

REFERENCES

1. Berezin K.A. Histochemical features of development of pathological process at chronic forms of periodontitis. *Parodontologiya*. 2014; 19(3): 63—7. (in Russian)
2. Dedova L.N., Lapitskaya A.V. The fast-progressing periodontitis: methods of treatment (part 2). *Stomatolog*. 2014; 12(1): 11—6. (in Russian)
3. Afanasyev S.S., Aleshkin V.A., Voropayeva E.A., Afanasyev M.S., Slobodenyuk V.V., Karaulov A.V. Microbiocenoses of open cavities and mukozalny immunity. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2013; (2): 7: 6—11. (in Russian)
4. Zharkova O.A. Immunological and microbiological aspects of chronic periodontitis. *Vestnik VGMU*. 2006; 5(3): 1—11. (in Russian)
5. Lunev M.A., Loktionov A.L., Konoplya A.I. Correction of disorders of system of a complement at the system and local level at odontogen osteomyelitis of maxillofacial area. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. Elektronnoe izdanie*. 2013; (1): 37. (in Russian)
6. Uspenskaya M.N., Konoplya A.I., Loktionov A.L. Correction of immunometabolic disorders at a chronic generalized periodontal disease with use Gepon, Gipoksen and Fosfogliv Forte. *Sistemnyy analiz i upravlenie v biomeditsinskikh sistemakh*. 2012; 11(4): 908—13. (in Russian)
7. Konoplya A.I., Gavrilyuk V.P., Kostin S.V. Violations of immune status and lipid peroxidation at the poured out @аппендикулярном peritonitis for children. *Kurskiy nauchno-prakticheskiy vestnik «Che-lovek i ego zdorov'ye»*. 2010; (1): 34—9. (in Russian)
8. Loktionov A.L., Konoplya A.I., Evsegneeva I.V. Acute pancreatitis as clinic and immunological problem (review of literature). *Fiziologiya i patologiya immunnoy sistemy. Immunofarmakogenetika*. 2013; 17(11): 3—17. (in Russian)
9. Shulginova A.A. Chronic ischemia of a brain: immunometabolic disorders, correction. *Meditsinskaya immunologiya*. 2015; 17(4): 382. (in Russian)
10. Sukovatykh B.S., Konoplya A.I., Blinkov Yu.Yu. Mechanisms of development of abdominal sepsis. *Annaly khirurgii*. 2015; (2): 5—10. (in Russian)
11. Zinkin V.Yu., Godkov V.G. Method of estimation of oxygen metabolism of neutrocytes of man. *Klin.i lab. diagn*. 2004; (2): 27—31. (in Russian)
12. Kostina I.N. Surgical treatment of chronic periodontitis with use of the material «Kollapan». *Khirurgicheskaya stomatologiya*. 2011; (1): 35—9. (in Russian)
13. Konoplya A.I., Teodorovich O.V., Shatokhin M.N., Gavrilyuk V.P., Mavrin M.Yu. Cronical prostatitis, adenoma of a prostate gland and immunity: disorders and correction. *Urologiya*. 2013; (4): 99—103. (in Russian)
14. Loktionov A.L., Konoplya A.I., Lunev M.A., Karaulov A.V. Immune and oxidatic disorders in pathogenesis of inflammatory diseases of a parodont. *Immunologiya*. 2015; 36(5): 319—28. (in Russian)

Поступила 07.07.16
Принята в печать 16.08.16

ОБЗОРЫ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2017

УДК 616-006.04-085.37

Нуриев Р.И.¹, Караулов А.В.¹, Киселевский М.В.²

НОВЫЕ СТРАТЕГИИ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ОНКОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ: ИММУНОТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ ПОДХОД

¹ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, 119991, г. Москва;

²ФГБУ «Российский онкологический центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, 115478, г. Москва

В XXI в. получили развитие новейшие подходы к лечению пациентов с онкологическими заболеваниями. Внедренные в клинику таргетные препараты и методы иммунотерапии показали высокие уровни эффективности в отношении ряда злокачественных новообразований. Дальнейшее развитие получила адоптивная клеточная терапия, значительно расширившая возможности иммунологического воздействия на опухоли. Применение препаратов, блокирующих иммунные контрольные точки, позволило повысить показатели общей выживаемости пациентов более чем в два раза по сравнению с химиотерапией. Однако, несмотря на достигнутые успехи, все еще остается множество нерешенных проблем. Одна из них — отсутствие удовлетворительных прогностических критериев потенциальной эффективности иммунотерапии. Мы все еще не научились устанавливать с достаточной долей достоверности, какие из пациентов получают пользу от лечения иммунотаргетными препаратами, а какие — нет. Довольно низкие уровни ответа на проводимые линии терапии заставляют уделять значительное внимание методам комбинации существующих стратегий лечения. В этой статье приведен обзор некоторых современных иммунотерапевтических подходов к лечению пациентов со злокачественными новообразованиями и способов комбинации этих методик, а также разобраны потенциальные прогностические факторы для назначения иммунотерапии.

Ключевые слова: иммунотерапия; адоптивная клеточная терапия; цитотоксический T-лимфоцит ассоциированный антиген (CTLA-4); протеин запрограммированной клеточной смерти (PD-1); обзор.

Для корреспонденции: Нуриев Ринат Ильшатович, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России, 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, E-mail: Rinat1nuriev@gmail.com

Для цитирования: Нуриев Р.И., Караулов А.В., Киселевский М.В. Новые стратегии лечения пациентов с онкологическими заболеваниями: иммунотерапевтический подход. *Иммунология*. 2017; 38(1): 39-48. DOI: 10.18821/0206-4952-2017-38-1-39-48

Nuriev R.I.¹, Karaulov A.V.¹, Kisielewski M.V.²

NOVEL TREATMENT STRATEGIES FOR PATIENTS WITH CANCER: IMMUNOTHERAPEUTIC APPROACH

¹«I.M. Sechenov First Moscow State Medical University», 119991, Moscow, Russian Federation

²«N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center», 115478, Moscow, Russian Federation

In XXI century, new promising strategies for treating patients with cancer have been developed. The clinical use of targeted agents and immunotherapy has demonstrated high levels of efficacy against the number of malignancies. Further development of adoptive cell therapy has significantly increased immunological approaches to treatment. Administration of the immune checkpoint inhibitor class drugs has allowed to increase the overall survival rates more than twofold in comparison with chemotherapy. Despite the progress made, there are several unsolved problems. For example, no reliable predictors of efficacy of immunotherapy have yet been identified. We still don't know how to determine reliably which patient can derive clinical benefit from immune targeted agents. Relatively low levels of response force us to pay attention to the combination of existing therapy lines. This article reviews the current immunotherapeutic approaches and combinative methods for treating oncologic patients, also giving some information about the potential predictive factors for immunotherapy appointment.

