

*Санкт-Петербургский  
клинический  
научно-практический центр  
специализированных видов  
медицинской помощи  
(онкологический)  
(Санкт-Петербург, Россия)*

## ИММУНОТЕРАПИЯ РАКА

Н.М. Волков

### CANCER IMMUNOTHERAPY

**Н.М. Волков**

*Кандидат медицинских наук,  
Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр  
специализированных видов  
медицинской помощи (онкологический)»,  
197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, Ленинградская ул., д. 68А.  
Тел.: 8 (812) 573-91-91,  
E-mail: volkovnm@gmail.com.  
SPIN-code: 1605-0256.*

**N.M. Volkov**

*Candidate of Medicine,  
St. Petersburg Clinical Research Center of specialized types of care (Oncology),  
197758, Russia, St. Petersburg, pos. Pesochnyi, Leningradskaya str., 68A.  
Phone: 8 (812) 573-91-91,  
E-mail: volkovnm@gmail.com.  
SPIN-code: 1605-0256.*

В течение последних нескольких лет новые достижения в области иммунотерапии опухолей неизменно позиционируются как важнейшие события в развитии онкологии. В 2017 году два принципиально новых иммунотерапевтических подхода одобрены к применению в клинической практике. Так, впервые зарегистрированы для лечения острого лимфобластного лейкоза и В-клеточной крупноклеточной лимфомы препараты нового класса – аутологичные Т-лимфоциты с химерным антигенным рецептором к CD19. Помимо этого впервые в истории лекарственной терапии опухолей в качестве показания к применению препарата зарегистрирована не нозологическая единица, а молекулярная характеристика опухоли. А именно, одобрено использование иммунотерапии препаратом пембролизумаб при любых злокачественных опухолях, характеризующихся наличием микросателлитной нестабильности.

Также благодаря развитию иммунотерапии появились новые опции для лечения больных уротелиальной карциномой, раком желудка, легкого, печени и карциномой Меркеля. Продолжено изучение места иммунотерапии и при других злокачественных новообразованиях. Результаты этих работ, очевидно, в ближайшем будущем еще больше расширят возможности лечения многих онкологических заболеваний.

**Ключевые слова:** *иммунотерапия опухолей, ингибиторы иммунных контрольных точек, химерный антигенный рецептор, клинические исследования.*

During past few years new developments in cancer immunotherapy are steadily regarded as major advances in oncology. In 2017 two paradigm changing immunotherapeutic approaches were approved. Adoptive therapies with CAR T-cells targeting CD19 were first approved for the treatment of acute lymphoblastic leukemia and diffuse large B-cell lymphoma. Further for the first time ever tissue-agnostic

treatment was approved for use on the basis of the genetic feature of a tumor, rather than the histologic type of cancer or its origin. Namely pembrolizumab therapy was approved for any tumor type harboring microsatellite instability.

New options emerged in 2017 for the treatment of urothelial carcinoma, gastroesophageal cancer, non-small cell lung cancer, liver cancer and Merkel cell carcinoma. Research is continued in other tumor types which is expected to broaden the potential of improving cancer treatment.

**Keywords:** cancer immunotherapy, immune check-point inhibitors, chimeric antigen receptor, clinical trials.

*В 2017 году два принципиально новых иммунотерапевтических подхода одобрены к применению в клинической практике. Так, впервые зарегистрированы препараты нового класса – аутологичные Т-лимфоциты с химерным антигенным рецептором к CD19. Помимо этого впервые в истории лекарственной терапии опухолей в качестве показания к применению препарата зарегистрирована не нозологическая единица, а молекулярная характеристика опухоли. А именно, одобрено использование иммунотерапии препаратом пембролизумаб при любых злокачественных опухолях, характеризующихся наличием микросателлитной нестабильности.*

В течение последних нескольких лет новые достижения в области иммунотерапии опухолей неизменно позиционируются как важнейшие события в развитии онкологии [1, 2]. Активность научных исследований в этом направлении продолжает возрастать. Так, в базе медицинской литературы число публикаций по тематике иммунотерапии рака в прошедшем году возросло вдвое по сравнению с данными пятилетней давности (5706 против 3040, соответственно) [3]. В 2017 году наблюдался дальнейший прогресс в исследованиях как новых иммуноонкологических препаратов, так и новых показаний для их применения.

Американская Ассоциация Клинических Онкологов (ASCO) США назвала важнейшим достижением прошедшего года адоптивную иммунотерапию Т-лимфоцитами с химерным антигенным рецептором [4]. Этот метод является принципиально новым в онкологии и называется первым методом генной терапии в противоопухолевом лечении. Суть подхода заключается в генной модификации аутологичных Т-лимфоцитов с целью сообщения им желаемой способности распознавать определенные антигены – внесении химерных рецепторов (в зарубежной литературе – CAR, chimeric antigen receptor). Эти рецепторы представляют собой генно-инженерные конструкции, состоящие из одноцепочечных вариабельных цепей антитела, определяющих специфичность распознавания антигена, фрагментов Т-клеточного рецептора и сигнальных доменов костимулирующих рецепторов, которые способствуют экспансии и активации клона Т-лимфоцитов в организме [5]. Особенностью химерных рецепторов является способность распознавать молекулы на поверхности клеток без участия главного комплекса гистосовместимости, в отличие от естественного Т-клеточного рецептора.

