, скоро в него войдут другие злокачественные опухоли. Опыт применения «чек-поинт»-ингибиторов демонстрирует их универсальность и способность вызывать клинический эффект при многих формах злокачественных новообразований.

Опухолевые клетки характеризуются нестабильностью генома и высокой скоростью образования мутаций. Под действием цитостатических или таргетных препаратов зачастую происходит селекция клонов, резистентных к проводимой терапии. 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.

Что наиболее значимо, применение иммунотерапевтических препаратов позволяет добиться длительной и стойкой ремиссии у части пациентов. Клинический ответ может длиться в течение многих лет, чего, как правило, не удается добиться при помощи традиционных противоопухолевых препаратов. Опыт применения современных иммунотерапевтических препаратов показывает, что достигнутый 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 иммунотерапевтических препаратов во многих странах, включая США. Ипилимумаб одобрен FDA для применения в первой линии терапии меланомы, а также для адъювантной терапии у пациентов с III стадией этого заболевания после радикального удаления опухоли и вовлеченных лимфатических узлов. Ниволумаб получил одобрение регулятора для применения в первой и последующих линиях терапии метастатической меланомы, в том числе – в комбинации с ипилимумабом, вне зависимости от наличия мутации BRAF в опухоли. Ниволумаб также разрешен для применения во второй линии терапии ПКР, у пациентов с прогрессированием заболевания после терапии антиангиогенными препаратами, а также для лечения плоскоклеточного и неплоскоклеточного гистологических подтипов НМРЛ.

Как и ниволумаб, пембролизумаб одобрен для применения в первой линии терапии метастатической меланомы вне зависимости от мутационного статуса BRAF. Также препарат одобрен для лечения пациентов с НМРЛ, но, в отличие от ниволумаба, только для тех пациентов, в чьих опухолях определяется экспрессия PD-L1 (уровень экспрессии $\geq 50\%$). На момент написания статьи в Российской Федерации не зарегистрировано ни одного из вышеуказанных иммунотерапевтических препаратов и они не доступны для пациентов вне рамок клинических исследований или программ расширенного доступа.

Несмотря на перечисленные преимущества иммунотерапии, механизмы, через которые реализуется эффект иммунотерапевтических препаратов, во многом остаются неизвестными. Препараты, блокирующие сигнальный путь PD-1, часто оказываются эффективными среди больных, у которых не выявляется признаков его активации, и неэффективными у больных с высокой экспрессией лигандов PD-1 в опухоли. С учетом высокой стоимости иммунотерапевтических препаратов и того, что у большинства пациентов отмечается прогрессирование опухоли на фоне проведения лечения, остается острая необходимость в поиске новых биомаркеров их эффективности, которые бы обладали предиктивной, а не прогностической значимостью.

