

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

## ИММУНОТЕРАПИЯ

Н.М. Волков

### IMMUNOTHERAPY

**Н.М. Волков**

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

**N.M. Volkov**

*Candidate of Medicine,  
St. Petersburg Clinical Research Center of Specialized Types of Medical Care (Oncology),  
197758, Russia, St. Petersburg, Pesochny, Leningradskaya str., 68A.  
Phone: 8 (812) 573-91-91,  
E-mail: volkovnm@gmail.com.  
SPIN-code: 1605-0256.*

«Уже сейчас ясно, что современные иммунотерапевтические методы не являются панацеей и эффективны только у части больных. Кроме того, в некоторых ситуациях они даже уступают стандартным методам цитостатической терапии, а иногда, возможно, способны принести вред».

Иммунотерапия опухолей произвела в некотором роде революцию в онкологии в течение последнего десятилетия. Ингибиторы иммунных контрольных точек показали свою эффективность при широком спектре злокачественных новообразований и, что еще важнее, показали возможность достижения длительных эффектов, а вероятно, и излечения диссеминированных опухолей. С этим связаны большие надежды как среди больных, так и среди онкологов на близкую победу над раком. Однако, уже сейчас ясно, что современные иммунотерапевтические методы не являются панацеей и эффективны только у части больных. Кроме того, в некоторых ситуациях они даже уступают стандартным методам цитостатической терапии, а иногда, возможно, способны принести вред.

В данной лекции рассматриваются положительные и отрицательные особенности иммунотерапевтических подходов в лечении злокачественных опухолей, приводится обсуждение гипотетических пределов повышения их эффективности, а также реального места иммунотерапии в современной клинической практике.

**Ключевые слова:** *злокачественные опухоли, иммунотерапия, ингибиторы иммунных контрольных точек, эффективность, токсичность, гиперпрогрессирование, предиктивные маркеры.*

The emergence of novel immunotherapeutic approaches for the treatment of cancer produced a revolution in oncology during past decade. Check-point inhibitors were shown to be active against the wide range of malignancies and most significantly to be able to generate long-lasting responses and probably cure in some patients with

advanced disease. These data inspired hope in cancer patients and physicians for the victory in the war against cancer in the near future. However it appeared clear that immunotherapy is not a panacea and is active only in a subset of cancer patients. Moreover in some settings immunotherapy shows inferior results compared to standard chemotherapy and possibly can even make harm.

In this paper the positive and negative features of immunotherapeutic approaches for cancer treatment are overviewed. Also hypothetical limits of immunotherapy effectiveness in the future and the current place in cancer treatment practice are discussed.

**Keywords:** *cancer immunotherapy, effectiveness, toxicity, hyperprogression, predictive biomarkers.*

Долгое время считалось, что опухолевые клетки, являясь частью организма, не воспринимаются иммунной системой как «ненормальные». Однако, на сегодняшний день доказано, что иммунная система способна распознавать и уничтожать клетки злокачественных опухолей и, в некоторых случаях, даже элиминировать клинически определяемые диссеминированные опухоли полностью, приводя к излечению. Подтверждением тому являются как описанные в литературе случаи спонтанных регрессов опухолей [1], так и наблюдающиеся отдельные эффекты иммунотерапии, в том числе, и достаточно устаревших ее вариантов, таких как токсин Коли [2]. Случаи излечения от меланомы и рака почки наблюдались и при терапии инерлейкином-2 в высоких дозах [3]. Ну и, наконец, в настоящее время кардинальная смена взгляда на возможности иммунотерапии в лечении злокачественных опухолей произошла с появлением принципиально нового класса иммунопрепаратов – ингибиторов иммунных контрольных точек, а также разработкой адоптивной терапии Т-лимфоцитами с химерным антигенным рецептором. Благодаря этим разработкам начиная с 2013 г., когда журнал Science назвал прорывом года достижения в области иммунотерапии опухолей [4], в течение уже пяти лет новые данные, полученные в этой области онкологической науки неизменно позиционируются как важнейшие события в продвижении к победе над злокачественными новообразованиями [5].

Нельзя сказать, что это было прорывом в буквальном смысле этого слова. Фактически открытие нового принципа модуляции противоопухолевого иммунитета позволило создать эффективные универсальные препараты, которые могут широко применяться, не требуя для своего производства мощной лабораторной базы непосредственно в клинике. Ведь о потрясающих возможностях иммунной системы для борьбы со злокачественными опухолями было известно и ранее. Так, разработанная еще в 80-е годы прошлого столетия методика адоптивной терапии инфильтрирующими опухоль лимфоцитами, культивированными *in vitro*, показала при меланоме фантастические результаты. Удавалось добиться объективных ответов у 49–72% пациентов, причем из 93 пациентов в трех исследованиях с различными режимами преколонизирования у 20-ти (22%) наблюдался полный регресс опухоли, и у 19-ти из них эффект сохранялся на момент публикации более 3 лет [6]. Однако, в связи с

высокой стоимостью, наукоемкостью, а также далекой от 100% воспроизводимостью клеточных продуктов адоптивная терапия инфильтрирующими опухоль Т-лимфоцитами, несмотря на эффективность, до сих пор остается экзотической экспериментальной методикой и не вошла в клинические рекомендации.