Key words: *immunotherapy; adoptive cell therapy; cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4 (CTLA-4); programmed cell death protein 1 (PD-1); review.*

For citation: Nuriev R.I., Karaulov A.V., Kisielewski M.V. Novel treatment strategies for patients with cancer: immunotherapeutic approach. *Immunologiya*. 2017; 38(1): 39-48. DOI: 10.18821/0206-4952-2017-38-1-39-48

For correspondence: Nuriev Rinat Ilshatovich, student of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, 119991, Moscow, Trubetskaya st. 8. E-mail: Rinat1nuriev@gmail.com

Information about authors:

Nuriev R.I., <http://orcid.org/0000-0002-0134-2630>

Acknowledgments. *The study had no sponsorship.*

Conflict of interest. *The authors declare no conflict of interest.*

Received 17.06.16

Accepted 16.08.16

Введение

В последние десятилетия первичная заболеваемость злокачественными новообразованиями неуклонно растет [1]. Лечение большинства онкологических заболеваний зависит от стадии, на которой они диагностированы. Для ранних резектабельных стадий солидных опухолей общепринятый метод — хирургическое удаление вместе с регионарными лимфатическими узлами. На более поздних стадиях показаны таргетная, радио-, иммуно- и химиотерапия [2].

Множество проведенных исследований по изучению молекулярного патогенеза новообразований открыло значительное разнообразие механизмов их развития. Однако основные иницирующие звенья — это мутации ДНК, приводящие к активации онкогенов либо к инактивации супрессорных генов, или к амплификации целых частей хромосом. Эти мутации оказывают влияние на внутриклеточные сигнальные пути, служащие важными посредниками в развитии злокачественной трансформации. Однако даже столь детальное изучение молекулярных аспектов развития новообразований не смогло объяснить некоторые особенности опухолей, например генетическую и фенотипическую гетерогенность. Проблема полиморфизма различных популяций клеток одного и того же новообразования оставалась необъясненной вплоть до возникновения концепции стволовой клетки опухоли (СКО). Согласно данной модели СКО, представляют собой гетерогенную популяцию клеток, обладающих способностью иницировать рост опухоли и характеризующихся чрезвычайно высокой терапевтической устойчивостью [3]. Эта популяция составляет лишь небольшую часть всей опухолевой массы, однако, по результатам последних исследований, именно вовлечение СКО в наибольшей степени определяет успех терапевтического воздействия [4, 5].

Важную роль в регуляции процессов развития злокачественных новообразований играет иммунная система. Иммунокомпетентные клетки организма получают информацию о наличии чужеродного антигена посредством антиген-презентирующих клеток (АПК). При этом обязательно участие не только антиген-распознающих рецепторов (например,

TCR), но и взаимодействие костимулирующих молекул В7 с рецептором CD28 на поверхности иммунита. Вместе с тем существуют механизмы, инактивирующие иммунные клетки. Таковыми служат сигналы, передаваемые через CTLA-4 (цитотоксический Т-лимфоцит-ассоциированный белок 4) при взаимодействии с В7 на поверхности АПК. Другим механизмом регуляции активности выступают рецепторы запрограммированной клеточной смерти PD-1, способные инактивировать клетки иммунной системы при взаимодействии со своими лигандами PD-L на поверхности опухолевых клеток [6—8].

До появления нынешних таргетных препаратов химиотерапия оставалась ведущей тактикой лечения поздних неоперабельных стадий онкологических заболеваний. Однако эффективность применения химиотерапевтических препаратов значительно варьирует не только среди различных видов опухолей, но и в зависимости от фенотипа одного и того же новообразования, что, вероятно, связано с различиями в присутствии СКО [9]. Если добавить к этому еще и кратковременность эффекта и большое разнообразие тяжелых побочных явлений, то становится ясной столь острая необходимость поиска новых методов терапии онкологических пациентов.

Революционной идеей в онкологии стало привлечение в терапевтический арсенал способов иммунологического воздействия. За достаточно короткий период времени иммунотерапия превратилась из идеи в новый эффективный метод борьбы со злокачественными новообразованиями. Вероятно, ее столь быстрому развитию способствовали биологическая целесообразность и нацеленность метода, а также ее универсальность — иммунотерапия воздействует на все клетки опухолевой ткани, включая популяцию СКО.

Адоптивная терапия. Одно из главных направлений иммунотерапии на сегодняшний день — адоптивная клеточная терапия, использующая методы переноса в организм пациента *ex vivo* активированных иммунных эффекторов. Впервые метод адоптивного переноса иммунитов был предложен в 1985 г. Rosenberg S. для экспериментального лечения пациентов с метастатическими формами рака [10]. С тех пор

данное направление получило значительное развитие, разработаны и протестированы многие аспекты применения самых различных клеток иммунной системы. В последние годы интерес к данной отрасли вновь возрастает, что связано со значительными успехами в области клеточных технологий. В узком смысле адоптивная клеточная терапия является формой пассивной биотерапии посредством введения в организм больного аутологических или аллогенных иммунокомпетентных клеток, активированных и генерированных *ex vivo* и обладающих противоопухолевым эффектом [11]. Данный метод позволяет модулировать активность многих звеньев иммунной системы, включая клетки врожденного (NK) и адоптивного (CD4⁺ и CD8⁺ Т-лимфоциты) иммунитета. Способы экспансии различных видов иммуноцитов позволяют получить популяции лимфокин-активированных киллеров (LAK), опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов (TIL), цитокин-индуцированных киллеров (CIK), а также генетически модифицированных иммунокомпетентных клеток (CART).

LAK- и CIK-клетки. LAK-клетки — гетерогенная популяция активированных клеток, состоящих преимущественно из NK-, NKТ- и Т-клеток, полученных *in vitro* при культивировании мононуклеарных лимфоцитов периферической крови в присутствии IL-2 или других цитокинов. Основными эффекторными клетками популяции LAK служат NK-клетки, обладающие повышенными цитотоксическими свойствами [12]. В оригинальных работах Rosenberg S. и соавт. LAK-клетки получали культивированием в присутствии IL-2, однако на сегодняшний день разработано множество других методов, основанных на использовании различных цитокинов. Хорошо зарекомендовал себя метод культивирования с использованием комбинации IL-2 и IL-12, при котором происходит ускоренная пролиферация и повышенный синтез мРНК, кодирующих цитотоксические эффекторные молекулы [13]. Для поддержания жизнеспособности и активного состояния клеток *in vivo* одновременно в организм необходимо вводить IL-2. В последние годы также широко исследуют активирующие свойства IL-15, поскольку этот цитокин в отличие от IL-2 в большей степени стимулирует CD8⁺ Т-клетки и NK, не влияя на Тreg-клетки. IL-15 индуцирует ассоциацию IL-15R α , IL-2R β и γ , что приводит к пролиферации и ускорению созревания эффекторных иммуноцитов [14, 15]. В отличие от обычных Т- и NK-клеток LAK-клетки теряют многие харак-

терные мембранные рецепторы, становясь способными уничтожать больший диапазон трансформированных клеток. На сегодняшний день адоптивную IL-2/LAK-иммунотерапию применяют при экспериментальном лечении меланомы, рака почки, легкого и молочной железы. Довольно значимые результаты получены и в некоторых других областях онкологии. Часто адоптивную иммунотерапию применяют не в качестве основного лечения, а с целью предупреждения развития рецидивов после радикальных хирургических операций [16, 30]. Еще одна популяция клеток, используемая в адоптивной клеточной терапии, — цитокин-индуцированные киллеры (CIK). CIK-клетки представляют собой гетерогенную популяцию *ex vivo* активированных Т-лимфоцитов с характеристиками как Т-, так и NK-клеток. Адоптивный перенос CIK-клеток используют с целью предупреждения развития рецидива и метастазов при лечении печеночно-клеточного рака и раков легкого и желудка, а также для терапии опухолей кроветворной ткани. Использование аутологических цитокин-индуцированных киллеров после хирургической резекции пораженной части органа показывает значительное увеличение срока безрецидивной выживаемости [17, 18]. Проведение LAK- и CIK-клеточной адоптивной терапии обычно не ассоциировано с какими-либо тяжелыми побочными явлениями. Редко наблюдают лихорадку, желудочковые аритмии и общую слабость [19].

