

Лечебно-диагностический
Центр Международного
Института
Биологических Систем
имени Сергея Березина,
Санкт-Петербург

ИММУНОТЕРАПИЯ РАКА – ВАЖНЕЙШЕЕ ДОСТИЖЕНИЕ МИРОВОЙ НАУКИ В 2013 ГОДУ

Н.М. Волков

*Место иммунотерапии
в лечении злокачественных
новообразований далеко
не окончательно
определено, но накопленные
данные и результаты последних
исследований,
опубликованные
в прошедшем году,
позволяют судить о начале
новой эпохи
в противоопухолевой
терапии*

В итоговом номере за 2013 год журнала «Science», одного из самых авторитетных в мире научных изданий, прорывом года были названы достижения в области иммунотерапии опухолей [1]. Нельзя сказать, что это было прорывом в буквальном смысле этого слова. Скорее это осознание значимости данного направления в онкологической науке на данном этапе его поступательного развития. Место иммунотерапии в лечении злокачественных новообразований далеко не окончательно определено, но накопленные данные и результаты последних исследований, опубликованные в прошедшем году, позволяют судить о начале новой эпохи в противоопухолевой терапии.

История иммунотерапии опухолей берет начало от работ американского хирурга Вильяма Коли в конце 19-го века. В 1991 году, основываясь на описанных в литературе случаях регресса злокачественных опухолей на фоне острых инфекционных заболеваний, в первую очередь эризепелоида, он ввел возбудителя этой болезни, *Erysipelotrix rhusiopathiae*, нескольким пациентам с неоперабельными опухолями, что привело к уменьшению новообразований [2]. В продолжение своих работ Вильям Коли использовал различные способы приготовления бактериальных культур и их продуктов и применил этот метод примерно у тысячи пациентов. Причем, приблизительно в половине случаев ученый наблюдал выраженный регресс опухолей, а иногда длительность этих регрессов позволяла судить об излечении больных [3]. Работы Коли подвергались активной критике с точки зрения методологии, многие считали его шарлатаном. После смерти исследователя, ввиду появления новых перспективных методов противоопухолевого лечения, лучевой терапии и химиотерапии, отсутствия на тот момент теоретического обоснования механизма действия «токсинов Коли», его подход был вытеснен из клинической практики. Так или иначе, Вильям Коли стал «отцом противоопухолевой иммунотерапии», а на сегодняшний день аналогичный предложенному им подход используется в виде инстилляции вакцины БЦЖ при раке мочевого пузыря.

Дальнейшее развитие иммунотерапия в онкологии продолжила лишь во второй половине двадцатого века, когда были выяснены биологические основы иммунитета. До 60-х годов прошлого века все исследования в иммунологии касались только гуморального иммунитета. В 1942 году было показано, что реакции гиперчувствительности замедленного типа могут передаваться от одного лабораторного животного другому путем переноса клеток крови, что показало значимость клеточного звена иммунной системы [4]. Годом позже обнаружено, что животные, иммунизированные клетками опухоли, возникшей у инбредных сородичей, отторгают опухоль при повторном введении [5]. В 60-е годы множество работ подтвердили значимость клеточного звена иммунной системы как в отторжении трансплантата, так и в защите от перевиваемых опухолей у животных [6]. Однако, до выявления в 1976 году интерлейкина-2, фактора роста Т-лимфоцитов, манипуляции с лимфоцитами в лаборатории были невозможны. С появлением рекомбинантного интерлейкина-2 в 80-е годы двадцатого века начались не только активные исследования клеточного иммунитета *ex vivo*, но и попытки применения цитокина в терапевтических целях как мощного стимулятора противоопухолевых иммунных реакций. В 1985 году впервые показана возможность, воздействуя на иммунную систему при помощи интерлейкина-2, добиться регресса

Таблица 1

Обзор клинических исследований вакцин у пациентов с диссеминированными опухолями (адаптировано из [12])

Основа вакцины	Число исследований	Число пациентов	Число объективных ответов	%
Пептиды	11	175	7	4,0
Рок-вирусы	7	200	0	0
Опухолевые клетки	5	142	6	4,2
Дендритные клетки	10	198	14	7,1
Белки теплового шока	2	44	2	4,5
Всего	33	765	29	4,0
В хирургическом подразделении национального противоракового института (США):				
Пептиды	15	366	9	2,9
Вирусы или ДНК	8	160	3	1,9
Дендритные клетки	2	15	2	13,3
Всего	25	541	14	2,6
Итого:	58	1306	43	3,3