Основой современного расцвета иммунотерапии явилось открытие принципиально нового метода модуляции иммунного ответа. До недавнего времени все основные иммунотерапевтические подходы базировались на принципе аугментации иммуностимулирующих и эффекторных механизмов естественной системы иммунитета. Использовались вакцины на основе антигенных пептидов, рекомбинантных вирусов, несущих гены иммуногенных молекул, опухолевых клеток и их лизатов, дендритных клеток, нагруженных антигенами, белков теплового шока, также применялись различные цитокины, такие как интерферон, интерлейкины, фактор некроза опухолей [7, 8]. Однако, ввиду высокой активности в опухоли механизмов, подавляющих иммунную реакцию [9], эффективность всех этих методов оказалась крайне ограниченной [8].

Переломным моментом, повлекшим за собой современный ренессанс иммунотерапии, послужило открытие Джеймсом Эллисоном значимости воздействия на фактор, блокирующий развитие иммунного ответа [10]. Известно, что активация эффекторных Т-лимфоцитов, отвечающих за отторжение опухолей, помимо взаимодействия Т-клеточного рецептора с антигенным эпитопом, связанным с главным комплексом гистосовместимости на поверхности дендритной клетки, регулируется целым рядом сигналов, генерируемых за счет лиганд-рецепторных взаимодействий между клетками, кроме того, такие же сигналы участвуют и во взаимодействии Т-лимфоцитов с клетками-мишенями и регуляторными клетками [11]. Как оказалось, успех кроется в блокировке угнетающего Т-лимфоцит сигнала, передаваемого через рецептор CTLA-4 на Т-лимфоцитах [10]. Этот рецептор появляется на поверхности Т-клетки после взаимодействия с антиген-презентирующей клеткой и выполняет роль антагониста основного стимулирующего Т-клетки рецептора CD28, конкурируя с ним за связывание с лигандами CD80 и CD86 и посылая тормозящий сигнал на внутриклеточные каскады. Таким образом, CTLA-4 ограничивает чрезмерную активацию Т-лимфоцитов на ранних этапах [11].



головного мозга и вовсе малоэффективна терапия ИИКТ в монорежиме.

Сам по себе механизм действия ИИКТ предполагает, что противоопухолевый эффект может развиваться только при условии, что естественно сформировавшийся иммунный ответ присутствует, и в опухоли имеются активированные Т-лимфоциты, способные специфически распознавать антигены, отличающие злокачественные клетки от нормальных [21]. Анализ иммунологических фенотипов показал, что тип инфильтрации опухолей иммунными клетками можно подразделить на 3 основных профиля [22]:

1. Опухоль инфильтрирована иммунными клетками (CD4+ и CD8+ Т-лимфоцитами, часто вместе с миелоидными клетками и моноцитами) – «иммунно-инфильтрированный» или «воспалительный» фенотип;

2. Иммунные клетки присутствуют в окружении, но не пенетрируют в саму паренхиму опухоли – «иммуно-вытесняющий» фенотип;

3. Отсутствует инфильтрация иммунными клетками – «иммунно-пустынный» фенотип.

Первый и второй фенотипы свидетельствуют о наличии иммунного ответа на опухоль, однако функция эффекторных Т-клеток либо блокируется иммуносупрессивными факторами (в частности, PD-L1) непосредственно в опухолевом микроокружении, либо существует препятствие проникновению этих клеток к мишени, соответственно (Рис. 1). Логично, что эффекты ИИКТ наиболее вероятны при иммуно-инфильтрированном фенотипе, менее часты при иммуно-вытесняющем. В то же время, опухоли, характеризующиеся отсутствием иммунных клеток в окружении, крайне редко отвечают на иммунотерапию, что связано с отсутствием собственно иммунного ответа, который могли бы разблокировать ИИКТ [22].

Возникает вопрос: все ли опухоли потенциально иммуногенны, и существует ли, как следствие, перспектива победы над всеми злокачественными новообразованиями посредством совершенствования иммунотерапевтических подходов? Однозначного ответа на сегодняшний день нет. Однако, если принимать во внимание данные о том, что основную роль в иммуногенности опухоли играют нео-антигены, возникающие в результате мутаций, можно прийти к определенным выводам.

Snyder A. и соавторы провели полноэкзомное секвенирование образцов опухолей больных меланомой, получавших терапию анти-CTLA-4 антителами или пиллимумабом или тремелиумабом. Оказалось, что клиническая эффективность лечения коррелировала с мутационной нагрузкой в опухоли (большее число мутаций было связано с наличием эффекта терапии). Однако, этот показатель не позволял сам по себе предсказать результат лечения. Исследователи пошли дальше: на основании данных мутационного анализа были смоделированы нео-антигенные эпитопы, пре-

зентируемые в комплексе с МНС-I. Анализ набора нео-антигенов в опухолях позволил определить сигнатуры, характерные для опухолей пациентов, ответивших на лечение [23].

В предклинических работах на моделях опухолей у мышей получено подтверждение значимости нео-антигенов, формирующихся на основе опухоль-специфических мутаций, как мишеней Т-лимфоцитов при развитии противоопухолевого иммунного ответа. В этих экспериментах также проводилось полноэкзомное секвенирование опухолей и компьютерный анализ потенциальных мутантных нео-антигенов, представляемых в комплексе с МНСI. Иммунизация животных смоделированными таким путем пептидами приводила к развитию противоопухолевого иммунного ответа [24, 25]. Более того, оказалось, что при введении животным антител против CTLA-4 или PD-1 происходит активация клонов Т-лимфоцитов, изначально существовавших в опухоли, специфически распознающих эти нео-антигены, что и обуславливает противоопухолевый ответ [24].