TIL- и CART-клетки. TIL-клетки, или опухоль-инфильтрирующие лимфоциты, показали свою активность при лечении пациентов со злокачественной меланомой. Наибольшую эффективность данная терапия имеет при *in vitro* селекции опухоль-специфичных линий Т-клеток с MHC-рестрицированной противоопухолевой активностью [20]. Однако применение популяции TIL-клеток в настоящее время ограничено, что связано как с часто низкой иммунной инфильтрацией новообразований и возможностью потери экспрессии опухолями неоантигенов, так и с потребностями в высоком экономическом и кадровом потенциале [21]. CART-клетки являются обособленными иммуноцитами с модифицированной генетической программой, несущими на своей поверхности химерные антигенные рецепторы. Такие клетки обычно нацелены на специфические опухолевые антигены и способны постоянно пролиферировать и поддерживать выживание собственной популяции посредством секреции определенных цитокинов. Отсутствие необходимости в мно-

Таблица 1

Избранные клинические исследования адоптивной иммунотерапии

Автор, год	Адоптивная иммунотерапия	Исследуемый контингент пациентов	Число пациентов (n)	Общий ответ (ORR), %	Бессобытийная выживаемость (EFS), %	Общая выживаемость (OS)
Wang и соавт., 2014 [26]	Аутологичные CIK-клетки совместно с IL-2	Пациенты с метастатическим почечно-клеточным раком	29	13,8	Данные отсутствуют	Однолетняя: 82,8%
Besser и соавт., 2013 [27]	Аутологичные TIL-клетки совместно с IL-2	Пациенты с метастатической меланомой	80	40	Данные отсутствуют	15,2 мес
Bollard и соавт., 2014 [28]	Аутологичные Т-лимфоциты, нацеленные на мембранные рецепторы EBV	Пациенты с лимфомой, ассоциированной с вирусом Эпштейна—Барр (EBV): 1) на стадии ремиссии (n = 29) 2) на стадии рецидива (n = 21)	50	1) 96,5 2) 61,9	Двухлетняя: 1) 82 2) 50	Данные отсутствуют
Maude и соавт., 2014 [29]	Аутологичные Т-клетки с CD-19 направленным химерным антигенным рецептором	Пациенты с острой лимфобластной лейкемией	30	90	Шестимесячная: 67	Шестимесячная: 78%
Kimura и соавт., 2015 [30]	1) Химиотерапия + аутологичные активированные Т-клетки и дендритные клетки 2) Химиотерапия	Пациенты с немелкоклеточным раком легкого после хирургической резекции	103	Данные отсутствуют	Пятилетняя: 1) 41,4 2) 26,2	Пятилетняя: 1) 81,4% 2) 48,3%

Избранные клинические исследования ипилимумаба

Автор, год	Дизайн исследования	Исследуемый контингент пациентов	Число пациентов (n)	Общий ответ (ORR), %	Выживаемость без прогрессирования (PFS), мес	Общая выживаемость (OS)						
Wolchok и соавт., 2010 [38]	Ипилимумаб каждые 3 нед в дозах: 1) 0,3 мг/кг 2) 3 мг/кг 3) 10 мг/кг	Ранее лечившиеся пациенты с поздней стадией меланомы	217	Данные отсутствуют	1) 0 2) 4,2 3) 11,1	1) 8,6 мес 2) 8,7 мес 3) 11,4 мес						
							Hodi и соавт., 2010 [31]	Ранее лечившиеся пациенты с поздней стадией меланомы	676	1) 10,9 2) 5,7 3) 1,5	1) 2,86 2) 2,76 3) 2,76	1) 10,1 мес 2) 10,0 мес 3) 6,4 мес
Lynch et al., 2012 [35]	Пациенты с III—IV стадией немелкоклеточного рака легкого	204	1) 21 2) 32 3) 14	1) 5,5 2) 5,7 3) 4,6	1) 9,7 мес 2) 12,2 мес 3) 8,3 мес							
						Reck и соавт., 2013 [36]	Пациенты с поздней стадией мелкоклеточного рака легкого	130	1) 33 2) 57 3) 49	1) 3,9 2) 5,2 3) 5,2	1) 9,1 мес 2) 12,5 мес 3) 10,5 мес	
Lynch et al., 2012 [35]	Пациенты с III—IV стадией немелкоклеточного рака легкого	204	1) 21 2) 32 3) 14	1) 5,5 2) 5,7 3) 4,6	1) 9,7 мес 2) 12,2 мес 3) 8,3 мес							
						Reck и соавт., 2013 [36]	Пациенты с поздней стадией мелкоклеточного рака легкого	130	1) 33 2) 57 3) 49	1) 3,9 2) 5,2 3) 5,2	1) 9,1 мес 2) 12,5 мес 3) 10,5 мес	

гократной инфузии, проявление МНС-нерестрицированной противоопухолевой активности и возможность специфического нацеливания делают адоптивный перенос CART-клеток одним из самых перспективных направлений современной иммунотерапии [22]. Данную популяцию возможно использовать для лечения меланомы, лейкозов и лимфом, нейробластом и многих других опухолевых заболеваний [23—25]. В табл. 1 приведены некоторые клинические испытания адоптивной клеточной терапии.

Блокаторы CTLA-4. Одно из важнейших достижений онкологии XX в. — это открытие лекарственных средств, усиливающих собственный противоопухолевый ответ организма. Начало использования таких препаратов знаменует собой переход на совершенно особую стратегию ведения онкологических больных — иммунотаргетную терапию. Данное направление подразумевает под собой максимальную индивидуализацию лечения. Однако применение этой группы препаратов связано с большим количеством сложностей, обусловленных отсутствием строго определенных показаний к их применению и частым развитием побочных явлений.