В настоящее время в клинических исследованиях изучаются различные комбинации иммунотерапевтических препаратов и других методов 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. 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. et al. Clinical Cancer Advances 2016: Annual Report on Progress Against Cancer From the American Society of Clinical Oncology // J Clin Oncol. – 2016 – Vol. 34, No.9. – P. 987–1011.
2. Pardoll D.M. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy // Nat Rev Cancer. – 2012 – Vol. 12 No.4. – P. 252–264.
3. Patel S.P., Kurzrock R. PD-L1 expression as a predictive biomarker in cancer immunotherapy // Mol Cancer Ther. – 2015 Vol. 14, No.4. – P. 847–856.
4. Maio M., Grob J.J., Aamdal S., Bondarenko I., Robert C., Thomas L., Garbe C., Chiarion-Sileni V., Testori A., Chen T., Tschaiika M., Wolchok J.D. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma // N Engl J Med. – 2010 Vol. 363, No.8. – P. 711–723.
5. Maio M., Grob J., Aamdal S., Bondarenko I., Robert C., Thomas L., Garbe C., Chiarion-Sileni V., Testori A., Chen T., Tschaiika M., Wolchok J.D. Five-year survival rates for treatment-naïve patients with advanced melanoma who received ipilimumab plus dacarbazine in a phase III trial // J Clin Oncol. – 2015 – Vol. 33, No.10. – P. 1191–1196.
6. Eggermont A.M., Chiarion-Sileni V., Grob J.J., Dummer R., Wolchok J.D., Schmidt H., Hamid O., Robert C., Ascierto P.A., Richards J.M., Lebbé C., Ferraresi V., Smylie M., Weber J.S., Maio M., Konto C., Hoos A., de Pril V., Gurunath R.K., de Schaetzen G., Suciu S., Testori A. Adjuvant ipilimumab versus placebo after complete resection of high-risk stage III melanoma (EORTC 18071): a randomised, double-blind, phase 3 trial // Lancet Oncol. – 2015 – Vol. 16, No.5. – P. 522–530.
7. Robert C., Long G.V., Brady B., Dutriaux C., Maio M., Mortier L., Hassel J.C., Rutkowski P., McNeil C., Kalinka-Warchoła E., Savage K.J., Hernberg M.M., Lebbé C., Charles J., Mibalcioiu C., Chiarion-Sileni V., Mauch C., Cognetti F., Arance A., Schmidt H., Schadendorf D., Gogas H., Lundgren-Eriksson L., Horak C., Sharkey B., Waxman I.M., Atkinson V., Ascierto P.A. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation // N Engl J Med. – 2015 – Vol. 372, No.4. – P. 320–330.
8. Robert C., Schachter J., Long G.V., Arance A., Grob J.J., Mortier L., Daud A., Carlino M.S., McNeil C., Lotem M., Larkin J., Lorigan P., Neyns B., Blank C.U., Hamid O., Mateus C., Shapira-Frommer R., Kosh M., Zhou H., Ibrahim N., Ebbinghaus S., Ribas A. KEYNOTE-006 investigators. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma // N Engl J Med. – 2015 – Vol. 372 No.26 – P. 2521–2532.
9. Larkin J., Chiarion-Sileni V., Gonzalez R., Grob J.J., Cowey C.L., Lao C.D., Schadendorf D., Dummer R., Smylie M., Rutkowski P., Ferrucci P.F., Hill A., Wagstaff J., Carlino M.S., Haanen J.B., Maio M., Marquez-Rodas I., McArthur G.A., Ascierto P.A., Long G.V., Callahan M.K., Postow M.A., Grossmann K., Sznol M., Dreno B., Bastholt L., Yang A., Rollin L.M., Horak C., Hodi F.S., Wolchok J.D. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma // N Engl J Med – 2015 – Vol. 373, No. 1 – P. 23–34.
10. Hodi F.S., Kluger H., Sznol M., Carvajal R., Lawrence D., Atkins M., Powderly J., Sharfman W., Puzanov I., Smith D., Leming P., Lipsos E., Taube J., Anders R., Horak C., Jiang J., McDermott D., Sosman J., Brahmer J., Pardoll D., Topalian S. Durable, long term survival in previously treated patients with advanced melanoma (MEL) who received nivolumab (NIVO) monotherapy in a phase I trial. AACR Annual Meeting, Abstract CT001.
11. Garon E.B., Rizvi N.A., Hui R., Leigh N., Balmanoukian A.S., Eder J.P., Patnaik A., Aggarwal C., Gubens M., Horn L., Carcereny E., Abn M.J., Felip E., Lee J.S., Hellmann M.D., Hamid O., Goldman J.W., Soria J.C., Dolled-Filhart M., Rutledge R.Z., Zhang J., Luceford J.K., Rongwala R., Lubiniecki G.M., Roach C., Emancipator K., Gandhi L. KEYNOTE-001 Investigators. Pembrolizumab for the Treatment of Non-Small-Cell Lung Cancer // N Engl J Med – 2015 – Vol. 372, No. 21. – P. 2018–2028.
12. Garon E.B., Rizvi N.A., Hui R., Leigh N., Balmanoukian A.S., Eder J.P., Patnaik A., Aggarwal C., Gubens M., Horn L., Carcereny E., Abn M.J., Felip E., Lee J.S., Hellmann M.D., Hamid O., Goldman J.W., Soria J.C., Dolled-Filhart M., Rutledge R.Z., Zhang J., Luceford J.K., Rongwala R., Lubiniecki G.M., Roach C., Emancipator K., Gandhi L. KEYNOTE-001 Investigators. Pembrolizumab for the Treatment of Non-Small-Cell Lung Cancer. // N Engl J Med – 2015 – Vol. 372, No.21. – P. 2018–2028 (supplementary appendix).
13. Herbst R.S., Baas P., Kim D.W., Felip E., Pérez-Gracia J.L., Han J.Y., Molina J., Kim J.H., Arvis C.D., Abn M.J., Majem M., Fidler M.J., de Castro G. Jr., Garrido M., Lubiniecki G.M., Shentu Y., Im E., Dolled-Filhart M., Garon E.B. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial // Lancet. – 2016 – Vol. 387, No. 10027. – P. 1540–1550.