Утверждение о том, что наличие нео-антигенов является определяющим фактором для эффективности иммунотерапии подтверждается и клиническими данными. Заметим, что наибольшие успехи иммунотерапии на сегодняшний день достигнуты при опухолях, характеризующихся высокой мутационной нагрузкой, таких как меланома, рак легких, индуцируемых мутагенными внешними факторами [17]. Также высочайшая эффективность ИИКТ отмечена при опухолях различных локализаций, имеющих дефекты репарации неспаренных оснований, приводящие к накоплению огромного числа мутаций [26].

Однако, лишь малый процент мутаций служит формированию значимых для отторжения опухоли антигенов. Этот процесс лимитируется целым рядом ограничений. Так, далеко не все мутации находятся в кодирующих белки участках генома, не каждый мутированный пептид обладает способностью связываться с молекулой главного комплекса гистосовместимости I класса, чтобы быть представленным для обзора Т-лимфоцитам, и, даже будучи экспрессированы на поверхности, лишь единицы нео-антигенов оказываются достаточно иммуногенными, чтобы сформировался эффективный иммунный ответ. В итоге всего около 1% мутаций в опухоли конвертируется в имеющие клиническое значение нео-антигены [25].

Таким образом, при малой мутационной нагрузке шанс на появление опухоль-специфического антигена, способного вызвать естественный иммунный ответ, способный элиминировать заболевание, крайне мал, хотя и не равен нулю. Так, исследователи из национального противоракового института США выявили в опухоли больной холангиокарциномой путем секвенирования всего 26 опухоль-специфических мутаций. Среди инфильтрирующих опухоль лимфоцитов они обнаружили CD4+ Т-клетки, распознаю-

щие только один из мутированных нео-антигенов. Введение обогащенных (25% клеток, специфичных к нео-антигену) аутологических Т-лимфоцитов пациентке привело к умеренному регрессу и длительной стабилизации опухолевого процесса, а повторное введение уже обогащенных до 95% специфичных клеток при прогрессировании вновь позволило добиться выраженного регресса [27].

Таким образом, понятно, что далеко не все опухоли иммуногенны. И причины этого не ограничиваются отсутствием в некоторых из них нео-антигенов. Также может быть нарушено представление антигенов опухолевой клеткой ввиду мутаций или подавления экспрессии  $\beta$ 2-микроглобулина или МНСI, других молекул, участвующих в процессинге антигенов [28, 29]. И если опухоль иммуногенна, но иммунный ответ подавлен за счет супрессивных факторов, то можно надеяться, что дальнейшие научные исследования, воздействие на новые мишени позволят добиться успеха. Но при отсутствии распознаваемых антигенов опухоль останется невидимой для иммунной системы и иммунотерапия, вероятнее всего, останется бесильной в такой ситуации.

Так или иначе, на сегодняшний день ИИКТ показали свое преимущество перед стандартными методами при многих злокачественных опухолях как по эффективности, так и по переносимости [20]. Например, при немелкоклеточном раке легких (НМРЛ) пембролизумаб, ниволумаб и атезолизумаб оказались более эффективны по сравнению с доцетакселом во второй линии терапии. ИИКТ выигрывали в частоте объективных ответов, длительности ответов и общей выживаемости, причем при отсутствии (кроме пембролизумаба) селекции больных. Тем не менее, можно ли говорить о том, что иммунотерапия является наилучшим лечением для всех пациентов?

В исследовании CheckMate-057 у больных непластоклеточным НМРЛ риск смерти в течение первых 3 месяцев от начала лечения оказался повышен на фоне терапии ниволумабом по сравнению с доцетакселом [30]. Если посмотреть на кривые выживаемости (Рис. 2А), видно, что они перекрещиваются, что свидетельствует о наличии двух подгрупп больных – рефрактерных и чувствительных к иммунотерапии, причем в первой группе иммунотерапия даже уступает химиотерапии, обладающей весьма невысокой эффективностью. Как показали исследователи, риск смерти в течение первых 3 месяцев на фоне иммунотерапии был выше у пациентов с неблагоприятными прогностическими факторами (ранее прогрессирование на предыдущей терапии, ECOG=1, большое число локализаций метастатического поражения), а также с низкой или отсутствующей экспрессией PD-L1. Подобная картина не является уникальной для НМРЛ, аналогичный характер кривых выживаемости мы наблюдаем, например, и в исследовании пембролизумаба в сравнении со стандартной химиотерапией

во второй линии лечения распространенной уротелиальной карциномы (рис. 2Б) [31]. Эти примеры подтверждают, что часть пациентов не получают никакого эффекта от иммунотерапии и, возможно, теряют шанс получить пользу от другого лечения, что подчеркивает необходимость точных предикторов для правильного выбора между иммунотерапией и альтернативными вариантами лечения.