опухолей у человека [7]. Причем в дальнейшем при применении препарата объективные эффекты наблюдались у 17% (в т.ч. 7% полных регрессов) больных меланомой и у 20% (в т.ч. 7% полных регрессов) больных раком почки [8]. В 1992 году применение интерлейкина-2 в высоких дозах одобрено к применению при раке почки, а в 1998 году – при меланоме. И сегодня этот метод остается одним из самых эффективных, т.к. у 5-10% больных полный регресс сохраняется в течение 20 лет наблюдения, что позволяет говорить о возможном излечении [9]. Однако, широкое применение высоких доз интерлейкина-2 ограничивается выраженной токсичностью этого лечения.

В 1991 году был выявлен первый ген, кодирующий опухоль-ассоциированный антиген, распознаваемый Т-лимфоцитами [10]. В течение последующих десятилетий обнаружены и охарактеризованы сотни опухоль-ассоциированных антигенов и антигенных эпитопов [11], что привело к лавинообразному росту числа исследований вакцинотерапии опухолей.

Для иммунизации использовались антигенные пептиды, рекомбинантные вирусы, несущие гены иммуногенных молекул, опухолевые клетки и их лизаты, дендритные клетки, нагруженные антигенами и активированные ex vivo, белки теплового шока [12]. Однако, результаты активной иммунизации в целом оказались неудовлетворительными. Суммарная частота объективных ответов на фоне различных вариантов вакцинотерапии согласно данным анализа S. Rosenberg и соавторов от 2006 года составила всего 3,3% (табл. 1).

Единственным примером успеха вакцинотерапии является применение аутологичных дендритных клеток, нагруженных простатической кислотой фосфатазой, при резистентном к кастрации раке предстательной железы. Причем вакцина позволила увеличить общую выживаемость больных на 4 месяца, но объективных эффектов и преимуществ во времени до прогрессирования показано не было [13].

Причины столь невыразительных результатов вакцинотерапии могут быть невозможность индуцировать достаточное количество эффекторных клеток, аффинных к опухолевому антигену, и наличие в избытке им-

муносупрессивных факторов в микроокружении опухоли [6].

Одним из путей преодоления этих препятствий стала так называемая адоптивная терапия активированными ex vivo Т-лимфоцитами, специфически распознающими опухоль.

При меланоме показана беспрецедентно высокая эффективность терапии инфильтрирующими опухоль Т-лимфоцитами. Иммунные клетки получают из ткани опу-

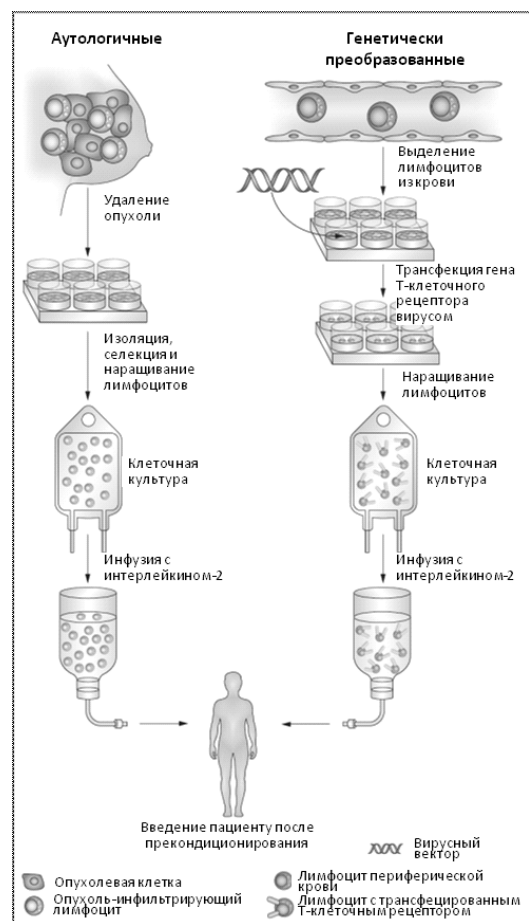


Рис. 1. Схематическое изображение алгоритма приготовления Т-лимфоцитов для адоптивной иммунотерапии (из [6])

холи, культивируют *ex vivo*, отбирают Т-лимфоциты, непосредственно распознающие опухоль, и наращивают количество активированных эффекторных клеток (рис. 1). Перед введением полученных таким образом Т-лимфоцитов проводится прекондиционирование – введение цитостатиков и облучение всего тела с целью подавления регуляторных Т-лимфоцитов и миелоидных клеток-супрессоров, что значительно увеличивает эффективность терапии [14].