Ипилимумаб — первый препарат из группы блокаторов иммунологических контрольных точек, утвержденный в качестве терапии 2-й линии для пациентов с прогрессирующей

меланомой (III и IV стадии). Данное средство представляет собой моноклональное антитело, блокирующее CTLA-4 на поверхности Т-лимфоцитов, тем самым нивелируя возможность ингибирования этих иммунцитов опухолевым микроокружением. Высокая клиническая эффективность ипилимумаба показана в ряде клинических исследований (табл. 2). В частности, рандомизированное клиническое испытание, целью которого было сравнение эффективности ипилимумаба, противоопухолевой вакцины на основе гликопротеина 100 и их комбинации при лечении поздних стадий меланомы стало основой для его утверждения [31]. В исследовании принимали участие 676 пациентов с HLA-A2*0201-позитивным генотипом, разделенные на 3 группы. Первая группа ($n = 403$) получала внутривенно ипилимумаб 3 мг/кг в комбинации с противоопухолевой вакциной, вторая группа ($n = 137$) — ипилимумаб с плацебо-вакциной, а третья ($n = 136$) — противоопухолевую вакцину с плацебо-препаратом. Медиана общей выживаемости оказалась наиболее высокой во второй группе с использованием только ипилимумаба, составив 10,1 мес. В первой группе (ипилимумаб + вакцина) этот же показатель был равен 10 мес, а в третьей (только вакцина) — 6,4 мес. Относительно низкими оказались показатели общего ответа, составив 10,9% во 2-й группе и 5,7 и 1,5%

Таблица 3

Избранные клинические исследования ниволумаба

Автор, год	Дизайн исследования	Исследуемый контингент пациентов	Число пациентов (n)	Общий ответ (ORR), %	Выживаемость без прогрессирования (PFS), мес	Общая выживаемость (OS)
Yamazaki и соавт., 2013 [45, 46]	Ниволумаб 2 мг/кг (каждые 3 нед)	Пациенты с поздней стадией меланомы*	90	22,9	169 дней	18,2 мес
Robert и соавт., 2015 [39]	1) Ниволумаб 3 мг/кг (каждые 2 нед) 2) Дакарбазин 1000 мг/м ² (каждые 3 нед)	Ранее не лечившиеся пациенты с поздней стадией BRAF-негативной меланомы	418	1) 40 2) 13,9	1) 5,1 2) 2,2	1) 72,9% 2) 42,1%
Larkin и соавт., 2015 [40]	1) Ниволумаб 3 мг/кг (каждые 2 нед) 2) Ниволумаб 1 мг/кг + ипилимумаб 3 мг/кг (каждые 3 нед) 3) Ипилимумаб 3 мг/кг (каждые 3 нед)	Ранее не лечившиеся пациенты с поздней стадией меланомы	945	1) 43,7 2) 57,6 3) 19,0	1) 6,9 2) 11,5 3) 2,9	На данный момент не установлена
Weber и соавт., 2015 [47]	1) Ниволумаб 3 мг/кг (каждые 2 нед) 2) Химиотерапия (дакарбазин, паклитаксел, карбоплатин)	Пациенты с поздней стадией меланомы, нечувствительной к ипилимумабу (ранее получавшие лечение ипилимумабом)	405	1) 31,7 2) 10,6	1) 4,7 2) 4,2	На данный момент не установлена
Motzer и соавт., 2015 [42]	1) Ниволумаб 3 мг/кг (каждые 2 нед) 2) Эверолимус 10 мг/день	Пациенты с поздними стадиями ясенноклеточного ПКР	821	1) 25 2) 5	1) 4,6 2) 4,4	1) 25 мес 2) 19,6 мес

* Нерандомизированное исследование.

в 1-й и 3-й группах соответственно. Выявили также наиболее частые побочные эффекты при применении ипилимумаба — это аутоиммунные поражения кожи и желудочно-кишечного тракта, которые встречались в 60% случаев [31, 32]. В другое клиническое исследование были включены 502 предварительно не лечившихся пациента с меланомой. Первая группа пациентов получала ипилимумаб с дакарбазином, другая — только дакарбазин (плацебо вместо ипилимумаба). Согласно полученным результатам, при комбинации этих препаратов общая выживаемость составила 11,2 мес против 9,1 мес при использовании только дакарбазина. Опубликованы также данные о пятилетней выживаемости, которая в группе дакарбазин + ипилимумаб оказалась равной 18,2 против 8,8% в группе с применением только дакарбазина [33, 34]. У 77,7% пациентов 1-й группы наблюдали побочные явления, связанные с аутоагрессией. Наиболее тяжелыми среди них оказались аутоиммунный гепатит (31,6%) и аутоиммунный энтероколит (4,9%), которые, однако, поддавались коррекции при применении иммуносупрессорных агентов. Иммунотаргетная терапия также часто сопровождалась такими нежелательными эффектами, как сыпь (25,6%), зуд (16,3%), диарея (14%), тошнота (7%) и слабость (9,3%), которые намного реже выявляли при применении только дакарбазина [33].

Эффективность применения ипилимумаба исследуют также в отношении различных типов рака легкого, простаты и почек. Проведены параллельные рандомизированные клинические испытания терапии ипилимумабом в комбинации с химиотерапией (паклитаксел/карбоплатин) для лечения поздних стадий немелкоклеточного и мелкоклеточного рака легкого [35, 36]. В обоих испытаниях показано увеличение общей выживаемости пациентов в группе с поздним приме-

нением иммунотаргетного препарата (после химиотерапии), однако данная разница оказалась статистически недостоверной ($p = 0,23$). При этом раннее применение ипилимумаба (в параллельном режиме с химиотерапией) не показывает никаких достоверных отличий от контроля [17]. В 2014 г. опубликовано исследование комбинированной иммуно- и радиотерапий при аденокарциноме простаты. Согласно полученным данным, использование ипилимумаба совместно с лучевой терапией приводило к повышению общей выживаемости до 11,2 мес против 10 мес в контрольной группе, не получавшей ипилимумаб [37].

Блокаторы PD-1. Ниволумаб — полностью человеческое моноклональное антитело, блокирующее рецепторы запрограммированной клеточной смерти PD-1, рекомендованное в качестве 2-й линии терапии пациентов с поздними стадиями меланомы, нечувствительной к действию других препаратов, прогрессирующим метастатическим немелкоклеточным раком легкого и почечноклеточным раком (табл. 3). Согласно данным клинического исследования, включившего 418 пациентов с BRAF-отрицательной меланомой, показатели общего ответа в группе, получавшей ниволумаб, составили 40 против 13,9% в группе дакарбазина. Общая однолетняя выживаемость составила 72,9% в группе ниволумаба и 42,1% в группе дакарбазина. Побочные эффекты тяжелой степени, связанные с приемом ниволумаба, отмечали редко. Чаще всего встречались слабость (19,9%), зуд (17%), тошнота (16,5%) [39]. Еще одно исследование, частичные результаты которого были опубликованы лишь в 2015 г., сравнивало эффективность ниволумаба и ипилимумаба, а также их комбинации [40]. Пациенты, принимавшие участие в данном исследовании, имели неоперабельную меланому III и IV стадии и ранее

не получали системного лечения. Испытуемые были разделены на 3 группы, 1-я из которых получала ниволумаб 3 мг/кг каждые 2 нед, 2-я — ниволумаб 1 мг/кг и ипилимумаб 3 мг/кг каждые 3 нед, 3-я — ипилимумаб 3 мг/кг каждые 3 нед. Время до прогрессирования заболевания (стабилизация процесса) было равно 6,9 мес в группе ниволумаба, 2,9 мес в группе ипилимумаба и 11,5 мес в группе с комбинацией двух препаратов. При ретроспективном анализе установлено, что, как и ожидалось, у пациентов с положительным PD-L1 опухолевым статусом время до прогрессирования заболевания при приеме ниволумаба и комбинации препаратов было более длительным, составив 14 мес. Эти данные позволили сделать вывод, что положительный PD-L1 статус новообразования служит показанием для назначения блокаторов PD-1. Очень высокими оказались также показатели общего ответа, составив 43,7, 57,6 и 19% для 1-й, 2-й и 3-й групп соответственно. К сожалению, до этих пор не были опубликованы данные об общей выживаемости, вероятно, являющейся более объективным показателем эффективности иммунотаргетной терапии [40].