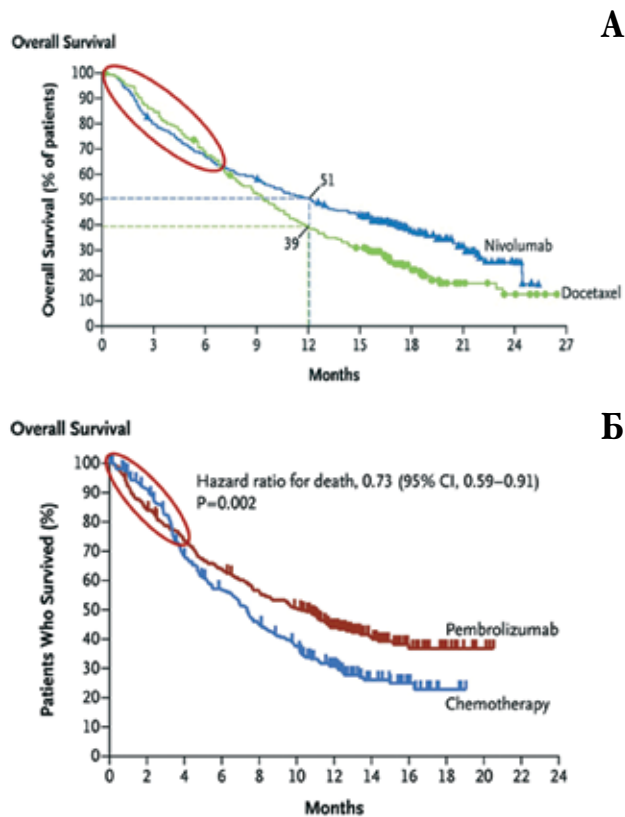


Рис. 2. Кривые выживаемости в исследованиях CheckMate-057 (А) (из [32]) и KEYNOTE-045 (Б) (из [31])

Однако, вопрос о предиктивных маркерах эффективности иммунотерапии по-прежнему остается открытым. Экспрессия PD-L1 в опухоли очевидно обладает предиктивным значением. В множестве работ показано, что отсутствие экспрессии белка связано с низкой вероятностью объективного ответа при лечении антителами против PD-1/PD-L1. Однако, достаточно выраженные и длительные эффекты все же наблюдаются и у пациентов с PD-L1-негативными опухолями, а даже высокая экспрессия маркера не гарантирует ответа. Кроме того, определение экспрессии этого белка в опухоли представляет ряд проблем, связанных с вариабельностью ее во времени, в зависимости от лечения, экспрессией на клетках стромы [33]. Как уже упоминалось выше, перспективным предиктивным биомаркером также является мутационная нагрузка в опухоли. Также изучаются в контексте предсказания ответа на иммунотерапию различные характеристики микроокружения в опухоли, факторы иммунного статуса, состав микробиома

кишечника [34]. Все же, очевидно, что ни один из маркеров по отдельности не сможет служить абсолютным предиктором, так как развитие противоопухолевого иммунного ответа на каждом этапе подвержено воздействию множества факторов, и решение проблемы кроется только в комплексной оценке множества переменных [21].

Появление иммунотерапии ИИКТ помимо новых возможностей в лечении ряда опухолей, новых видов иммуноопосредованной токсичности, не наблюдавшихся на фоне химио- и таргетной терапии, привнесло в клиническую практику и новый путающий термин для оценки эффекта лечения – гиперпрогрессирование. Это понятие, ранее не упоминавшееся в контексте стандартных методов лекарственной терапии, подразумевает выраженное увеличение скорости роста опухоли после начала терапии по сравнению с периодом, ему предшествовавшим. Если раньше считалось, что возможность стимуляции опухолевого роста противоопухолевыми препаратами противоречит разумной логике, то теперь при иммунотерапии реальность этого феномена находит подтверждение в ряде ретроспективных анализов. Так, исследователи из Франции, проанализировав снимки 131 большого различными злокачественными опухолями, получавших ингибиторы PD-1 или PD-L1 в исследованиях 1-й фазы, обнаружили увеличение скорости роста опухоли вдвое после начала иммунотерапии у 12 (9%) больных [35]. Другие авторы показали еще большую частоту этого явления (29%) при иммунотерапии плоскоклеточного рака головы и шеи [36].

Ferrara R. и соавторы, проанализировав данные более 400 больных НМРЛ, получавших ИИКТ, у 16% отметили гиперпрогрессирование, определявшееся как прогрессирование при первом обследовании после начала иммунотерапии с увеличением скорости роста опухоли на 50% по сравнению с периодом перед иммунотерапией [37]. Кроме того, авторы приводят данные анализа кинетики роста опухолей на фоне химиотерапии 3 и последующих линий, которые показывают, что феномен гиперпрогрессирования наблюдается не только при иммунотерапии. Однако

на фоне химиотерапии частота этого явления составила только 5% (3/59). Таким образом, можно предположить, что в некоторых случаях гиперпрогрессирование является просто проявлением естественной истории развития опухоли и отражает лишь результат утраты контроля над заболеванием, в других же случаях оно обусловлено, действительно, стимуляцией опухолевого роста проводимой терапией. Механизмы стимуляции опухолевого роста при иммунотерапии пока не изучены. Также, открытым остается вопрос о предикторах гиперпрогрессирования, единственное сообщение в литературе указывает на повышенный риск этого явления при амплификации гена MDM2 или альтерациях EGFR [38]. Частота гиперпрогрессирования на фоне иммунотерапии, не многим уступающая частоте объективных ответов, диктует необходимость детального изучения этой проблемы и осторожного использования новых методов лечения в практике, т.к. теперь становится ясно, что лечение, вероятно, может как помочь, так и навредить больному.

## Заключение

Для того, чтобы активировать иммунологическую реакцию против опухолевых клеток требуется знать, какой из механизмов формирования и развития противоопухолевого иммунного ответа, а также его подавления активен в конкретной опухоли. В связи с этим дальнейшее развитие иммунотерапии должно идти по пути усложнения и индивидуализации. Если реально смотреть на вещи, широко внедряются в практику пока только универсальные лекарства. Глубокая индивидуализация лечения представляется не вполне реалистичной на сегодняшнем этапе развития технологий, поэтому многие перспективные подходы, включающие высоко индивидуализированные методы, направленные на комплексную модуляцию иммунных реакций, их нацеливание на уникальные нео-антигены каждой опухоли пока являются делом будущего. Многие успехи иммунотерапии в лечении опухолей, определенно, еще впереди, но им, очевидно, существует предел.