У больных меланомой применение этого метода позволило добиться объективных ответов у 49-72% пациентов [15]. Причем из 93 пациентов в трех исследованиях с различными режимами прекондиционирования у 20-ти (22%) наблюдался полный регресс опухоли, и у 19-ти из них эффект сохранялся на момент публикации более 3 лет.

К сожалению, описанный выше метод оказался воспроизводимым только при меланоме. При других злокачественных новообразованиях лишь в отдельных случаях удавалось получить Т-лимфоциты, способные распознавать и уничтожать опухолевые клетки [16]. Тем не менее, был найден способ преодолеть эту проблему при помощи внесения Т-клеточных рецепторов, специфичных к определенным опухолевым антигенам, в Т-лимфоциты, полученные из периферической крови пациентов, что позволило получать и наращивать *in vitro* активные распознающие опухоль Т-клетки (рис. 1). Первые результаты использования этой методики при меланоме с применением Т-клеточных рецепторов к меланоцитарным антигенам MART-1 и gp100 показали возможность получения объективных эффектов у 20-30% больных [17]. Первый успешный опыт лечения немеланоцитарной опухоли Т-лимфоцитами с привнесенным Т-клеточным рецептором к антигену NY-ESO-1 опубликован в 2011 году [18]. У 4-х из 6-ти больных синовиальной саркомой исследователи наблюдали частичный регресс, причем в одном случае эффект длился 18 месяцев. В том же исследовании среди 11-ти больных меланомой отмечено 5 объективных ответов, в том числе 2 полных регресса, длившихся более года. NY-ESO-1 – представитель семейства опухолевых/тестикулярных антигенов, куда входят также MAGE и др., экспрессируемых в период эмбриогенеза, а во взрослом организме человека в норме присутствующих только на половых клетках. Последние не экспрессируют молекулы МНС (главного комплекса гистосовместимости), необходимые для представления антигенного эпитопа Т-клеточному рецептору, поэтому Т-лимфоциты не способны распознавать антигены на их поверхности. В то же время показано, что большинство опухолей, в том числе эпителиальных, могут экспрессировать опухолевые/тестикулярные антигены [19]. Этот факт открывает потенциальные возможности применения адоптивной Т-клеточной терапии в лечении широкого спектра опухолей.

Разработан еще один метод модификации Т-лимфоцитов, сообщающий им желаемую способность распознавать определенные антигены – внесение химерных

рецепторов (в зарубежной литературе – CAR, chimeric antigen receptor). Последние 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 [20]. Особенностью химерных рецепторов является способность распознавать молекулы на поверхности клеток без участия главного комплекса гистосовместимости.

В 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 случай применения Т-лимфоцитов привел к развитию у пациентки фатальных осложнений [21].

На сегодняшний день самый большой опыт и многообещающие результаты получены при исследовании терапии Т-лимфоцитами с химерным рецептором к CD19 – антигену В-клеток, экспрессируемому клетками лимфом, хронического лимфолейкоза и острого лимфобластного лейкоза. У больных В-клеточными лимфомами и хроническим лимфолейкозом удавалось добиться клинического эффекта более чем у половины пациентов, описаны также случаи полного регресса, продолжавшегося на момент публикации более 10-15-ти месяцев [22, 23].