Как оказалось, лиганды рецепторов PD-1 экспрессируют клетки самых разных новообразований, не только меланомные. В связи с этим были проведены сравнительные клинические испытания эффективности применения ниволумаба при почечноклеточном раке, меланоме, немелкоклеточном раке легкого, колоректальном раке и раке простаты [41]. Объективный ответ на проводимую терапию наблюдали лишь в группах пациентов с НМРЛ (ORR = 18%), меланомой (ORR = 28%) и почечноклеточным раком (ORR = 27%). В данной работе также подтверждена прямая зависимость между уровнем опухолевой экспрессии PD-L1 и эффективностью блокады рецепторов PD-1; 36% пациентов с PD-L1-положительными новообразованиями показали наличие объективного ответа, при этом пациенты с PD-L1-негативными опухолями не отвечали на лечение ($p = 0,006$). Рандомизированное исследование, благодаря которому ниволумаб был утвержден в качестве лечения ПЖР, включало 821 пациента. Этих больных поделили на группы ниволумаба ($n = 406$) и эверолимуса ($n = 397$). Согласно полученным данным, вне зависимости от предыдущей терапии применение ниволумаба показывало лучшие результаты общей выживаемости (25 против 19,6 мес) и общего ответа (25 против 5%) [42, 43]. Опубликованы также результаты первого нерандомизированного клинического исследования ниволумаба в отношении карциномы яичников. Уровень общего ответа среди всех пациентов был равен 15% с медианой общей выживаемости в 20 мес [44].

Еще одним препаратом, на который возлагают большие надежды в лечении устойчивых форм иммуночувствительных опухолей, стал пембролизумаб — высокоселективный блокатор PD-1. Его эффективность при лечении поздних стадий меланомы и метастатического НМРЛ показана в нерандомизированных клинических исследованиях [48, 49]. В первом исследовании 135 пациентов с меланомой разделили на 3 группы, каждая из которых получала соответственно 10 мг/кг препарата раз в 2 нед, 10 мг/кг раз в 3 нед и 2 мг/кг раз в 2 нед. Уровень общего ответа среди всех групп был равен 38%, при этом максимальная эффективность, равная 52%, отмечена в группе, получавшей самую высокую дозу препарата. Время до прогрессирования составило более 7 мес в расчете на все группы. Уровень ответа на препарат не зависел от того, получал ли ранее пациент лечение ипилимумабом. Эти данные также подтвердились и в другом исследовании, показав возможность применения пембролизумаба для лечения пациентов с не чувствительной к ипилимумабу формой меланомы [50, 51].

В 2015 г. пембролизумаб утвержден в качестве препарата для терапии немелкоклеточного рака легкого. У 38 пациентов с НМРЛ, вовлеченных в нерандомизированное испытание,

выявлен общий ответ на терапию на уровне 21%. Медиана общей выживаемости оказалась одинаковой как для плоскоклеточного, так и для других форм НМРЛ и была равна 9,9 мес [49].

Проблема отсутствия прогностических критериев отбора пациентов для назначения терапии иммунотаргетными препаратами. На сегодняшний день отсутствуют однозначно подтвержденные биомаркеры, определяющие уровень ответа на иммунотаргетную терапию. В частности, совершенно не выяснены прогностические критерии для назначения анти-CTLA-4 терапии. Гипотеза о том, что некоторые генетические маркеры, связанные с HLA (в частности, HLA-A2*0201), могут коррелировать с эффективностью терапии ипилимумабом, была опровергнута при ретроспективном анализе клинических исследований. Уровень общей выживаемости был примерно одинаков во всех случаях, независимо от генотипа [52].

Согласно последним исследованиям, в противоопухолевой активности блокаторов CTLA-4 участвуют не только CD4⁺ Т-лимфоциты, но и Treg-клетки, и, возможно, именно последние играют основную роль. В поддержку этой теории выступает тот факт, что клиническая эффективность терапии блокаторами CTLA-4 тесно связана с уровнем экспрессии FoxP3 (транскрипционный фактор Treg-клеток) и увеличением количества опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов (TIL-клетки) через 3 нед после начала лечения [53, 54]. Некоторые исследователи отмечают связь между абсолютным уровнем лимфоцитов в крови и выживаемостью [55], однако им противоречат данные о том, что почти у всех пациентов, принимавших ипилимумаб, наблюдают значительное увеличение количества лимфоцитов [56]. В 2014 г. описан первый возможный кандидат в качестве прогностического критерия терапии блокаторами CTLA-4. Им оказался генетический локус, кодирующий неоантигенные пептиды, который чаще представлен в опухолях с высоким уровнем ответа на иммунотаргетную терапию [57, 58]. Однако лишь этого критерия недостаточно, поскольку в теории изначально было ясно, что Т-клеточный ответ значительно усиливается лишь при наличии специфических опухолевых неоэпитопов, связанных с высокой генетической подвижностью некоторых новообразований.

В отличие от ситуации с ипилимумабом показания для назначения терапии блокаторами PD-1 кажутся более ясными. Гипотеза об уникальной роли иммунологической активности опухолевого микроокружения в эффективности применения иммунотаргетных препаратов подтверждается многими исследованиями [62]. Например, хорошо известно, что новообразования, экспрессирующие PD-L1, в большей степени отвечают на терапию блокаторами PD-1 (табл. 4). Было также показано, что инфильтрация опухолевой ткани CD8⁺ Т-лимфоцитами ассоциирована с высокой экспрессией молекул PD-1 и их лигандов. Наличие такой инфильтрации совместно с высоким уровнем экспрессии молекул PD-L1 может служить одним из прогностических критериев эффективности терапии ниволумабом или пембролизумабом [61, 63]. Однако уровень экспрессии лигандов PD-1 непостоянен и может меняться в ответ на различные внешние стимулы. Кроме того, опухолевая ткань, как известно, гетерогенна, и ее небольшая часть, взятая для анализа, не способна представить картину всего новообразования. Наличие гетерогенности также говорит о том, что различные метастазы одной и той же опухоли имеют неодинаковую степень экспрессии молекул PD-L1, что подтверждено на примере почечноклеточного рака [64]. Установлено, что пациенты с изначально отрицательным PD-L1-фенотипом опухоли тоже отвечают на терапию препаратами, блокирующими PD-1 [39, 59]. Ни одна гипотеза из существующих не способна объединить и объяснить эти факты. Современная медицинская наука еще не разработала однозначных прогностических критериев для