Исследованиям терапии Т-лимфоцитами с химерным рецептором к CD19 – антигену В-клеток, экспрессируемому клетками лимфом, хронического лимфолейкоза и острого лимфобластного лейкоза,

уделялось особое внимание с 2013 года, когда журнал Science объявил иммунотерапию опухолей прорывом года и в качестве одного из основных достижений, явившихся основанием для этого, назвал именно эти разработки [1]. Наконец, в 2017 году методика была одобрена к клиническому применению Управлением по контролю за продуктами питания и лекарственными препаратами (FDA) США. Зарегистрированы сразу 2 препарата: Тизадженлеклюсел (Tisagenlecleucel) для лечения острого В-клеточного лимфобластного лейкоза и Аксикабтаджен сайлолюсел (Axicabtagene ciloleucel) для лечения В-клеточной крупноклеточной лимфомы.

Тизадженлеклюсел был зарегистрирован на основании результатов однорукавного исследования II фазы при рецидивирующем и рефрактерном остром лимфобластном лейкозе у детей и молодых пациентов. При использовании стандартных методов лекарственной терапии в этой ситуации удастся достичь ремиссии только в 20–30% случаев [6, 7]. Применение же одной инфузии нового препарата привело к ремиссии в течение 3-х месяцев у 52 (82%) из 63 больных, причем у 75% пациентов отсутствовал рецидив через 6 месяцев от введения препарата [8]. Эти результаты являются несомненным успехом в лечении больных данной патологией, когда эффективность самых агрессивных химиотерапевтических подходов неудовлетворительна.

Основные виды токсичности, наблюдавшиеся у всех пациентов на фоне лечения – В-клеточная аплазия, сохраняющаяся более года, контролируемая при помощи терапии гамма-глобулином, синдром выброса цитокинов и нейротоксичность. Острый синдром выброса цитокинов, проявляющийся лихорадкой, гипотензией, дыхательной недостаточностью и другими симптомами со стороны различных органов и систем, наблюдался у 78% больных, причем у 48% имел степень тяжести 3–4. Контроль над данным осложнением достигался применением антитела, блокирующего рецептор интерлейкина-6, тоцилизумаба. У 15% пациентов наблюдались неврологические осложнения

3 степени, однако, осложнений 4 степени или отека головного мозга отмечено не было [8].

Ограничением для широкого применения адоптивной терапии Т-лимфоцитами является крайне высокая ресурс- и наукоемкость методики. До недавнего времени только в единичных крупных научных центрах мира было возможно проведение такого лечения. Проведенное глобальное исследование в нескольких странах мира показало возможность благодаря налаживанию цепи транспортировки доставлять модифицированные Т-клетки из центральной лаборатории, в которой они производятся, непосредственно в клиники.

Другой препарат Аксикабтаджен сайлолусел, также представляющий собой аутологичные, культивированные *in vitro* и трансфицированные генетической конструкцией, кодирующей химерный рецептор к CD19, Т-лимфоциты, исследовался при диффузной В-клеточной крупноклеточной, первично-медиастинальной и трансформированной фолликулярной лимфоме у пациентов с резистентностью к стандартным режимам химиотерапии (2/3 пациентов получили не менее 3 линий терапии). Проведение адоптивной терапии позволило достичь объективного ответа у 82% больных, причем у 54% получен полный регресс. При медиане наблюдения 15,4 месяцев у 40% больных сохранялся полный ответ. Острый синдром выброса цитокинов и нейротоксичность 3 и более степени отмечены у 13% и 28% пациентов, соответственно [9].

Другой препарат – Т-лимфоциты с химерным рецептором к ВСМА (В-cell maturation antigen, антиген созревания В-клеток) показал высокую эффективность при множественной миеломе в исследовании ранней фазы. Ответ на лечение наблюдался у 33 (94%) из 35 больных, а полная ремиссия зафиксирована у 14 пациентов. При этом только у 2-х больных отмечен тяжелый синдром выброса цитокинов, а нейротоксичности отмечено не было [10].

Помимо гематологических заболеваний продолжается изучение применения Т-клеток с химерным рецептором и при ряде солидных опухолей, таких как глиобластома, саркома, аденокарциномы и др. [11]. Уже имеющиеся результаты позволяют надеяться, что при правильном выборе мишени можно ожидать высоких результатов и в лечении этих патологий. Во многих исследованиях, изучающих применение данной методики, в качестве мишени используются поверхностные белки, гиперэкспрессированные на опухолевых клетках, но присутствующие также и на нормальных клетках. Этим определяется ключевое значение выбора мишени. Примером, иллюстрирующим значимость этой проблемы, является негативный опыт применения адоптивной терапии Т-лимфоцитами с химерным рецептором к белку HER2/neu. Тогда как применение антител к этому рецептору относительно безопасно, первый же слу-

чай применения Т-лимфоцитов привел к развитию у пациентки фатальных осложнений [12].

Еще одним значимым в истории онкологии событием в 2017 году явилась регистрация препарата пембролизумаб по показаниям, основанным не на нозологической форме опухоли, а на молекулярной ее характеристике. Одобрено использование препарата при любых злокачественных опухолях, характеризующихся наличием микросателлитной нестабильности.