Большое внимание привлекли в 2013 году сообщения о применении терапии Т-лимфоцитами с химерным рецептором к CD19 у больных острым лимфобластным лейкозом, резистентных к химиотерапии. Так, у всех 5-ти взрослых пациентов в одной работе был достигнут полный молекулярный ответ по данным ПЦР-анализа, который сохранялся на момент публикации у 3-х из них [24]. Во второй работе исследователи наблюдали полный ответ у двух детей с резистентным к химиотерапии острым лимфобластным лейкозом, сохранявшийся у одного ребенка более 11 месяцев [25]. Основные виды токсичности, наблюдавшиеся у всех пациентов на фоне лечения, – В-клеточная аплазия, синдром выброса цитокинов – были контролируемы. Эти результаты позволяют надеяться на успех в лечении больных данной патологией, когда эффективность самых агрессивных химиотерапевтических подходов неудовлетворительна.

Ограничением для широкого применения адоптивной терапии Т-лимфоцитами является крайне высокая ресурсо- и наукоемкость методики. На сегодняшний день эти технологии применяются только в единичных крупных научных центрах мира, а их внедрение в повседневную клиническую практику представляется, к сожалению, делом неблизкого будущего.

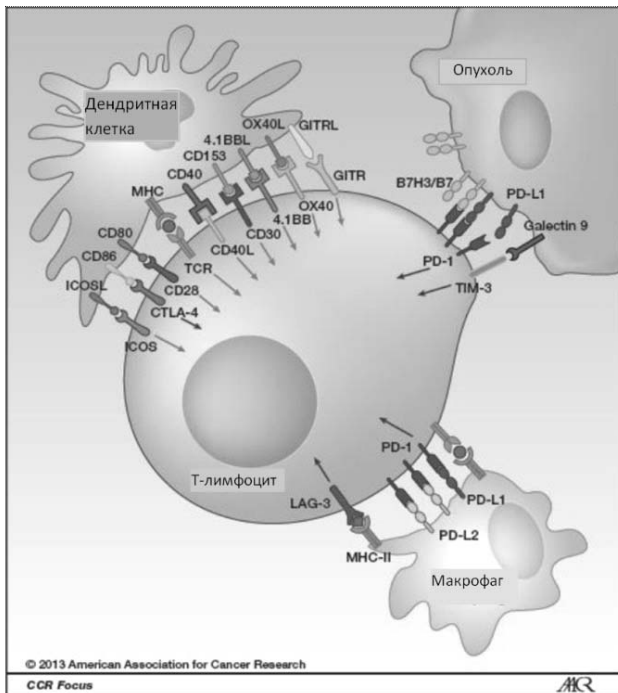


Рис. 2. Лиганд-рецепторные взаимодействия в регуляции противоопухолевого клеточного иммунитета

Новым, более привлекательным с точки зрения возможностей широкого применения подходом в иммунотерапии опухолей представляется воздействие на механизмы регуляции активности клеточного звена иммунитета. Известно, что активация эффекторных Т-лимфоцитов 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 [26] (рис. 2). Все эти рецепторы и лиганды, участвующие в генерации как активирующих, так и угнетающих сигналов, потенциально могут стать или уже стали мишенями для терапевтических воздействий, направленных на усиление противоопухолевой активности Т-лимфоцитов эффекторов.

Исторически первым препаратом, показавшим в клинических исследованиях увеличение выживаемости больных диссеминированной меланомой, стал ипилимумаб, моноклональное антитело, блокирующее рецептор CTLA-4 на Т-лимфоцитах. 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.

В исследовании III фазы при меланоме ипилимумаб в комбинации с пептидной вакциной gp100 или в монорежиме в качестве второй линии терапии увеличил ме-

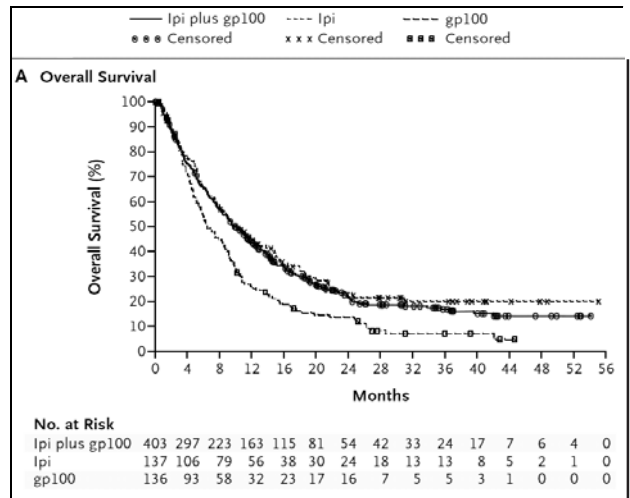


Рис. 3. Кривые выживаемости больных меланомой в исследовании III фазы (ипилимумаб+gp100 vs. ипилимумаб vs. gp100)