14. *Brahmer J., Reckamp K.L., Baas P., Crinò L., Eberhardt W.E., Poddubskaya E., Antonia S., Pluzanski A., Vokes E.E., Holgado E., Waterhouse D., Ready N., Gaimor J., Arén Frontera O., Havel L., Steins M., Garassino M.C., Aerts J.G., Domine M., Paz-Ares L., Reck M., Baudelet C., Harbison C.T., Lestini B., Spigel D.R.* Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer // *N Engl J Med* – 2015 – Vol. 373, No. 2. – P. 123–135.

15. *Borghaei H., Paz-Ares L., Horn L., Spigel D.R., Steins M., Ready N.E., Chow L.Q., Vokes E.E., Felip E., Holgado E., Barlesi F., Koblhäuf M., Arrieta O., Burgio M.A., Fayette J., Lena H., Poddubskaya E., Gerber D.E., Gettinger S.N., Rudin C.M., Rizvi N., Crinò L., Blumenschein G.R. Jr., Antonia S.J., Dorange C., Harbison C.T., Graf Finckenstein F., Brahmer J.R.* Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer // *N Engl J Med* – 2015 – Vol. 373, No. 17. – P. 1627–1639.

16. *Febrenbacher L., Spira A., Ballinger M., Kowanetz M., Vansteenkiste J., Mazieres J., Park K., Smith D., Artal-Cortes A., Lewanski C., Braiteh F., Waterkamp D., He P., Zou W., Chen D.S., Yi J., Sandler A., Rittmeyer A.* POPLAR Study Group. Atezolizumab versus docetaxel for patients with previously treated non-small-cell lung cancer (POPLAR): a multicentre, open-label, phase 2 randomised controlled trial // *Lancet* – 2016 – Mar 9 [Epub ahead of print].

17. *Motzer R.J., Escudier B., McDermott D.F., George S., Hammers H.J., Srinivas S., Tsykodi S.S., Sosman J.A., Procopio G., Plimack E.R., Castellano D., Choueiri T.K., Gurney H., Donskov F., Bono P., Wagstaff J., Gauler T.C., Ueda T., Tomita Y., Schütz F.A., Kollmannsberger C., Larkin J., Ravauud 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 – Vol. 373, No. 19. – P. 1803–1813.

18. *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 – Vol. 34, No.8. – P. 833–842.

19. *Gillison M.L., Blumenschein G Jr., Fayett J., Guigay J., Colevas A.D., Licitra L., Harrington K., Kasper S., Vokes E.E., Even C., Worden F., Saba N.F., Docampo L.C.I., Haddad R., Rordorf T., Kiyota N., Tabara M., Monga M., Lynch M., Geese W.J., Schactman M., Kopit J., Shaw J.W., Ferris R.L.* Nivolumab (nivo) vs investigator's choice (IC) for recurrent or metastatic (R/M) head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC): CheckMate141. In: Proceedings of the 107th Annual Meeting of the American Association for Cancer Research; 2016 Apr 16-20; New Orleans, LA. Philadelphia (PA): AACR; 2016. Abstract No. CT099.

20. Пресс-релиз компании Roche. [Электронный ресурс] – URL: <http://www.roche.com/media/store/releases/med-cor-2016-01-08.htm> (дата обращения 20.04.2016).

21. *El-Khoueiry A.B., Melero I., Crocenzi T.S., Welling T.H., Yau T.C., Yeo W., Chopra A., Grosso J., Lang L., Anderson J., Dela Cruz C.M., Sangro B.* Phase I/II safety and antitumor activity of nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma (HCC): CA209-040 // *J Clin Oncol.* – 2015 – Vol. 33 (suppl.; abstr. LBA101).

22. *Le D.T., Bendell J.C., Calvo E., Kim J.W., Ascierto P.A., Sharma P., Ott P.A., Bono P., Jaeger D., Jeffrey Evans T.R., De Braud F.G., Chau I., Christensen O., Harbison C., Lin C.S., Janjigian Y.Y.* Safety and activity of nivolumab monotherapy in advanced and metastatic (A/M) gastric or gastroesophageal junction cancer (GC/GEC): Results from the CheckMate-032 study // *J Clin Oncol* – 2016 – Vol. 34 (suppl. 4S; abstr. 6).