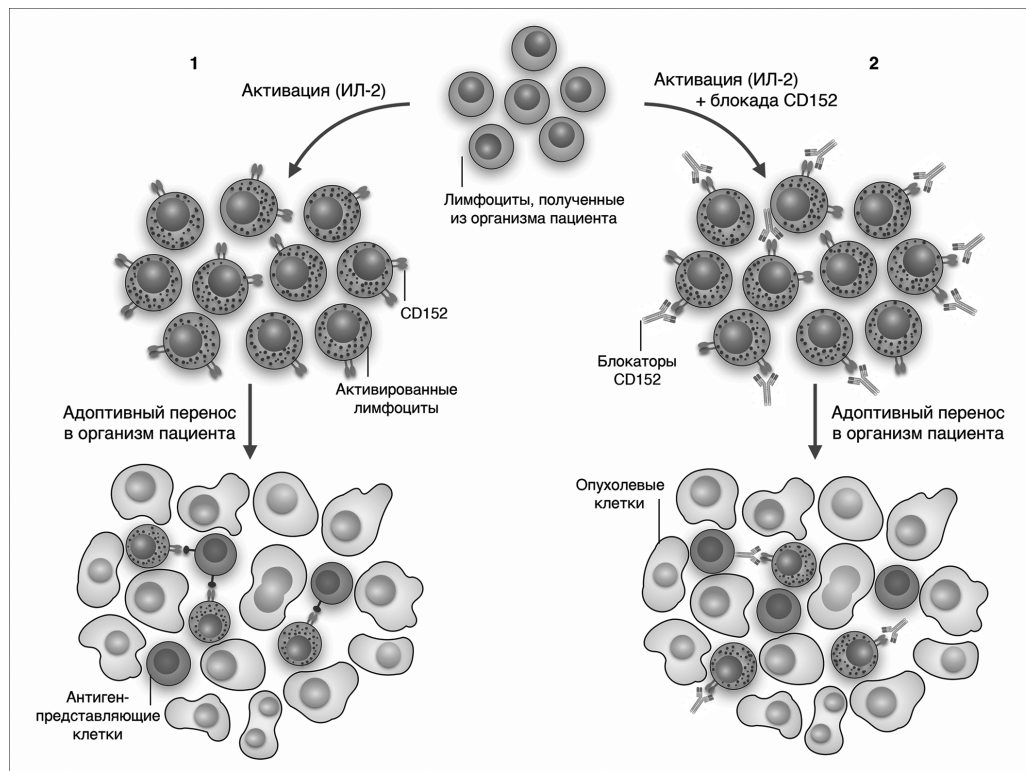


Рис. 1. Комбинированная активация иммунных клеток *ex vivo*.

1 — лимфоциты, полученные из мононуклеарных клеток периферической крови, активируются *in vitro* с помощью ИЛ-2. Однако при такой активации наблюдается значительное повышение экспрессии молекул CD152, способных непосредственно в организме взаимодействовать с CD80/86 антиген-представляющих клеток (АПК). Это приводит к торможению активности лимфоцитов в условиях *in vivo*; 2 — комбинированное воздействие на иммунные клетки с помощью ИЛ-2 и блокаторов CD152 (например, ипилиумаба) способно снизить эффект торможения активности, поскольку препятствует взаимодействию лимфоцитов с супрессорными АПК.

назначения иммунотаргетных препаратов. Очень важно выявить интегральные показатели, которые смогли бы связать воедино огромную разрозненную массу данных как об опухолевой ткани, так и о собственной иммунной системе пациента. Очевидно, что это возможно лишь при индивидуальном подходе к каждому пациенту, поскольку все ранее известные методы прогноза, разработанные для большой популяции, при иммунотаргетной терапии неэффективны.

Комбинация адоптивной клеточной терапии с блокадой иммунологических контрольных точек. Известно, что методы временной иммуносупрессии могут резко повысить

эффективность адоптивной клеточной терапии. Особенно хорошо это явление изучено при лечении меланомы на примере переноса ТНЛ-клеток в организм пациентов с применением кратковременной лимфодеплеции [65, 66]. Показано, что процедура лимфодеплеции в данном случае способствует элиминации иммуносупрессорных клеток, таких как Трег-клетки и супрессорные клетки миелоидного ряда (MDSC), а также увеличивает уровни ИЛ-7 и ИЛ-15 в крови, тем самым усиливая активность адоптивно инфузировавшихся ТНЛ-клеток [67]. Однако, несмотря на явные преимущества, использование метода лимфодеплеции для повышения эффективности адоптивной иммунотерапии несет в себе и отрицательные стороны, связанные с тяжелыми, жизнеугрожающими побочными явлениями. Кроме того, абсолютно отсутствуют клинические критерии определения целесообразности применения данной процедуры у конкретного пациента [66]. В связи с этим на сегодняшний день имеется острая необходимость в разработке линий терапии, сочетающих в себе все преимущества прямого усиления противоопухолевого иммунного ответа и одновременного снижения влияния иммуносупрессирующих факторов организма при минимальном риске развития жизнеугрожающих побочных явлений. Одной из таких стратегий терапии может стать комбинация адоптивного клеточного переноса и использования ингибиторов иммунных контрольных точек. Поскольку эти методы лечения воздействуют на разные звенья функционирования иммунной системы, их комбинированное применение должно приводить к синергическому эффекту.

Известно, что для экспрессии CTLA-4 (CD152) необходима активация лимфоцита как посредством прямых лиганд-

Таблица 4

Корреляция между опухолевой экспрессией PD-L1 и клинически выраженным ответом на терапию

Автор, год	Препарат	Количество PD-L1 ⁺ -пациентов, N	Общий ответ в PD-L1 ⁺ -группе, %	Общий ответ в PD-L1 ⁻ группе, %
Robert и со-авт., 2015 [39]	Ниволумаб	418	53	33
Grosso и со-авт., 2013 [59]	Ниволумаб	38	44	17
Weber и со-авт., 2013 [60]	Ниволумаб	44	67	19
Tumeh и со-авт., 2014 [61]	Пембролизумаб	38	45	—