диану общей выживаемости на 3,6 месяца по сравнению с вакциной gp100 [27]. При этом частота объективных эффектов не превышала 10,9%. Обратило на себя внимание наличие плато кривых выживаемости больных на фоне терапии ипилимумабом, иллюстрирующее наличие группы около 20% больных, чья выживаемость измерялась годами (рис. 3). В исследовании в комбинации с дакарбазином против дакарбазина в монорежиме в первой линии лечения также было отмечено достоверное увеличение медианы общей выживаемости на 2,1 месяца. На основании этих данных ипилимумаб был одобрен FDA к применению в лечении меланомы.

В настоящее время основной интерес направлен на еще один рецептор, участвующий в регуляции клеточного звена иммунитета – PD-1. Этот рецептор экспрессируется на активированных эффекторных Т-лимфоцитах и в норме служит для защиты собственных клеток от аутоиммунной реакции в условиях инфекции и воспаления в тканях. Взаимодействие рецептора с лигандом (PD-L1 или PD-L2) является стимулом, угнетающим активность Т-лимфоцитов, вызывающим их апоптоз [28]. Как выяснилось, этот механизм используют и опухолевые клетки, экспрессируя на своей поверхности лиганды PD-1 [29]. В предклинических работах было показано, что блокирование рецептора антителами способно привести к активации противоопухолевого цитотоксического действия лимфоцитов [30].

В 2012 году опубликованы данные о результатах лечения антителом против PD-1 ниволумабом 296-ти больных различными диссеминированными опухолями в расширенном исследовании I фазы. Объективные ответы наблюдались у 18% больных немелкоклеточным раком легкого, 28% больных меланомой и 27% больных раком почки [31]. В 2013 году последовали данные продолженного наблюдения пациентов. Медиана общей выживаемости больных меланомой на всех дозовых уровнях составила 16,8 месяцев, а у больных, получавших препарат в дозе 3 мг/кг, избранной для дальнейшего изучения

в исследованиях III фазы, – 20,3 месяца. 40% больных живы через 3 года от начала лечения [32].

Также в прошедшем году представлены первые результаты лечения препаратом ламбролизумаб, еще одним антителом, блокирующим PD-1. Объективные эффекты наблюдались у 38% больных, причем частота их не зависела от того, получал ли пациент до этого терапию ипилимумабом [33].

Представлены результаты продолжающегося исследования I фазы препарата MPDL3280A (антитела против PD-L1, одного из лигандов рецептора PD-1) при раке почки. Согласно представленным данным эффекты наблюдались при всех дозовых уровнях препарата и продолжались на момент промежуточного анализа. В течение 24 недель у 50% больных не наблюдалось прогрессирования заболевания [34]. У больных меланомой этот препарат показал частоту объективных эффектов 26% [35].

Особый интерес представляют данные исследования I фазы комбинации антител против CTLA-4 и PD-1 ипилимумаба и ниволумаба. В исследовании больные диссеминированной меланомой с прогрессированием после 1-3 линий лекарственной терапии получали оба препарата последовательно (N=33) или одновременно (N=53). В группе с одновременным лечением объективные эффекты наблюдались у 40% больных, при этом на макси-

мальном дозовом уровне – у 53%, тогда как при последовательном назначении препаратов частота объективных ответов составила 20% [36].

На сегодняшний день пока отсутствуют полноценные данные о выживаемости больных, получавших терапию антителами против PD-1/PD-L1, однако представленные первичные результаты исследований позволяют уверенно говорить о потенциальном существенном превосходстве этих препаратов над имеющимися стандартными вариантами терапии.

Еще неясно, при всех ли опухолях окажутся эффективны описанные иммунотерапевтические подходы, каковы предиктивные маркеры их эффективности, каковы оптимальные комбинации различных препаратов. Исследования в области противоопухолевой иммунотерапии продолжаются, и число их неуклонно растет, продолжается поиск новых мишеней для лекарственного воздействия в системе регуляции иммунитета.