Микросателлитная нестабильность является феноменом, связанным с дефектом репарации неспаренных оснований (MMR, mismatch repair), и проявляется накоплением множества мутаций в ДНК, что приводит к повышению числа нео-антигенов и, соответственно, повышению иммуногенности опухоли [13].

Решение о регистрации показания было принято на основании результатов нескольких исследований, в которых включены 149 больных с резистентностью к стандартной терапии, 90 из которых имели диагноз колоректального рака, а 59 – одной из 14 других злокачественных опухолей (рак эндометрия, гастроэзофагеальный рак, рак поджелудочной железы, холангиокарцинома, остеосаркома, опухоль без выявленного первичного очага и др.) [14]. Все опухоли характеризовались наличием микросателлитной нестабильности. Ответ на лечение пембролизумабом зафиксирован у 40% больных, причем у 78% из них продолжительность эффекта превышала 6 месяцев. В одном из этих исследований, включавшем 86 пациентов, показана частота объективных ответов 53% и частота полных регрессов 21%. При медиане наблюдения 12,5 месяцев медиана выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости не достигнута [13]. Несмотря на то, что микросателлитная нестабильность является достаточно редким явлением при метастатических опухолях, с появлением высокоэффективного метода иммунотерапии широкий скрининг различных опухолей на наличие этой генетической аберрации становится крайне актуальным и должен войти в стандарты диагностики. Это событие можно считать новой вехой в развитии индивидуализированных подходов к терапии злокачественных новообразований.

Продолжает расширяться также спектр препаратов из группы ингибиторов иммунных контрольных точек, одобренных к клиническому применению, регистрируются новые показания к их применению (Таб. 1).

Так, одобрено применение пембролизумаба в комбинации с химиотерапией карбоплатином и пеметрекседом в первой линии терапии диссеминированного неплоскоклеточного немелкоклеточного рака легких (НМРЛ) [15]. Основанием этому послужили результаты, полученные в когорте G рандомизированного исследования II фазы KEYNOTE-021, которые показали увеличение практически вдвое частоты объективных ответов (55% против 29%,  $p=0,0032$ ) благодаря добавлению пембролизумаба к химиотерапии. Среди пациентов, ответивших на лечение,

Таблица 1.

**Новые иммуноонкологические препараты и показания,  
зарегистрированные FDA в 2017 году**

Препарат	Описание препарата	Показания
<i>Новые препараты</i>		
Авелумаб	Моноклональное антитело, блокирующее PD-L1	Метастатическая карцинома Меркеля. Первый препарат, одобренный FDA, для лечения этого заболевания.
Дурвалумаб	Моноклональное антитело, блокирующее PD-L1	Местнораспространенная или метастатическая уротелиальная карцинома, 2-ая линия терапии после платиносодержащей химиотерапии.
Тизадженлеклусел (Tisagenlecleucel)	T-лимфоциты, трансфицированные XAP к CD19	Острый лимфобластный лейкоз, рефрактерный или 2-й и более поздний рецидив у больных до 25 лет.
Аксикабтаджен сайлолусел (Axicabtagene ciloleucel)	T-лимфоциты, трансфицированные XAP к CD19	Рецидивирующая или рефрактерная В-клеточная крупноклеточная лимфома после 2-х и более линий терапии.
<i>Новые показания для зарегистрированных препаратов</i>		
Ниволумаб	Моноклональное антитело, блокирующее PD-L1	Рецидивирующий или метастатический ПРГШ, 2-ая линия после платиносодержащей химиотерапии.
Ниволумаб	Моноклональное антитело, блокирующее PD-1	Местнораспространенная или метастатическая уротелиальная карцинома, 2-ая линия терапии после платиносодержащей химиотерапии.
Пембролизумаб	Моноклональное антитело, блокирующее PD-1	Рефрактерная или рецидивирующая после 3-х и более линий терапии лимфома Ходжкина.
Авелумаб	Моноклональное антитело, блокирующее PD-L1	Местнораспространенная или метастатическая уротелиальная карцинома, 2-ая линия терапии после платиносодержащей химиотерапии.
Пембролизумаб	Моноклональное антитело, блокирующее PD-1	1-ая линия терапии метастатического неплюскоклеточного НМРЛ в комбинации с пеметрекседом и карбоплатином.
Пембролизумаб	Моноклональное антитело, блокирующее PD-1	Местнораспространенная или метастатическая уротелиальная карцинома, 2-ая линия терапии после платиносодержащей химиотерапии.
Пембролизумаб	Моноклональное антитело, блокирующее PD-1	Местнораспространенная или метастатическая аденокарцинома желудка и пищеводно-желудочного соединения с экспрессией PD-L1.
Ниволумаб	Моноклональное антитело, блокирующее PD-1	Гепатоцеллюлярный рак, после терапии со-рафенибом.

XAP – химерный антигенный рецептор; ПРГШ – плоскоклеточный рак головы и шеи; НМРЛ – немелкоклеточный рак легких.