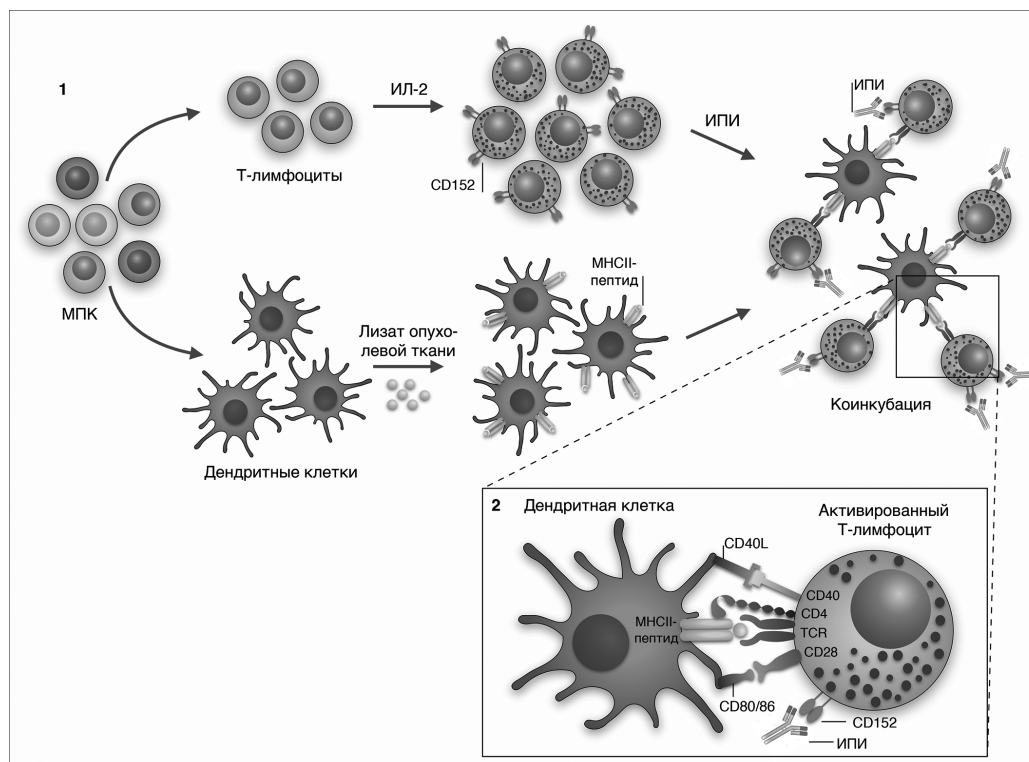


Рис. 2. Активация Т-лимфоцитов *in vitro* с использованием дендритных клеток.

1 — из мононуклеарных лимфоцитов периферической крови (МПК) получают культуры Т-лимфоцитов и дендритных клеток (ДК); 2 — при коинкубации полученных культур в присутствии ипилимумаба (ИПИ) происходит взаимодействие Т-клеточного рецептора (TCR) и молекулы CD4 активированного Т-лимфоцита с комплексом МНСII — пептид ДК. Костимулирующие сигналы передаются посредством связывания рецептора CD28 с молекулами CD80/86, при этом не наблюдают торможения сигнала, поскольку CD152 заблокированы ИПИ.

рецепторных взаимодействий с другими иммунными клетками, так и через цитокиновую стимуляцию. Количество таких активированных лимфоцитов, экспрессирующих на своей поверхности CD152 и циркулирующих в системном кровотоке, достаточно низкое и обычно составляет меньше 1% общего пула [68]. При этом согласно фармакокинетическим показателям блокаторов иммунных контрольных точек (в частности, ипилимумаба) эти препараты обладают довольно малыми объемами распределения, оставаясь в основном в пределах кровеносного русла и лишь в незначительной степени диффундируя в интерстициальную жидкость [69]. В связи с этим возникают некоторые вопросы, связанные с эффективностью комбинированной *in vivo* терапии, поскольку большинство адоптивно инфузировавшихся клеток, будучи гиперактивными и экспрессируя большое количество хемокиновых рецепторов, достаточно быстро мигрируют в ткани. Действительно, согласно результатам исследований, при комбинированной *in vivo* иммунотерапии не наблюдают значительного потенцирования цитотоксического эффекта адоптивно перенесенных иммунных клеток. Блокада CTLA-4 способствует увеличению опухолевой инфильтрации только эндогенными популяциями лимфоцитов, и эффективность возрастает лишь вследствие феномена суммации [70]. К тому же применение ингибиторов иммунных контрольных точек ассоциировано с достаточно тяжелыми побочными явлениями, а одновременная инфузия адоптивных иммунных клеток способна усиливать эти негативные эффекты. Именно поэтому на данном этапе более целесообразной представляется возможность *ex vivo* комбинированного воздействия на лимфоциты с целью нивелирования ингибирующих эффектов, возникающих при введении непосредственно в организм (рис. 1).

Достаточно перспективным представляется еще один способ комбинированной *in vitro* активации лимфоцитов, опосредованный взаимодействием с дендритными клетками (ДК). Широко известно, что ДК служат одними из наиболее эффективных антиген-презентирующих клеток. При определенных условиях эти клетки способны представлять Т-лимфоцитам опухолевые неоантигены, специфически рекрутируя их против определенного новообразования. Наряду с Т-лимфоцитами существуют также хорошо описанные методики выделения ДК из мононуклеарных клеток периферической крови [71]. Полученные таким образом клетки можно коинкубировать с лимфоцитами, значительно повышая их противоопухолевый потенциал. Однако, как известно из более ранних работ, активированные данным способом иммунные клетки показывают относительно низкую эффективность при введении в организм [72, 73]. Одним из объяснений возникающего феномена может снова оказаться повышенная экспрессия CD152. Как уже сказано, взаимодействие этих молекул с CD80/86 способно тормозить активность лимфоцитов. При описанной ранее методике такое взаимодействие может возникать не только после введения в организм, но и во время коинкубации. Именно поэтому одновременная блокада CD152 уже во время коинкубации стала одной из новых и перспективных способов повышения и поддержания активности адоптивных иммунных клеток (рис. 2).

Заключение

Новейшие достижения иммунотерапии значительно расширили спектр лечебных мероприятий, проводимых для лечения пациентов со злокачественными новообразованиями. Методы адоптивного клеточного переноса, будучи класси-

ческими примерами иммунотерапии, оказались эффективны при лечении множества диссеминированных опухолевых процессов. Иммунотаргетные препараты из группы ингибиторов иммунологических контрольных точек также показали значительную эффективность при проведении крупных рандомизированных клинических исследований. Однако, несмотря на несомненные успехи, все еще остаются нерешенными определенные проблемы, связанные с иммунотерапевтической интервенцией. Например, не все пациенты отвечают на терапию ингибиторами иммунологических контрольных точек в равной степени. В связи с этим на сегодняшний день существует необходимость разработки прогностических критериев отбора пациентов для назначения лечения. Выявление и оценка потенциальных иммунологических биомаркеров сможет позволить получить важную прогностическую информацию и значительно облегчить принятие решения в клинической практике. В качестве таких биомаркеров предложены различные характеристики опухоли, однако выяснилось, что ни одна из них не может выполнять отведенную роль самостоятельно. Лишь если охарактеризовать опухоли по иммунной инфильтрации, хемокиновому профилю, генотипической подвижности и степени экспрессии PD-L1, а затем интегрировать эти показатели, вероятно, появится возможность оценки благоприятного эффекта от лечения. С целью повышения эффективности проводимой терапии в настоящее время все чаще предлагают комбинации различных средств. Одно из таких направлений — совместное применение ингибиторов иммунологических контрольных точек и адоптивной клеточной терапии. Способы комбинации различных методов лечения позволяют не только повысить общий ответ и выживаемость пациентов, но и увеличить количество чувствительных к терапии опухолевых заболеваний.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

4. Варганян А.А., Оборотова М.В. Основные детерминанты стволовой клетки меланомы. *Российский биотерапевтический журнал*. 2015; 14(2): 7—16.