Эта отрасль медицинской науки все еще далека от апогея своего развития, однако уже сейчас даже предварительные результаты исследований, наблюдения длящихся годами после окончания лечения полных регрессов, которых не позволяли добиться ни химиотерапия, ни таргетная терапия, знаменуют выход противоопухолевой терапии на принципиально новый уровень.

Список литературы

1. *Couzin-Frankel J.* Breakthrough of the year 2013. Cancer immunotherapy // *Science*. – 2013. – Vol.342., №6165. – P.1432–1433.
2. *Coley W. B. II.* Contribution to the Knowledge of Sarcoma // *Ann. Surg.* – 1891. – Vol.14. – №3. – P.199–220.
3. *McCarthy E.* The toxins of William B. Coley and the treatment of bone and soft-tissue sarcomas // *Iowa Orthop. J.* – 2006. – Vol.26. – P.154–158.
4. *Landsteiner K. Chase M.* Experiments on transfer of cutaneous sensitivity to simple compounds // *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* – 1942. – Vol.49. – P.688–690.
5. *Gross L.* Intradermal immunization of C3H mice against a sarcoma that originated in an animal of the same line // *Cancer Research*. – 1943. – Vol.3. – P.326–333.
6. *Rosenberg S.* Cell transfer immunotherapy for metastatic solid cancer – what clinicians need to know // *Nat. Rev. Clin. Oncol.* – 2011. – Vol.8. – №10. – P.577–585.
7. *Rosenberg S., Lotze M, Muul L. et al.* Observations on the systemic administration of autologous lymphokine-activated killer cells and recombinant interleukin-2 to patients with metastatic cancer // *N. Engl. J. Med.* – 1985. – Vol.313. – №23. – P.1485–1492.
8. *Rosenberg S., Yang J, Topalian S. et al.* Treatment of 283 consecutive patients with metastatic melanoma or renal cell cancer using high-dose bolus interleukin 2 // *JAMA*. – 1994. – Vol.271. – №12. – P.907–913.
9. *Smith F., Downey S, Klapper J. et al.* Treatment of metastatic melanoma using interleukin-2 alone or in conjunction with vaccines // *Clin. Cancer Res.* – 2008. – Vol.14. – №17. – P.5610–5618.
10. *van der Bruggen P., Traversari C, Chomez P. et al.* A gene encoding an antigen recognized by cytolytic T lymphocytes on a human melanoma // *Science*. – 1991. – Vol.254. – №5038. – P.1643–1647.
11. *Coulie P, Van den Eynde B, van der Bruggen P. et al.* Tumour antigens recognized by T lymphocytes: at the core of cancer immunotherapy // *Nat. Rev. Cancer*. – 2014. – Vol.14. – №2. – P.135–146.
12. *Rosenberg S, Yang J, Restifo N.* Cancer immunotherapy: moving beyond current vaccines // *Nat. Med.* – 2004. – Vol.10. – №9. – P.909–915.
13. *Kantoff P, Higano C, Shore N. et al.* Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer // *N. Engl. J. Med.* – 2010. – Vol.363. – №5. – P.411–422.
14. *Dudley M, Yang J, Sherry R. et al.* Adoptive cell therapy for patients with metastatic melanoma: evaluation of intensive myeloablative chemoradiation preparative regimens // *J. Clin. Oncol.* – 2008. – Vol.26. – №32. – P.5233–5239.
15. *Rosenberg S, Yang J, Sherry R. et al.* Durable complete responses in heavily pretreated patients with metastatic melanoma using T-cell transfer immunotherapy // *Clin. Cancer Res.* – 2011. – Vol.17. – №13. – P.4550–4557.
16. *Yannelli J, Hyatt C, McConnell S. et al.* Growth of tumor-infiltrating lymphocytes from human solid cancers: summary of a 5-year experience // *Int. J. Cancer*. – 1996. – Vol.65. – №4. – P.413–421.