## Список литературы

1. Papac R.J. Spontaneous regression of cancer: possible mechanisms. // *In Vivo*. – 1998. – Vol. 12, № 6. – P. 571–8.
2. McCarthy E.F. The toxins of William B. Coley and the treatment of bone and soft-tissue sarcomas. // *Iowa Orthop J.* – 2006. – Vol. 26. – P. 154–8.
3. Rosenberg S.A., Yang J.C., Topalian S.L., Schwartzentruber D.J., Weber J.S., Parkinson D.R., Seipp C.A., Einhorn J.H., White D.E. Treatment of 283 consecutive patients with metastatic melanoma or renal cell cancer using high-dose bolus interleukin 2. // *JAMA*. – 1994. – Vol. 271, № 12. – P. 907–13.
4. Couzin-Frankel J. Breakthrough of the year 2013. Cancer immunotherapy. // *Science*. – 2013. – Vol. 342, № 6165. – P. 1432–3.

5. *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.
6. *Rosenberg S.A., Yang J.C., Sherry R.M., Kammula U.S., Hughes M.S., Phan G.Q., Citrin D.E., Restifo N.P., Robbins P.F., Wunderlich J.R., Morton K.E., Laurencot C.M., Steinberg S.M., White D.E., Dudley M.E.* Durable complete responses in heavily pretreated patients with metastatic melanoma using T-cell transfer immunotherapy. // *Clin Cancer Res.* – 2011. – Vol. 17, № 13. – P. 4550–7.
7. *Волков М.* Иммуноterapia рака – важнейшее достижение мировой науки в 2013 году. // *Практическая онкология.* – 2014. – Т. 15, № 1. – С. 1–6.
8. *Rosenberg S.A., Yang J.C., Restifo N.P.* Cancer immunotherapy: moving beyond current vaccines. // *Nat Med.* – 2004. – Vol. 10, № 9. – P. 909–15.
9. *Lindau D., Gielen P., Kroesen M., Wesseling P., Adema G.J.* The immunosuppressive tumour network: myeloid-derived suppressor cells, regulatory T cells and natural killer T cells. // *Immunology.* – 2013. – Vol. 138, № 2. – P. 105–15.
10. *Leach D.R., Krummel M.F., Allison J.P.* Enhancement of antitumor immunity by CTLA-4 blockade. // *Science.* – 1996. – Vol. 271, № 5256. – P. 1734–6.
11. *Melero I., Hervas-Stubbs S., Glennie M., Pardoll D.M., Chen L.* Immunostimulatory monoclonal antibodies for cancer therapy. // *Nat Rev Cancer.* – 2007. – Vol. 7, № 2. – P. 95–106.
12. *Hodi F.S., O'Day S.J., McDermott D.F., Weber R.W., Sosman J.A., Haanen J.B., Gonzalez R., Robert C., Schadendorf D., Hassel J.C., Akerley W., van den Eertwegh A.J., Lutzky J., Lorigan P., Vaubel J.M., Linette G.P., Hogg D., Ottensmeier C.H., Lebba C., Peschel C., Quirt I., Clark J.L., Wolchok J.D., Weber J.S., Tian J., Yellin M.J., Nichol G.M., Hoos A., Urba W.J.* Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. // *N Engl J Med.* – 2010. – Vol. 363, № 8. – P. 711–23.
13. *Keir M.E., Butte M.J., Freeman G.J., Sharpe A.H.* PD-1 and its ligands in tolerance and immunity. // *Annu Rev Immunol.* – 2008. – Т. 26. – С. 677–704.
14. *Dong H., Strome S.E., Salomao D.R., Tamura H., Hirano F., Flies D.B., Roche P.C., Lu J., Zhu G., Tamada K., Lennon V.A., Celis E., Chen L.* Tumor-associated B7-H1 promotes T-cell apoptosis: a potential mechanism of immune evasion. // *Nat Med.* – 2002. – Vol. 8, № 8. – P. 793–800.
15. *Topalian S.L., Hodi F.S., Brahmer J.R., Gettinger S.N., Smith D.C., McDermott D.F., Powderly J.D., Carvajal R.D., Sosman J.A., Atkins M.B., Leming P.D., Spigel D.R., Antonia S.J., Horn L., Drake C.G., Pardoll D.M., Chen L., Scharfman W.H., Anders R.A., Taube J.M., McMiller T.L., Xu H., Korman A.J., Jure-Kunkel M., Agrawal S., McDonald D., Kollia G.D., Gupta A., Wigginton J.M., Sznol M.* Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. // *N Engl J Med.* – 2012. – Vol. 366, № 26. – P. 2443–54.
16. *Sznol M., Kluger H.M., Hodi F.S., McDermott D.F., Carvajal R.D., Lawrence D.P., Topalian S.L., Atkins M.B., Powderly J.D., Scharfman W.H.* Survival and long-term follow-up of safety and response in patients (pts) with advanced melanoma (MEL) in a phase I trial of nivolumab (anti-PD-1; BMS-936558; ONO-4538). // *Book Survival and long-term follow-up of safety and response in patients (pts) with advanced melanoma (MEL) in a phase I trial of nivolumab (anti-PD-1; BMS-936558; ONO-4538)* / Editor American Society of Clinical Oncology, 2013.
17. *Zou W., Wolchok J.D., Chen L.* PD-L1 (B7-H1) and PD-1 pathway blockade for cancer therapy: Mechanisms, response biomarkers, and combinations. // *Sci Transl Med.* – 2016. – Vol. 8, № 328. – P. 328rv4.
18. *Tsai K.K., Zarzoso I., Daud A.I.* PD-1 and PD-L1 antibodies for melanoma. // *Hum Vaccin Immunother.* – 2014. – Vol. 10, № 11. – P. 3111–6.
19. *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.
20. *Xu-Monette Z.Y., Zhang M., Li J., Young K.H.* PD-1/PD-L1 Blockade: Have We Found the Key to Unleash the Antitumor Immune Response? // *Front Immunol.* – 2017. – Vol. 8. – P. 1597.
21. *Chen D.S., Mellman I.* Elements of cancer immunity and the cancer-immune set point. // *Nature.* – 2017. – Vol. 541, № 7637. – P. 321–330.
22. *Herbst R.S., Soria J.C., Kowanetz M., Fine G.D., Hamid O., Gordon M.S., Sosman J.A., McDermott D.F., Powderly J.D., Gettinger S.N., Kohrt H.E., Horn L., Lawrence D.P., Rost S., Leabman M., Xiao Y., Mokatrin A., Koeppen H., Hegde P.S., Mellman I., Chen D.S., Hodi F.S.* Predictive correlates of response to the anti-PD-L1 antibody MPDL3280A in cancer patients. // *Nature.* – 2014. – Vol. 515, № 7528. – P. 563–7.
23. *Snyder A., Makarov V., Merghoub T., Yuan J., Zaretsky J.M., Desrichard A., Walsb L.A., Postow M.A., Wong P., Ho T.S., Hollmann T.J., Bruggeman C., Kannan K., Li Y., Elipenabli C., Liu C., Harbison C.T., Wang L., Ribas A., Wolchok J.D., Chan T.A.* Genetic basis for clinical response to CTLA-4 blockade in melanoma. // *N Engl J Med.* – 2014. – Vol. 371, № 23. – P. 2189–2199.
24. *Gubin M.M., Zhang X., Schuster H., Caron E., Ward J.P., Noguuchi T., Ivanova Y., Hundal J., Arthur C.D., Krebber W.J., Mulder G.E., Toebes M., Vesely M.D., Lam S.S., Korman A.J., Allison J.P., Freeman G.J., Sharpe A.H., Pearce E.L., Schumacher T.N., Abersold R., Rammensee H.G., Melief C.J., Mardis E.R., Gillanders W.E., Artyomov M.N., Schreiber R.D.*