23. *Nghiem P.T., Bhatia S., Lipson E.J., Kudchadkar R.R., Miller N.J., Annamalai L., Berry S., Chhantash E.K., Daud A., Fling S.P., Friedlander P.A., Kluger H.M., Kobrt H.E., Lundgren L., Margolin K., Mitchell A., Olencki T., Pardoll D.M., Reddy S.A., Shantha E.M., Sharfman W.H., Sharon E., Shemanski L.R., Shinohara M.M., Sunshine J.C., Taube J.M., Thompson J.A., Townson S.M., Yearley J.H., Topalian S.L., Choever M.* PD-1 Blockade with Pembrolizumab in Advanced Merkel-Cell Carcinoma // *N Engl J Med.* – 2016 – Apr 19. [Epub ahead of print].

24. *Hamanishi J., Mandai M., Ikeda T., Minami M., Kawaguchi A., Murayama T., Kanai M., Mori Y., Matsumoto S., Chikuma S., Matsumura N., Abiko K., Baba T., Yamaguchi K., Ueda A., Hosoe Y., Morita S., Yokode M., Shimizu A., Honjo T., Konishi I.* Safety and Antitumor Activity of Anti-PD-1 Antibody, Nivolumab, in Patients With Platinum-Resistant Ovarian Cancer // *J Clin Oncol.* – 2015 – Vol. 33, No. 34. – P. 4015–4022.

25. *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., Weisbaupt C., Leverkus M., Wabl R., Dietrich U., Garbe C., Kirchnerberger M.C., Eigentler T., Berking C., Gesierich A., Krackhardt A.M., Schadendorf D., Schuler G., Dummer R., Heinzerling L.M.* Cutaneous, gastrointestinal, hepatic, endocrine, and renal side-effects of anti-PD-1 therapy // *Eur J Cancer.* – 2016 – Apr 13. [Epub ahead of print].

26. *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 microenvironment with response to anti-PD-1 therapy // *Clin Cancer Res.* – 2014 – Vol. 20, No. 19. – P. 5064–5074.

27. *Gaimor J.F., Sequist L.V., Shaw A.T., Azzoli C.G., Piotrowska Z., Huynh T., Fulton L., Schultz K., Hata A.N., Engelman J.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 – Vol. 33 [suppl.; abstr. 8012].

28. *Bhattacharyya T., Purusothaman K., Puthiyottill S.S., Bhattacharjee A., Muttah G.* Immunological interactions in radiotherapy—opening a new window of opportunity // *Ann Transl Med* – 2016 – Vol. 4, No.3. – P. 51.

29. *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 – Vol. 16, No. 5. – P. 275–287.

30. 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 – Vol. 28, No. 3. – P. 245–253.

31. Ansell S.M., Lesokhin A.M., Borrello I., Halwani A., Scott E.C., Gutierrez M., Schuster S.J., Millenson M.M., Cattrly D., Freeman G.J., Rodig S.J., Chapuy B., Ligon A.H., Zhu L., Grosso J.F., Kim S.Y., Timmerman J.M., Shipp M.A., Armand P. PD-1 blockade with nivolumab in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma // *N Engl J Med.* – 2015 – Vol. 372, No.4. – P. 311–319.

32. 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., Laberu D., Biedrzycki B., Donehower R.C., Zabeer A., Fisher G.A., Crocenzi T.S., Lee J.J., Duffy S.M., Goldberg R.M., de la Chapelle A., Koshiji M., Bhajee 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., Esbleman J.R., Vogelstein B., Diaz L.A. Jr. PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency // *N Engl J Med.* – 2015 – Vol. No. 372, No. 26. – P. 2509–2520.

33. Tumeb P.C., Harview 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., Gutierrez A.J., Grogan T.R., Mateus C., Tomasic 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 – Vol. 515, No. 7528. – P. 568–571.

34. Eisenbauer E.A., Therasse P., Bogaerts J., Schwartz L.H., Sargent D., Ford R., Dancey J., Arbuck S., Gwyther S., Mooney M., Rubinstein L., Shankar L., Dodd L., Kaplan R., Lacombe D., Verweij J. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1) // *Eur J Cancer.* – 2009 – Vol. 45, No. 2. – P. 228–247.

35. 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 – Vol. 19, No. 14. – P. 3936–3943.