17. *Johnson L, Morgan R, Dudley M. et al.* Gene therapy with human and mouse T-cell receptors mediates cancer regression and targets normal tissues expressing cognate antigen // *Blood*. – 2009. – Vol.114. – №3. – P.535–546.
18. *Robbins P, Morgan R, Feldman S. et al.* Tumor regression in patients with metastatic synovial cell sarcoma and melanoma using genetically engineered lymphocytes reactive with NY-ESO-1 // *J. Clin. Oncol.* – 2011. – Vol.29. – №7. – P.917–924.
19. *Scanlan M, Gure A, Jungbluth A. et al.* Cancer/testis antigens: an expanding family of targets for cancer immunotherapy // *Immunol. Rev.* – 2002. – Vol.188. – P.22–32.
20. *Wieczorek A, Ubarek L.* Genetically Modified T Cells for the Treatment of Malignant Disease // *Transfus. Med. Hemother.* – 2013. – Vol.40. – №6. – P.388–402.
21. *Morgan R, Yang J, Kitano M. et al.* 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.843–851.
22. *Kochenderfer J, Dudley M, Feldman S. et al.* B-cell depletion and remissions of malignancy along with cytokine-associated toxicity in a clinical trial of anti-CD19 chimeric-antigen-receptor-transduced T cells // *Blood*. – 2012. – Vol.119. – №12. – P.2709–2720.
23. *Porter D, Levine B, Kalos M. et al.* Chimeric antigen receptor-modified T cells in chronic lymphoid leukemia // *N. Engl. J. Med.* – 2011. – Vol.365. – №8. – P.725–733.
24. *Brentjens R, Davila M, Riviere I. et al.* CD19-targeted T cells rapidly induce molecular remissions in adults with chemotherapy-refractory acute lymphoblastic leukemia // *Sci. Transl. Med.* – 2013. – Vol.5. – №177. – P.177ra38.
25. *Grupp S, Kalos M, Barrett D. et al.* Chimeric antigen receptor-modified T cells for acute lymphoid leukemia // *N. Engl. J. Med.* – 2013. – Vol.368. – №16. – P.1509–1518.
26. *Melero I, Hervas-Stubbs S, Glennie M. et al.* Immunostimulatory monoclonal antibodies for cancer therapy // *Nat. Rev. Cancer.* – 2007. – Vol.7. – №2. – P.95–106.
27. *Hodi F, O'Day S, McDermott D. et al.* Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma // *N. Engl. J. Med.* – 2010. – Vol.363. – №8. – P.711–723.
28. *Keir M, Butte M, Freeman G. et al.* PD-1 and its ligands in tolerance and immunity // *Annu. Rev. Immunol.* – 2008. – Vol.26. – P.677–704.
29. *Dong H, Strome S, Salomao D. et al.* Tumor-associated B7-H1 promotes T-cell apoptosis: a potential mechanism of immune evasion // *Nat. Med.* – 2002. – Vol.8. – №8. – P.793–800.
30. *Iwai Y, Ishida M, Tanaka Y. et al.* Involvement of PD-L1 on tumor cells in the escape from host immune system and tumor immunotherapy by PD-L1 blockade // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* – 2002. – Vol.99. – №19. – P.12293–12297.
31. *Topalian S, Hodi F, Brahmer J. et al.* Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer // *N. Engl. J. Med.* – 2012. – Vol.366. – №26. – P.2443–2454.
32. *Sznol M, Kluger H, Hodi S. 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) // *J. Clin. Oncol.* – 2013. – Vol.31. – №18_suppl (June 20 Supplement). – Abstr. CRA9006.
33. *Hamid O, Robert C, Daud A. et al.* Safety and tumor responses with lambrolizumab (anti-PD-1) in melanoma // *N. Engl. J. Med.* – 2013. – Vol.369. – №2. – P.134–144.
34. *Cho D, Sosman J, Sznol M. et al.* Clinical activity, safety, and biomarkers of MPDL3280A, an engineered PD-L1 antibody in patients with metastatic renal cell carcinoma (mRCC) // *J. Clin. Oncol.* – 2013. – Vol.31.(suppl). – Abstr. 4505.
35. *Hamid O, Sosman J, Lawrence D. et al.* Clinical activity, safety, and biomarkers of MPDL3280A, an engineered PD-L1 antibody in patients with locally advanced or metastatic melanoma (mM) // *J. Clin. Oncol.* – 2013. – Vol.31. – №15,suppl (May 20 Supplement). – Abstr.9010.
36. *Wolchok J, Kluger H, Callahan M. et al.* Nivolumab plus ipilimumab in advanced melanoma // *N. Engl. J. Med.* – 2013. – Vol.369. – №2. – P.122–133.