у 93% длительность эффекта превышала 6 месяцев. Медиана выживаемости без прогрессирования составила 13,0 месяцев для комбинации химиотерапии и пембролизумаба и 8,9 месяцев для химиотерапии. Что интересно, подгрупповой анализ показал даже

большее преимущество в частоте объективных ответов от добавления пембролизумаба в группе пациентов с низкой/отсутствующей экспрессией PD-L1 в опухоли (TPS<1%) – 57% против 13% по сравнению с группой с экспрессией маркера  $\geq 1\%$  – 54% против

38%. Однако, следует принимать во внимание, что в группе комбинированной терапии чаще встречались серьезные нежелательные явления (41% против 28%) [16]. В настоящее время проводится исследование III фазы с целью подтверждения этих результатов.

Новый ингибитор сигнальных контрольных точек дурвалумаб (антител против PD-L1 – лиганда PD-1) также показал свою эффективность при лечении местнораспространенного НМРЛ. В исследование III фазы включено 713 больных нерезектабельным НМРЛ III стадии. Пациенты рандомизированы в соотношении 1:2 в группу стандартной химиолучевой терапии и группу, в которой к этому лечению добавляли дурвалумаб. Медиана выживаемости без прогрессирования у больных, получавших иммунотерапию, превысила таковую в контрольной группе втрое (16,8 мес. против 5,6 мес., HR (hazard ratio, соотношение рисков) 0,52;  $p < 0,001$ ). Не было признаков прогрессирования через 12 месяцев у 55,9% и 35,3% пациентов в исследуемой и контрольной группах соответственно. Частота объективных ответов также была выше в группе больных, получавших дурвалумаб (28,4% против 16,0%;  $p < 0,001$ ). При этом нежелательные явления 3–4 степени отмечались приблизительно с одинаковой частотой в обеих группах (29,9% против 26,1%) [17]. На основании этих результатов дурвалумаб в комбинации с химиотерапией был одобрен к клиническому применению при местнораспространенном неплоскоклеточном НМРЛ.

Целый ряд иммуноонкологических препаратов зарегистрирован в прошедшем году для лечения неоперабельного рака мочевого пузыря в качестве 2-ой линии терапии после прогрессирования на химиотерапии с включением препаратов платины. Ранее в 2016 году по этим показаниям уже был зарегистрирован атезолизумаб, антитело против PD-L1. Теперь же список опций для лечения этой патологии пополнился еще четырьмя препаратами: антителами к PD-1 ниволумабом и пембролизумабом и антителами к PD-L1 дурвалумабом и авелумабом.

В исследовании III фазы 542 пациента с метастатической уротелиальной карциномой с прогрессированием после платиносодержащей химиотерапии рандомизированы в группы терапии пембролизумабом или химиотерапии по выбору исследователей (таксаны или винфлулин). Иммунотерапия показала преимущество в медиане общей выживаемости на 3 месяца (10,3 мес. против 7,4 мес.; HR 0,73;  $P = 0,002$ ). Существенных различий в выживаемости без прогрессирования отмечено не было. При этом иммунотерапия оказалась существенно менее токсичной: частота нежелательных явлений 3–5 степени составила 15,0% и 49,4% в исследуемой и контрольной группах, соответственно [18]. Остальные препараты (ниволумаб, дурвалумаб и авелумаб) зарегистрированы по результатам проведенных одноарманных исследо-

ваний II фазы, включавших соответственно 182, 270 и 242 больных. Частота объективных ответов в этих исследованиях варьировала от 16,1% до 19,6% [19].

Новые препараты в лечении уротелиальной карциномы существенно расширили возможности терапии этой патологии после более 10-ти лет безуспешных попыток улучшения результатов лечения.

Кроме того, недавние исследования показали потенциальную роль ингибиторов иммунных контрольных точек в терапии 1-ой линии при раке мочевого пузыря. Так как большинство больных этой опухолью уже перед началом лечения достаточно ослаблены, имеют нарушения почечной функции и другие сопутствующие заболевания, более половины пациентов не подлежат проведению стандартной терапии на основе препаратов платины. Альтернативные химиотерапевтические опции, к сожалению, малоэффективны.

В этой ситуации результаты исследования II фазы KEYNOTE-052 особенно актуальны. 370 больных нерезектабельным раком мочевого пузыря получали монотерапию пембролизумабом. У 24% пациентов отмечен частичный или полный регресс опухоли [20]. Эти результаты дают новую возможность для лечения пациентов, для которых не подходит стандартная химиотерапия ввиду лучшей переносимости иммунотерапии.

Также значимым достижением является одобрение первого иммуноонкологического препарата для лечения редкой агрессивной опухоли кожи – карциномы Меркеля. Патогенез этого заболевания связан с интеграцией в геном полиомавируса и мутагенезом, вызванным ультрафиолетовым излучением, что обосновывает потенциальную высокую иммуногенность опухоли. В исследовании II фазы у 88 больных карциномой Меркеля, резистентной к цитостатической терапии, при применении авелумаба объективный ответ достигнут у 28 (31,8%), причем у 8 пациентов зафиксирован полный регресс опухолевых очагов. Причем, у 82% ответивших на лечение пациентов эффект был длительным и сохранялся на момент анализа [21].

Новые возможности открылись и в лечении гепатоцеллюлярного рака после терапии сорафенибом. Одобрено применение препарата ниволумаб, показавшего в исследовании I/II фазы частоту объективных ответов 20% при незначительной токсичности [22].