References

1. 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. et al. Clinical Cancer Advances 2016: Annual Report on Progress Against Cancer From the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol.* 2016 Mar 20;34(9):987-1011.

2. Pardoll D.M. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer.* 2012 Mar 22;12(4):252-64.

3. Patel S.P., Kurzrock R. PD-L1 expression as a predictive biomarker in cancer immunotherapy. *Mol Cancer Ther.* 2015 Apr;14(4):847-56.

4. Maio M., Grob J., Aamdal S., Bondarenko I., Robert C., Thomas L., Garbe C., Chiarion-Sileni V., Testori A., Chen T., Tschanka M., Wolchok J.D. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med.* 2010 Aug 19;363(8):711-23.

5. Maio M., Grob J., Aamdal S., Bondarenko I., Robert C., Thomas L., Garbe C., Chiarion-Sileni V., Testori A., Chen T., Tschanka M., Wolchok J.D. Five-year survival rates for treatment-naïve patients with advanced melanoma who received ipilimumab plus dacarbazine in a phase III trial. *J Clin Oncol.* 2015 Apr 1;33(10):1191-6.

6. Eggermont A.M., Chiarion-Sileni V., Grob J.J., Dummer R., Wolchok J.D., Schmidt H., Hamid O., Robert C., Ascierto P.A., Richards J.M., Lebbé C., Ferraresi V., Smylie M., Weber J.S., Maio M., Konto C., Hoos A., de Pril V., Gurunath R.K., de Schaetzen G., Suciu S., Testori A. Adjuvant ipilimumab versus placebo after complete resection of high-risk stage III melanoma (EORTC 18071): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2015 May;16(5):522-30.

7. Robert C., Long G.V., Brady B., Dutriaux C., Maio M., Mortier L., Hassel J.C., Rutkowski P., McNeil C., Kalinka-Warzocho E., Savage K.J., Hernberg M.M., Lebbé C., Charles J., Mihalciu C., Chiarion-Sileni V., Mauch C., Cognetti F., Arance A., Schmidt H., Schadendorf D., Gogas H., Lundgren-Eriksson L., Horak C., Sbarkey B., Waxman I.M., Atkinson V., Ascierto P.A. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med.* 2015 Jan 22;372(4):320-30.

8. Robert C., Schachter J., Long G.V., Arance A., Grob J.J., Mortier L., Daud A., Carlino M.S., McNeil C., Lotem M., Larkin J., Lorigan P., Neyns B., Blank C.U., Hamid O., Mateus C., Shapira-Frommer R., Kosh M., Zhou H., Ibrahim N., Ebbinghaus S., Ribas A. KEYNOTE-006 investigators. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med.* 2015 Jun 25;372(26):2521-32.

9. Larkin J., Chiarion-Sileni V., Gonzalez R., Grob J.J., Cowey C.L., Lao C.D., Schadendorf D., Dummer R., Smylie M., Rutkowski P., Ferrucci P.F., Hill A., Wagstaff J., Carlino M.S., Haanen J.B., Maio M., Marquez-Rodas I., McArthur G.A., Ascierto P.A., Long G.V., Callaban M.K., Postow M.A., Grossmann K., Sznol M., Dreno B., Bastholt L., Yang A., Rollin L.M., Horak C., Hodi F.S., Wolchok J.D. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *N Engl J Med* 2015;373(1):23-34.

10. Hodi F.S., Kluger H., Sznol M., Carvajal R., Lawrence D., Atkins M., Powderly J., Sharfman W., Puzanov I., Smith D., Leming P., Lipson E., Taube J., Anders R., Horak C., Jiang J., McDermott D., Sosman J., Brahmer J., Pardoll D., Topalian S. Durable, long-term survival in previously treated patients with advanced melanoma (MEL) who received nivolumab

(NIVO) monotherapy in a phase I trial. In: Proceedings of the 107th Annual Meeting of the American Association for Cancer Research; 2016 Apr 16-20; New Orleans, LA. Philadelphia (PA): AACR; 2016. Abstract № CT001.

11. Garon E.B., Rizvi N.A., Hui R., Leighl N., Balmanoukian A.S., Eder J.P., Patnaik A., Aggarwal C., Gubens M., Horn L., Carcereny E., Abn M.J., Felip E., Lee J.S., Hellmann M.D., Hamid O., Goldman J.W., Soria J.C., Dolled-Filhart M., Rutledge R.Z., Zhang J., Lucey J.K., Rungwala R., Lubiniecki G.M., Roach C., Emancipator K., Gandhi L. KEYNOTE-001 Investigators. Pembrolizumab for the Treatment of Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2015 May 21;372(21):2018-28.