Checkpoint blockade cancer immunotherapy targets tumour-specific mutant antigens. // *Nature*. – 2014. – Vol. 515, № 7528. – P. 577–81.

25. *Yadav M., Jbunjumwala S., Phung Q.T., Lupardus P., Tanguay J., Bumbaca S., Franci C., Cbeung T.K., Fritsche J., Weinschenk T., Modrusan Z., Mellman L., Lill J.R., Delamarre L.* Predicting immunogenic tumour mutations by combining mass spectrometry and exome sequencing. // *Nature*. – 2014. – Vol. 515, № 7528. – P. 572–6.

26. *Le D.T., Durham J.N., Smith K.N., Wang H., Bartlett B.R., Aulakh L.K., Lu S., Kemberling H., Wilt C., Luber 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.

27. *Tran E., Turcotte S., Gros A., Robbins P.F., Lu Y.C., Dudley M.E., Wunderlich J.R., Somerville R.P., Hogan K., Hinrichs C.S., Parkhurst M.R., Yang J.C., Rosenberg S.A.* Cancer immunotherapy based on mutation-specific CD4<sup>+</sup> T cells in a patient with epithelial cancer. // *Science*. – 2014. – Vol. 344, № 6184. – P. 641–5.

28. *Wang Q., Wu X.* Primary and acquired resistance to PD-1/PD-L1 blockade in cancer treatment. // *Int Immunopharmacol.* – 2017. – Vol. 46. – P. 210–219.

29. *Nowicki T.S., Hu-Lieskovan S., Ribas A.* Mechanisms of Resistance to PD-1 and PD-L1 Blockade. // *Cancer J.* – 2018. – Vol. 24, № 1. – P. 47–53.

30. *Peters S., Cappuzzo F., Horn L., Paz-Ares L., Borghaei H., Barlesi F., Steins M., Felip E., Spigel D., Dorange C.* OA03.05 Analysis of early survival in patients with advanced non-squamous NSCLC treated with nivolumab vs docetaxel in CheckMate 057. // *Journal of Thoracic Oncology*. – 2017. – Vol. 12, № 1. – P. S253.

31. *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.L., 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.

32. *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., Kohlbaufl M., Arrieta O., Burgio M.A., Fayette J., Lena H., Poddubskaya E., Gerber D.E., Gettinger S.N., Rudin C.M., Rizvi N., Crino 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, № 17. – P. 1627–39.

33. *Patel S.P., Kurzrock R.* PD-L1 Expression as a Predictive Biomarker in Cancer Immunotherapy. // *Mol Cancer Ther.* – 2015. – Vol. 14, № 4. – P. 847–56.

34. *Buder-Bakhaya K., Hassel J.C.* Biomarkers for Clinical Benefit of Immune Checkpoint Inhibitor Treatment-A Review From the Melanoma Perspective and Beyond. // *Front Immunol.* – 2018. – Vol. 9. – P. 1474.