Также особого внимания достойно одобрение терапии пембролизумабом при рецидивирующей и рефрактерной лимфоме Ходжкина. В исследовании II фазы у 210 больных после высокодозной химиотерапии с трансплантацией костного мозга и/или терапии брентуксимаб ведотином (медиана числа предыдущих линий терапии = 4) у 69% пациентов достигнут объективный ответ, у 22,4% – полный регресс. Медиана длительности ответа составила 11 месяцев [23].

При раке желудка и гатроэзофагеального перехода с прогрессированием после стандартной химиоте-

рапии применение пембролизумаба позволило достичь частичного/полного регресса у 13,3% больных, причем у 11 пациентов (58%) ответ длился более 6 месяцев а у 5 (26%) – более 12 месяцев, что превосходит имевшиеся до сих пор возможности стандартной цитостатической терапии [24].

В Российской Федерации в конце 2016 года и в 2017 году зарегистрированы первые 2 антитела против PD-1. Препарат ниволумаб одобрен для лечения неоперабельной или метастатической меланомы; местнораспространенного или метастатического немелкоклеточного рака легкого после предшествующей химиотерапии; распространенного почечноклеточного рака после предшествующей системной терапии. Пембролизумаб зарегистрирован для лечения взрослых пациентов с неоперабельной или метастатической меланомой; в качестве тера-

пии 1-й линии у пациентов с распространенным немелкоклеточным раком легкого с экспрессией PD-L1  $\geq 50\%$  опухолевыми клетками, определяемой валидированным тестом, при отсутствии мутаций в генах эпидермального фактора роста (EGFR) или киназы анапластической лимфомы (ALK); пациентов с распространенным немелкоклеточным раком легкого с экспрессией PD-L1  $\geq 1\%$  опухолевыми клетками [25].

Таким образом, хотя развитие иммунотерапии опухолей пока далеко не позволяет решить все проблемы лечения больных злокачественными новообразованиями, оно продолжает давать все новые и новые опции для улучшения результатов лечения широкого спектра опухолей, и достижения 2017 года – это очередной шаг в становлении роли нового класса препаратов в клинической онкологии.

## Список литературы

1. Couzin-Frankel J. Breakthrough of the year 2013. Cancer immunotherapy // Science. – 2013. – Vol. 342, №6165. – P. 1432–3.
2. Burstein H.J., Krilov L., Aragon-Ching J.B., Baxter N.N., Chiorean E.G., Chow W.A., De Groot J.F., Devine S.M., DuBois S.G., El-Deiry W.S., Epstein A.S., Heymach J., Jones J.A., Mayer D.K., Miksad R.A., Pennell N.A., Sabel M.S., Schilsky R.L., Schuchter L.M., Tung N., Winkfield K.M., Wirth L.J., Dizon D.S. Clinical Cancer Advances 2017: Annual Report on Progress Against Cancer From the American Society of Clinical Oncology // J Clin Oncol. – 2017. – Vol. 35, №12. – P. 1341–1367.
3. US National Library of Medicine National Institutes of Health. – [Электронный ресурс] – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed> (дата обращения: 04.03.2018).
4. Heymach J., Krilov L., Alberg A., Baxter N., Chang S.M., Corcoran R., Dale W., DeMichele A., Magid Diefenbach C.S., Dreicer R., Epstein A.S., Gillison M.L., Grabam D.L., Jones J., Ko A.H., Lopez A.M., Maki R.G., Rodriguez-Galindo C., Schilsky R.L., Sznol M., Westin S.N., Burstein H. Clinical Cancer Advances 2018: Annual Report on Progress Against Cancer From the American Society of Clinical Oncology // J Clin Oncol. – 2018.10.1200/JCO.2017.77.0446. – JCO2017770446.
5. Wieczorek A., Uharek L. Genetically modified T cells for the treatment of malignant disease // Transfus Med Hemother. – 2013. – Vol. 40, №6. – P. 388–402.
6. Jeba S., Gaynon P.S., Razzouk B.I., Franklin J., Kadota R., Shen V., Luchtman-Jones L., Rytting M., Bomgaars L.R., Rbeingold S., Ritchey K., Albano E., Arceci R.J., Goldman S., Griffin T., Altman A., Gordon B., Steinberz L., Weitman S., Steinberz P. Phase II study of clofarabine in pediatric patients with refractory or relapsed acute lymphoblastic leukemia // J Clin Oncol. – 2006. – Vol. 24, №12. – P. 1917–23.
7. Von Stackelberg A., Locatelli F., Zugmaier G., Handgretinger R., Trippett T.M., Rizzari C., Bader P., O'Brien M.M., Brethon B., Bhojwani D., Schlegel P. G., Borkhardt A., Rbeingold S.R., Cooper T.M., Zwaan C.M., Barnette P., Messina C., Michel G., DuBois S.G., Hu K., Zhu M., Whitlock J.A., Gore L. Phase I / Phase II Study of Blinatumomab in Pediatric Patients With Relapsed / Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia // J Clin Oncol. – 2016. – Vol. 34, №36. – P. 4381–4389.
8. Buechner J., Grupp S., Maude S., Boyer M., Bittencourt H., Laetsch T. Global Registration Trial of Efficacy and Safety of CTL019 in Pediatric and Young Adult Patients with Relapsed / Refractory (R/R) Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL): Update to the Interim Analysis. // Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia. – 2017. – Vol. 17. – P. S263–S264.
9. Neelapu S.S., Locke F.L., Bartlett N.L., Lekakis L.J., Miklos D.B., Jacobson C.A., Braunschweig I., Oluwole O.O., Siddiqi T., Lin Y., Timmerman J.M., Stiff P.J., Friedberg J.W., Flinn I.W., Goy A., Hill B.T., Smith M.R., Deol A., Farooq U., McSweeney P., Munoz J., Avivi I., Castro J.E., Westin J.R., Chavez J.C., Ghobadi A., Komanduri K.V., Levy R., Jacobsen E.D., Witzig T.E., Reagan P., Bot A., Rossi J., Navale L., Jiang Y., Aycocck J., Elias M., Chang D., Wieczorek J., Go W.Y. Axicabtagene Ciloleucel CAR T-Cell Therapy in Refractory Large B-Cell Lymphoma // N Engl J Med. – 2017. – Vol. 377, №26. – P. 2531–2544.
10. Fan F., Zhao W., Liu J., He A., Chen Y., Cao X. Durable remissions with BCMA-specific chimeric antigen receptor (CAR)-modified T cells in patients with refractory / relapsed multiple myeloma. // J Clin Oncol. – 2017. – Vol. 35, suppl; abstr LBA3001.
11. Pettitt D., Arshad Z., Smith J., Stanic T., Hollander G., Brindley D. CAR-T Cells: A Systematic Review and Mixed Methods Analysis of the Clinical Trial Landscape // Mol Ther. – 2018. – Vol. 26, №2. – P. 342–353.
12. Morgan R.A., Yang J.C., Kitano M., Dudley M.E., Laurencot C.M., Rosenberg S.A. Case report of a serious adverse event following the administration of T cells transduced with a chimeric antigen receptor recognizing ERBB2 // Mol Ther. – 2010. – Vol. 18, №4. – P. 843–51.