12. Garon E.B., Rizvi N.A., Hui R., Leighl N., Balmanoukian A.S., Eder J.P., Patnaik A., Aggarwal C., Gubens M., Horn L., Carcereny E., Abn M.J., Felip E., Lee J.S., Hellmann M.D., Hamid O., Goldman J.W., Soria J.C., Dolled-Filhart M., Rutledge R.Z., Zhang J., Lucey J.K., Rungwala R., Lubiniecki G.M., Roach C., Emancipator K., Gandhi L. KEYNOTE-001 Investigators. Pembrolizumab for the Treatment of Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2015 May 21;372(21):2018-28 (supplementary appendix).

13. Herbst R.S., Baas P., Kim D.W., Felip E., Pérez-Gracia J.L., Han J.Y., Molina J., Kim J.H., Arvis C.D., Abn M.J., Majem M., Fidler M.J., de Castro G. Jr., Garrido M., Lubiniecki G.M., Shentu Y., Im E., Dolled-Filhart M., Garon E.B. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2016 Apr 9;387(10027):1540-50.

14. Brahmer J., Reckamp K.L., Baas P., Crinò L., Eberhardt W.E., Poddubskaya E., Antonia S., Pluzanski A., Vokes E.E., Holgado E., Waterhouse D., Ready N., Gainor J., Arén-Frontera O., Havel L., Steins M., Garassino M.C., Aerts J.G., Domine M., Paz-Ares L., Reck M., Baudalet C., Harbison C.T., Lestini B., Spigel D.R. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2015 Jul 9;373(2):123-35.

15. Borghaei H., Paz-Ares L., Horn L., Spigel D.R., Steins M., Ready N.E., Chow L.Q., Vokes E.E., Felip E., Holgado E., Barlesi F., Kohlbäuer M., Arrieta O., Burgio M.A., Fayette J., Lena H., Poddubskaya E., Gerber D.E., Gettinger S.N., Rudin C.M., Rizvi N., Crinò L., Blumenschein G.R. Jr., Antonia S.J., Dorange C., Harbison C.T., Graf Finckenstein F., Brahmer J.R. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2015 Oct 22;373(17):1627-39.

16. Fehrenbacher L., Spira A., Ballinger M., Kowanetz M., Vansteenkiste J., Mazieres J., Park K., Smith D., Ardal-Cortes A., Lewanski C., Braithwaite F., Waterkamp D., He P., Zou W., Chen D.S., Yi J., Sandler A., Rittmeyer A. POPLAR Study Group. Atezolizumab versus docetaxel for patients with previously treated non-small-cell lung cancer (POPLAR): a multicentre, open-label, phase 2 randomised controlled trial. *Lancet.* 2016 Mar 9 [Epub ahead of print].

17. 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., Gähler 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 Nov 5;373(19):1803-13.

18. 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 Mar 10;34(8):833-42.

19. Gillison M.L., Blumenschein G Jr., Fayett J., Guigay J., Colevas A.D., Licitra L., Harrington K., Kasper S., Vokes E.E., Even C., Worden F., Saba N.F., Docampo L.C.I., Haddad R., Rordorf T., Kiyota N., Tabara M., Monga M., Lynch M., Geese W.J., Schactman M., Kopit J., Shaw J.W., Ferris R.L. Nivolumab (nivo) vs investigator's choice (IC) for recurrent or metastatic (R/M) head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC): CheckMate141. In: Proceedings of the 107th Annual Meeting of the American Association for Cancer Research; 2016 Apr 16-20; New Orleans, LA. Philadelphia (PA): AACR; 2016. Abstract № CT099.

20. Press release of the company Roche. [Electronic resource] – URL: <http://www.roche.com/media/store/releases/med-cor-2016-01-08.htm> (reference date 20/04/2016).

21. El-Khoueiry A.B., Melero I., Crocenzi T.S., Welling T.H., Yau T.C., Yeo W., Chopra A., Grosso J., Lang L., Anderson J., Dela Cruz C.M., Sangro B. Phase I/II safety and antitumor activity of nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma (HCC): CA209-040. *J Clin Oncol* 33, 2015 (suppl; abstr LBA101).