35. *Champiat S., Dercle L., Ammari S., Massard C., Hollebecque A., Postel-Vinay S., Chaput N., Eggermont A., Marabelle A., Soria J.C., Ferte C.* Hyperprogressive Disease Is a New Pattern of Progression in Cancer Patients Treated by Anti-PD-1/PD-L1. // *Clin Cancer Res.* – 2017. – Vol. 23, № 8. – P. 1920–1928.

36. *Saada-Bouzid E., Defauceux C., Karabajakian A., Coloma V. P., Servois V., Paoletti X., Even C., Fayette J., Guigay J., Loirat D., Peyrade F., Alt M., Gal J., Le Tourneau C.* Hyperprogression during anti-PD-1/PD-L1 therapy in patients with recurrent and/or metastatic head and neck squamous cell carcinoma. // *Ann Oncol.* – 2017. – Vol. 28, № 7. – P. 1605–1611.

37. *Ferrara R., Caramella C., Texier M., Audigier Valette C., Tessonnier L., Mezquita L., Lahmar J., Mazieres J., Zalcman G., Brossseau S.* 1306PD Hyperprogressive disease (HPD) is frequent in non-small cell lung cancer (NSCLC) patients (pts) treated with anti PD1/PD-L1 monoclonal antibodies (IO). // *Annals of Oncology*. – 2017. – Vol. 28, № suppl 5.

38. *Kato S., Kurzrock R.* Genomics of Immunotherapy-Associated Hyperprogressors-Response. // *Clin Cancer Res.* – 2017. – Vol. 23, № 20. – P. 6376.

## References

1. *Papac R.J.* Spontaneous regression of cancer: possible mechanisms. *In vivo*. 1998; 12(6): 571-8.
2. *McCarthy E.F.* The toxins of William B. Coley and the treatment of bone and soft-tissue sarcomas. *The Iowa orthopaedic journal*. 2006; 26: 154-8. doi: 10.1177/104990919100800102.
3. *Rosenberg S.A., Yang J.C., Topalian S.L., Schwartzentruber D.J., Weber J.S., Parkinson D.R. et al.* Treatment of 283 consecutive patients with metastatic melanoma or renal cell cancer using high-dose bolus interleukin 2. *Jama*. 1994; 271(12): 907-13.
4. *Couzin-Frankel J.* Breakthrough of the year 2013. *Cancer immunotherapy*. *Science*. 2013; 342(6165): 1432-3. doi: 10.1126/science.342.6165.1432.
5. *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. *J Clin Oncol*. 2017; 35(12): 1341-67. doi: 10.1200/JCO.2016.71.5292.
6. *Rosenberg S.A., Yang J.C., Sherry R.M., Kammula U.S., Hughes M.S., Phan G.Q. et al.* Durable complete responses in heavily pretreated patients with metastatic melanoma using T-cell transfer immunotherapy. *Clinical cancer research*:



an official journal of the American Association for Cancer Research. 2011; 17(13): 4550-7. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-11-0116.

7. Volkov M. Cancer immunotherapy is the most important achievement of the world science in 2013. Practical oncology. 2014; 15(1): 1-6. (In Russ.).

8. Rosenberg S.A., Yang J.C., Restifo N.P. Cancer immunotherapy: moving beyond current vaccines. Nature medicine. 2004; 10(9): 909-15. doi: 10.1038/nm1100.

9. Lindau D., Gielen P., Kroesen M., Wesseling P., Adema G.J. The immunosuppressive tumour network: myeloid-derived suppressor cells, regulatory T cells and natural killer T cells. Immunology. 2013; 138(2): 105-15. doi: 10.1111/imm.12036.

10. Leach D.R., Krummel M.F., Allison J.P. Enhancement of antitumor immunity by CTLA-4 blockade. Science. 1996; 271(5256): 1734-6.

11. Melero I., Hervas-Stubbs S., Glennie M., Pardoll D.M., Chen L. Immunostimulatory monoclonal antibodies for cancer therapy. Nature reviews Cancer. 2007; 7(2): 95-106. doi: 10.1038/nrc2051.

12. Hodi F.S., O'Day S.J., McDermott D.F., Weber R.W., Sosman J.A., Haanen J.B. et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. The New England journal of medicine. 2010; 363(8): 711-23. doi: 10.1056/NEJMoa1003466.

13. Keir M.E., Butte M.J., Freeman G.J., Sharpe A.H. PD-1 and its ligands in tolerance and immunity. Annual review of immunology. 2008; 26: 677-704. doi: 10.1146/annurev.immunol.26.021607.090331.

14. Dong H., Strome S.E., Salomao D.R., Tamura H., Hirano F., Flies D.B. et al. Tumor-associated B7-H1 promotes T-cell apoptosis: a potential mechanism of immune evasion. Nature medicine. 2002; 8(8): 793-800. doi: 10.1038/nm730.

15. Topalian S.L., Hodi F.S., Brahmer J.R., Gettinger S.N., Smith D.C., McDermott D.F. et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. The New England journal of medicine. 2012; 366(26): 2443-54. doi: 10.1056/NEJMoa1200690.

16. Sznol M., Kluger H.M., Hodi F.S., McDermott D.F., Carvajal R.D., Lawrence D.P. et al. Survival and long-term follow-up of safety and response in patients (pts) with advanced melanoma (MEL) in a phase I trial of nivolumab (anti-PD-1; BMS-936558; ONO-4538). American Society of Clinical Oncology; 2013.