13. Le D.T., Durham J.N., Smith K.N., Wang H., Bartlett B.R., Aulakh L.K., Lu S., Kemberling H., Wilt C., Lubner B.S., Wong F., Azad N.S., Rucki A.A., Laberu D., Donehower R., Zabeer A., Fisher G.A., Crocenzi T.S., Lee J.J., Greten T.F., Duffy A.G., Ciombor K.K., Eyring A.D., Lam B.H., Joe A., Kang S.P., Holdhoff M., Danilova L., Cope L., Meyer C., Zhou S., Goldberg R.M., Armstrong D.K., Bever K.M., Fader A.N., Taube J., Housseau F., Spetzler D., Xiao N., Pardoll D.M., Papadopoulos N., Kinzler K.W., Eshleman J.R., Vogelstein B., Anders R.A., Diaz L.A. Jr. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade // *Science*. – 2017. – Vol. 357, №6349. – P. 409–413.
14. US Food and Drug Administration: FDA grants accelerated approval to pembrolizumab for first tissue / site agnostic indication. – [Электронный ресурс] – URL: <https://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ApprovedDrugs/ucm560040.htm>.
15. US Food and Drug Administration: Pembrolizumab (Keytruda) 5-10-2017. – 2017. – [Электронный ресурс] – URL: <https://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ApprovedDrugs/ucm558048.htm>.
16. Langer C.J., Gadgeel S.M., Borghaei H., Papadimitrakopoulou V.A., Patnaik A., Powell S.F., Gentzler R.D., Martins R.G., Stevenson J.P., Jalal S.I., Panwalkar A., Yang J. C., Gubens M., Sequist L.V., Awad M.M., Fiore J., Ge Y., Raftopoulos H., Gandbi L., investigators K. Carboplatin and pemetrexed with or without pembrolizumab for advanced, non-squamous non-small-cell lung cancer: a randomised, phase 2 cohort of the open-label KEYNOTE-021 study // *Lancet Oncol.* – 2016. – Vol. 17, №11. – P. 1497–1508.
17. Antonia S.J., Villegas A., Daniel D., Vicente D., Murakami S., Hui R., Yokoi T., Chiappori A., Lee K.H., de Wit M., Cho B.C., Bourbaba M., Quantin X., Tokito T., Mekhail T., Planchard D., Kim Y.C., Karapetis C.S., Hirt S., Ostoros G., Kubota K., Gray J.E., Paz-Ares L., de Castro Carpeno J., Wadsworth C., Melillo G., Jiang H., Huang Y., Dennis P.A., Ozguroglu M., Investigators P. Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer // *N Engl J Med.* – 2017. – Vol. 377, №20. – P. 1919–1929.
18. Bellmunt J., de Wit R., Vaughn D.J., Fradet Y., Lee J.L., Fong L., Vogelzang N.J., Climent M.A., Petrylak D.P., Choueiri T.K., Necchi A., Gerritsen W., Gurney H., Quinn D.I., Culine S., Sternberg C.N., Mai Y., Poehlein C.H., Perini R.F., Bajorin D.F., Investigators K. Pembrolizumab as Second-Line Therapy for Advanced Urothelial Carcinoma // *N Engl J Med.* – 2017. – Vol. 376, №11. – P. 1015–1026.
19. Massari F., Di Nunno V., Cubelli M., Santoni M., Fiorentino M., Montironi R., Cheng L., Lopez-Beltran A., Battelli N., Ardizzoni A. Immune checkpoint inhibitors for metastatic bladder cancer // *Cancer Treat Rev.* – 2018. – Vol. 64. – P. 11–20.
20. Balar A.V., Castellano D., O'Donnell P.H., Grivas P., Vuky J., Powles T., Plimack E.R., Hahn N.M., de Wit R., Pang L., Savage M.J., Perini R.F., Keefe S.M., Bajorin D., Bellmunt J. First-line pembrolizumab in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and unresectable or metastatic urothelial cancer (KEYNOTE-052): a multicentre, single-arm, phase 2 study // *Lancet Oncol.* – 2017. – Vol. 18, №11. – P. 1483–1492.
21. Kaufman H.L., Russell J., Hamid O., Bhatia S., Terbeyden P., D'Angelo S.P., Shib K.C., Lebbe C., Linette G.P., Milella M., Brownell I., Lewis K.D., Lorch J.H., Chin K., Mahnke L., von Heydebreck A., Cuillerot J.M., Nghiem P. Avelumab in patients with chemotherapy-refractory metastatic Merkel cell carcinoma: a multicentre, single-group, open-label, phase 2 trial // *Lancet Oncol.* – 2016. – Vol. 17, №10. – P. 1374–1385.
22. El-Khoueiry A.B., Sangro B., Yau T., Crocenzi T.S., Kudo M., Hsu C., Kim T.Y., Choo S.P., Trojan J., Welling T.H.R., Meyer T., Kang Y.K., Yeo W., Chopra A., Anderson J., Dela Cruz C., Lang L., Neely J., Tang H., Dastani H.B., Melero I. Nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 040): an open-label, non-comparative, phase 1/2 dose escalation and expansion trial // *Lancet.* – 2017. – Vol. 389, №10088. – P. 2492–2502.
23. Chen R., Zinzani P.L., Fanale M.A., Armand P., Johnson N.A., Brice P., Radford J., Ribrag V., Molin D., Vassilakopoulos T.P., Tomita A., von Tresckow B., Shipp M.A., Zhang Y., Ricart A.D., Balakumaran A., Moskowitz C.H., Keynote. Phase II Study of the Efficacy and Safety of Pembrolizumab for Relapsed / Refractory Classic Hodgkin Lymphoma // *J Clin Oncol.* – 2017. – Vol. 35, №19. – P. 2125–2132.
24. Fuchs C., Doi T., Jang R., et al. Efficacy and safety of pembrolizumab (pembro) monotherapy in patients with previously treated advanced gastric cancer. // *J Clin Oncol.* – 2017. – Vol. 35. – P. 4005.
25. Регистр лекарственных средств России. – [Электронный ресурс] – URL: <https://www.rlsnet.ru> (дата обращения: 03.03.2018).