22. Le D.T., Bendell J.C., Calvo E., Kim J.W., Ascierto P.A., Sharma P., Ott P.A., Bono P., Jaeger D., Jeffrey Evans T.R., De Braud F.G., Chau I., Christensen O., Harbison C., Lin C.S., Janjigian Y.Y. Safety and activity of nivolumab monotherapy in advanced and metastatic (A/M) gastric or gastroesophageal junction cancer (GC/GEC): Results from the CheckMate-032 study. *J Clin Oncol* 34, 2016 (suppl 4S; abstr 6).

23. Nghiem P.T., Bhatia S., Lipson E.J., Kudchadkar R.R., Miller N.J., Annamalai L., Berry S., Chertash E.K., Daud A., Fling S.P., Friedlander P.A., Kluger H.M., Kobrt H.E., Lundgren L., Margolin K., Mitchell A., Olencki T., Pardoll D.M., Reddy S.A., Sbantiba E.M., Sharfman W.H., Sharon E., Shemanski L.R., Shinobara M.M., Sunshine J.C., Taube J.M., Thompson J.A., Townson S.M., Yearley J.H., Topalian S.L., Cheever M. PD-1 Blockade with Pembrolizumab in Advanced Merkel-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2016 Apr 19 [Epub ahead of print].

24. Hamanishi J., Mandai M., Ikeda T., Minami M., Kawaguchi A., Murayama T., Kanai M., Mori Y., Matsumoto S., Chikuma S., Matsumura N., Abiko K., Baba T., Yamaguchi K., Ueda A., Hosoe Y., Morita S., Yokode M., Shimizu A., Honjo T., Konishi I. Safety and Antitumor Activity of Anti-PD-1 Antibody, Nivolumab, in Patients With Platinum-Resistant Ovarian Cancer. *J Clin Oncol.* 2015 Dec 1;33(34):4015-22.

25. Hofmann L., Forstner 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., Weisshaupt C., Leverkus M., Wabl R., Dietrich U., Garbe C.,

Kirchberger M.C., Eigentler T., Berking C., Gesierich A., Krackhardt A.M., Schadendorf D., Schuler G., Dummer R., Heinzerling L.M. Cutaneous, gastrointestinal, hepatic, endocrine, and renal side-effects of anti-PD-1 therapy. *Eur J Cancer*. 2016 Apr 13 [Epub ahead of print].

26. 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 microenvironment with response to anti-PD-1 therapy. *Clin Cancer Res*. 2014 Oct 1; 20(19): 5064–5074.

27. Gainor J.F., Sequist L.V., Shaw A.T., Azzoli C.G., Piotrowska Z., Huynh T., Fulton L., Schultz K., Hata A.N., Engelman J.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].

28. Bhattacharyya T., Purushothaman K., Puthiyottil S.S., Bhattacharjee A., Muttab G. Immunological interactions in radiotherapy—opening a new window of opportunity. *Ann Transl Med*. 2016 Feb;4(3):51.

29. 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 May;16(5):275–87.

30. 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 May;28(3):245–53.

31. Ansell S.M., Lesokhin A.M., Borrello I., Halwani A., Scott E.C., Gutierrez M., Schuster S.J., Millenson M.M., Cattry D., Freeman G.J., Rodig S.J., Chapuy B., Ligon A.H., Zhu L., Grosso J.F., Kim S.Y., Timmerman J.M., Shipp M.A., Armand P. PD-1 blockade with nivolumab in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 2015 Jan 22;372(4):311–9.

32. Le D.T., Uram J.N., Wang H., Barlett B.R., Kemberling H., Eyring A.D., Skora A.D., Luber B.S., Azad N.S., Lauber D., Biedrzycki B., Donehower R.C., Zabeer A., Fisher G.A., Crocenzi T.S., Lee J.J., Duffy S.M., Goldberg R.M., de la Chapelle A., Koshiji M., Bhaijee F., Hiebner 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 Jun 25;372(26):2509–20.

33. Tumeu P.C., Harview 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., Gutierrez A.J., Grogan T.R., Mateus C., Tomasic 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 Nov 27;515(7528):568–71.

34. Eisenbauer E.A., Therasse P., Bogaerts J., Schwartz L.H., Sargent D., Ford R., Dancey J., Arbuck S., Gwyther S., Mooney M., Rubinstein L., Shankar L., Dodd L., Kaplan R., Lacombe D., Verweij J. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*. 2009 Jan;45(2):228–47.

35. 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 Jul 15;19(14):3936–43.