17. Zou W., Wolchok J.D., Chen L. PD-L1 (B7-H1) and PD-1 pathway blockade for cancer therapy: Mechanisms, response biomarkers, and combinations. Science translational medicine. 2016; 8(328): 328rv4. doi: 10.1126/scitranslmed.aad7118.

18. Tsai K.K., Zarzoso I., Daud A.I. PD-1 and PD-L1 antibodies for melanoma. Human vaccines & immunotherapeutics. 2014; 10(11): 3111-6. doi: 10.4161/21645515.2014.983409.

19. 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. J Clin Oncol. 2017; 35(19): 2125-32. doi: 10.1200/JCO.2016.72.1316.

20. Xu-Monette Z.Y., Zhang M., Li J., Young K.H. PD-1/ PD-L1 Blockade: Have We Found the Key to Unleash the Antitumor Immune Response? Frontiers in immunology. 2017; 8: 1597. doi: 10.3389/fimmu.2017.01597.

21. Chen D.S., Mellman I. Elements of cancer immunity and the cancer-immune set point. Nature. 2017; 541(7637): 321-30. doi: 10.1038/nature21349.

22. Herbst R.S., Soria J.C., Kowanetz M., Fine G.D., Hamid O., Gordon M.S. et al. Predictive correlates of response to the anti-PD-L1 antibody MPDL3280A in cancer patients. Nature. 2014; 515(7528): 563-7. doi: 10.1038/nature14011.

23. Snyder A., Makarov V., Merghoub T., Yuan J., Zaretsky J.M., Desrichard A. et al. Genetic basis for clinical response to CTLA-4 blockade in melanoma. The New England journal of medicine. 2014; 371(23): 2189-99. doi: 10.1056/NEJMoa1406498.

24. Gubin M.M., Zhang X., Schuster H., Caron E., Ward J.P., Noguechi T. et al. Checkpoint blockade cancer immunotherapy targets tumour-specific mutant antigens. Nature. 2014; 515(7528): 577-81. doi: 10.1038/nature13988.

25. Yadav M., Jhunjhunwala S., Phung Q.T., Lupardus P., Tanguay J., Bumbaca S. et al. Predicting immunogenic tumour mutations by combining mass spectrometry and exome sequencing. Nature. 2014; 515(7528): 572-6. doi: 10.1038/nature14001.

26. Le D.T., Durham 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.

27. Tran E., Turcotte S., Gros A., Robbins P.F., Lu Y.C., Dudley M.E. et al. Cancer immunotherapy based on mutation-specific CD4+ T cells in a patient with epithelial cancer. Science. 2014; 344(6184): 641-5. doi: 10.1126/science.1251102.

28. Wang Q., Wu X. Primary and acquired resistance to PD-1/ PD-L1 blockade in cancer treatment. International immunopharmacology. 2017; 46: 210-9. doi: 10.1016/j.intimp.2017.03.015.

29. Nowicki T.S., Hu-Lieskovan S., Ribas A. Mechanisms of Resistance to PD-1 and PD-L1 Blockade. Cancer journal. 2018; 24(1): 47-53. doi: 10.1097/PPO.0000000000000303.

30. Peters S., Cappuzzo F., Horn L., Paz-Ares L., Borgbaei H., Barlesi F. et al. OA03. 05 Analysis of early survival in patients with advanced non-squamous NSCLC treated with nivolumab vs docetaxel in CheckMate 057. Journal of Thoracic Oncology. 2017; 12(1): S253.

31. 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.

32. *Borghaei H., Paz-Ares L., Horn L., Spigel D.R., Steins M., Ready N.E. et al.* Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *The New England journal of medicine.* 2015; 373(17): 1627-39. doi: 10.1056/NEJMoa1507643.

33. *Patel S.P., Kurzrock R.* PD-L1 Expression as a Predictive Biomarker in Cancer Immunotherapy. *Molecular cancer therapeutics.* 2015; 14(4): 847-56. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-14-0983.

34. *Buder-Bakhaya K., Hassel J.C.* Biomarkers for Clinical Benefit of Immune Checkpoint Inhibitor Treatment-A Review From the Melanoma Perspective and Beyond. *Frontiers in immunology.* 2018; 9: 1474. doi: 10.3389/fimmu.2018.01474.

35. *Champiat S., Dercle L., Ammari S., Massard C., Hollebecque A., Postel-Vinay S. et al.* Hyperprogressive Disease Is a New Pattern of Progression in Cancer Patients Treated by Anti-PD-1/ PD-L1. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research.* 2017; 23(8): 1920-8. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-16-1741.

36. *Saada-Bouزيد E., Defaucheux C., Karabajakian A., Coloma V.P., Servois V., Paoletti X. et al.* Hyperprogression during anti-PD-1/ PD-L1 therapy in patients with recurrent and/or metastatic head and neck squamous cell carcinoma. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology.* 2017; 28(7): 1605-11. doi: 10.1093/annonc/mdx178.

37. *Ferrara R., Caramella C., Texier M., Audigier Valette C., Tessonnier L., Mezquita L. et al.* 1306PD Hyperprogressive disease (HPD) is frequent in non-small cell lung cancer (NSCLC) patients (pts) treated with anti PD1/ PD-L1 monoclonal antibodies (IO). *Annals of Oncology.* 2017; 28(suppl\_5).

38. *Kato S., Kurzrock R.* Genomics of Immunotherapy-Associated Hyperprogressors-Response. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research.* 2017; 23(20): 6376. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-17-1990.