## References

1. Couzin-Frankel J. Breakthrough of the year 2013. Cancer immunotherapy. *Science*. 2013; 342(6165): 1432-3. doi: 10.1126/science.342.6165.1432.
2. Burstein H.J., Krilov L., Aragon-Ching J.B., Baxter N.N., Chiorean E.G., Chow W.A., et al. Clinical Cancer Advances 2017: Annual Report on Progress Against Cancer From the American Society of Clinical Oncology. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2017; 35(12): 1341-67. doi: 10.1200/JCO.2016.71.5292.
3. US National Library of Medicine National Institutes of Health. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed> (Accessed at: 04.03.2018).
4. Heymach J., Krilov L., Alberg A., Baxter N., Chang S.M., Corcoran R., et al. Clinical Cancer Advances 2018: Annual Report on Progress Against Cancer From the American Society of Clinical Oncology. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2018; JCO2017770446. doi: 10.1200/JCO.2017.77.0446.

5. *Wieczorek A., Uharek L.* Genetically modified T cells for the treatment of malignant disease. *Transfusion medicine and hemotherapy: offizielles Organ der Deutschen Gesellschaft fur Transfusionsmedizin und Immunhamatologie.* 2013; 40(6): 388-402. doi: 10.1159/000357163.
6. *Jeba S., Gaynon P.S., Razzouk B.I., Franklin J., Kadota R., Shen V., et al.* Phase II study of clofarabine in pediatric patients with refractory or relapsed acute lymphoblastic leukemia. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 2006; 24(12): 1917-23. doi: 10.1200/JCO.2005.03.8554.
7. *Von Stackelberg A., Locatelli F., Zugmaier G., Handgretinger R., Trippett T.M., Rizzari C., et al.* Phase I / Phase II Study of Blinatumomab in Pediatric Patients With Relapsed / Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 2016; 34(36): 4381-9. doi: 10.1200/JCO.2016.67.3301.
8. *Buechner J., Grupp S., Maude S., Boyer M., Bittencourt H., Laetsch T.* Global Registration Trial of Efficacy and Safety of CTL019 in Pediatric and Young Adult Patients with Relapsed / Refractory (R/R) Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL): Update to the Interim Analysis. *Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia.* 2017; 17: S263-S4. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clml.2017.07.030>.
9. *Neelapu S.S., Locke F.L., Bartlett N.L., Lekakis L.J., Miklos D.B., Jacobson C.A., et al.* Axicabtagene Ciloleucel CAR T-Cell Therapy in Refractory Large B-Cell Lymphoma. *The New England journal of medicine.* 2017; 377(26): 2531-44. doi: 10.1056/NEJMoa1707447.
10. *Fan F., Zhao W., Liu J., He A., Chen Y., Cao X.* Durable remissions with BCMA-specific chimeric antigen receptor (CAR)-modified T cells in patients with refractory / relapsed multiple myeloma. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 2017; 35: suppl; abstr LBA3001. doi: 10.1200/JCO.2017.35.18\_suppl.LBA3001.
11. *Pettitt D., Arshad Z., Smith J., Stanic T., Hollander G., Brindley D.* CAR-T Cells: A Systematic Review and Mixed Methods Analysis of the Clinical Trial Landscape. *Molecular therapy: the journal of the American Society of Gene Therapy.* 2018; 26(2): 342-53. doi: 10.1016/j.ymthe.2017.10.019.
12. *Morgan R.A., Yang J.C., Kitano M., Dudley M.E., Laurencot C.M., Rosenberg S.A.* Case report of a serious adverse event following the administration of T cells transduced with a chimeric antigen receptor recognizing ERBB2. *Molecular therapy: the journal of the American Society of Gene Therapy.* 2010; 18(4): 843-51. doi: 10.1038/mt.2010.24.
13. *Le D.T., Durban J.N., Smith K.N., Wang H., Bartlett B.R., Aulakh L.K., et al.* Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science.* 2017; 357(6349): 409-13. doi: 10.1126/science.aan6733.
14. US Food and Drug Administration: FDA grants accelerated approval to pembrolizumab for first tissue / site agnostic indication. Available from: <https://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ApprovedDrugs/ucm560040.htm>.
15. US Food and Drug Administration: Pembrolizumab (Keytruda) 5-10-2017. 2017. Available from: <https://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ApprovedDrugs/ucm558048.htm>.
16. *Langer C.J., Gadgeel S.M., Borghaei H., Papadimitrakopoulou V.A., Patnaik A., Powell S.F., et al.* Carboplatin and pemetrexed with or without pembrolizumab for advanced, non-squamous non-small-cell lung cancer: a randomised, phase 2 cohort of the open-label KEYNOTE-021 study. *The Lancet Oncology.* 2016; 17(11): 1497-508. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30498-3.
17. *Antonia S.J., Villegas A., Daniel D., Vicente D., Murakami S., Hui R., et al.* Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *The New England journal of medicine.* 2017; 377(20): 1919-29. doi: 10.1056/NEJMoa1709937.
18. *Bellmunt J., de Wit R., Vaughn D.J., Fradet Y., Lee J.L., Fong L., et al.* Pembrolizumab as Second-Line Therapy for Advanced Urothelial Carcinoma. *The New England journal of medicine.* 2017; 376(11): 1015-26. doi: 10.1056/NEJMoa1613683.
19. *Massari F., Di Numo V., Cubelli M., Santoni M., Fiorentino M., Montironi R., et al.* Immune checkpoint inhibitors for metastatic bladder cancer. *Cancer treatment reviews.* 2018; 64: 11-20. doi: 10.1016/j.ctrv.2017.12.007.
20. *Balar A.V., Castellano D., O'Donnell P.H., Grivas P., Vuky J., Powles T., et al.* First-line pembrolizumab in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and unresectable or metastatic urothelial cancer (KEYNOTE-052): a multicentre, single-arm, phase 2 study. *The Lancet Oncology.* 2017; 18(11): 1483-92. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30616-2.
21. *Kaufman H.L., Russell J., Hamid O., Bhatia S., Terheyden P., D'Angelo S.P., et al.* Avelumab in patients with chemotherapy-refractory metastatic Merkel cell carcinoma: a multicentre, single-group, open-label, phase 2 trial. *The Lancet Oncology.* 2016; 17(10): 1374-85. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30364-3.
22. *El-Khoueiry A.B., Sangro B., Yau T., Crocenzi T.S., Kudo M., Hsu C., et al.* Nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma (Check Mate 040): an open-label, non-comparative, phase 1/2 dose escalation and expansion trial. *Lancet.* 2017; 389(10088): 2492-502. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31046-2.
23. *Chen R., Zinzani P.L., Fanale M.A., Armand P., Johnson N.A., Brice P., et al.* Phase II Study of the Efficacy and Safety of Pembrolizumab for Relapsed / Refractory Classic Hodgkin Lymphoma. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 2017; 35(19): 2125-32. doi: 10.1200/JCO.2016.72.1316.
24. *Fuchs C., Doi T., Jang R., et al.* Efficacy and safety of pembrolizumab (pembro) monotherapy in patients with previously treated advanced gastric cancer. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 2017; 35: 4005. doi: 10.1200/JCO.2017.35.15\_suppl.4003.
25. Russian Medicines Register. Available at: <https://www.rlsnet.ru> (Accessed at: 03.03.2018).