REFERENCES

1. DeSantis C.E., Lin C.C., Mariotto A.B., Siegel R.L., Stein K.D., Kramer J.L. et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2014. *CA Cancer J. Clin.* 2014; 64(4): 252—71.
2. Naylor E.C., Desani J.K., Chung P.K. Targeted therapy and immunotherapy for lung cancer. *Surg. Oncol. Clin. N. Am.* 2016; 25(3): 601—9.
3. Eaves C.J. Cancer stem cells: Here, there, everywhere? *Nature*. 2008; 456(7222): 581—2.
4. Vartanyan A.A., Oborotova M.V. The main determinants of melanoma stem cell. *Rossiyskiy bioterapevticheskiy zhurnal*. 2015; 14(2): 7—16. (in Russian)
5. Fulwka L., Donizy P., Halon A. Cancer stem cells—the current status of an old concept: literature review and clinical approaches. *Biol. Res.* 2014; 47: 66.
6. Menzies A.M., Long G.V. Recent advances in melanoma systemic therapy. BRAF inhibitors, CTLA4 antibodies and beyond. *Eur. J. Cancer*. 2013; 49(15): 3229—41.
7. Topalian S.L., Drake C.G., Pardoll D.M. Targeting the PD-1/B7-1 (PD-L1) pathway to activate anti-tumor immunity. *Curr. Opin. Immunol.* 2012; 24(2): 207—12.
8. Ribas A. Tumor immunotherapy directed at PD-1. *N. Engl. J. Med.* 2012; 366(26): 2517—9.
9. Abdullah L.N., Chow E.K. Mechanisms of chemoresistance in cancer stem cells. *Clin. Transl. Med.* 2013; 2(1): 3.
10. Rosenberg S.A., Lotze M.T., Muul L.M., Leitman S., Chang A.E., Ettinghausen S.E. 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; 313(23): 1485—92.
11. Sinkovics J.G., Kiselevsky M.V. (eds.) *Atlas Effectors of Anti-Tumor Immunity*. Springer; 2008.
12. Pillet A.H., Bugault F., Thuze J., Chakrabarti L.A., Rose T. A programmed switch from IL-15- to IL-2-dependent activation in human NK cells. *J. Immunol.* 2009; 182(10): 6267—77.
13. Han K.P., Zhu X., Liu B., Jeng E., Kong L., Yovandich J.L. et al. IL-15: IL-15 receptor alpha superagonist complex: high-level co-expression in recombinant mammalian cells, purification and characterization. *Cytokine*. 2011; 56(3): 804—10.
14. Cao J.P., Jiang Z.M., Zhang X.C., Lin D., Chen W., Sun Y.H. et al. The proliferation, phenotype change and anti-tumor activity of cytokine induced killer cells. *Xi Bao Yu Fen Zi Mian Yi Xue Za Zhi*. 2005; 21(5): 583—6.
15. Thomas L.D., Shah H., Bankhurst A.D., Whalen M.M. Effects of interleukins 2 and 12 on the levels of granzyme B and perforin and their mRNAs in tributyltin-exposed human natural killer cells. *Arch. Toxicol.* 2005; 79(12): 711—20.
16. Kimura H., Yamaguchi Y. A phase III randomized study of interleukin-2 lymphokine-activated killer cell immunotherapy combined with chemotherapy or radiotherapy after curative or noncurative resection of primary lung carcinoma. *Cancer*. 1997; 80(1): 42—9.
17. Sangiolo D. Cytokine induced killer cells as promising immunotherapy for solid tumors. *J. Cancer*. 2011; 2: 363—8.
18. Weng D.S., Zhou J., Zhou Q.M., Zhao M., Wang Q.J., Huang L.X. et al. Minimally invasive treatment combined with cytokine-induced killer cells therapy lower the short-term recurrence rates of hepatocellular carcinomas. *J. Immunother.* 2008; 31(1): 63—71.
19. Schmeel F.C., Schmeel L.C., Gast S.M., Schmidt-Wolf I.G. Adoptive immunotherapy strategies with cytokine-induced killer (CIK) cells in the treatment of hematological malignancies. *Int. J. Mol. Sci.* 2014; 15(8): 14632—48.
20. 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. *Clin. Cancer Res.* 2011; 17(13): 4550—7.
21. Jiang J., Wu C., Lu B. Cytokine-induced killer cells promote antitumor immunity. *J. Transl. Med.* 2013; 11: 83.
22. Newick K., Moon E., Albelda S.M. Chimeric antigen receptor T-cell therapy for solid tumors. *Mol. Ther. Oncolytics*. 2016; 3: 16006.
23. Porter D.L., Levine B.L., Kalos M., Bagg A., June C.H. Chimeric antigen receptor-modified T cells in chronic lymphoid leukemia. *N. Engl. J. Med.* 2011; 365(8): 725—33.
24. Kochenderfer J.N., Wilson W.H., Janik J.E., Dudley M.E., Stetler-Stevenson M., Feldman S.A. et al. Eradication of B-lineage cells and regression of lymphoma in a patient treated with autologous T cells genetically engineered to recognize CD19. *Blood*. 2010; 116(20): 4099—102.
25. Pule M.A., Savoldo B., Myers G.D., Rossig C., Russell H.V., Dotti G., et al. Virus-specific T cells engineered to coexpress tumor-specific receptors: persistence and antitumor activity in individuals with neuroblastoma. *Natuew Med.* 2008; 14(11): 1264—70.
26. Wang Z., Zhang Y., Liu Y., Wang L., Zhao L., Yang T. et al. Association of myeloid-derived suppressor cells and efficacy of cytokine-induced killer cell immunotherapy in metastatic renal cell carcinoma patients. *J Immunother.* 2014; 37(1): 43—50.
27. Besser M.J., Shapira-Frommer R., Itzhaki O., Treves A.J., Zippel D.B., Levy D. et al. Adoptive transfer of tumor-infiltrating lymphocytes in patients with metastatic melanoma: intent-to-treat analysis and efficacy after failure to prior immunotherapies. *Clin. Cancer Res.* 2013; 19(17): 4792—800.
28. Bollard C.M., Gottschalk S., Torrano V., Diouf O., Ku S., Hazrat Y. et al. Sustained complete responses in patients with lymphoma receiving autologous cytotoxic T lymphocytes targeting Epstein-Barr virus latent membrane proteins. *J. Clin. Oncol.* 2014; 32(8): 798—808.
29. Maude S.L., Frey N., Shaw P.A., Aplenc R., Barrett D.M., Bunin N.J. et al. Chimeric antigen receptor T cells for sustained remissions in leukemia. *N. Engl. J. Med.* 2014; 371(16): 1507—17.
30. Kimura H., Matsui Y., Ishikawa A., Nakajima T., Yoshino M., Sakairi Y. Randomized controlled phase III trial of adjuvant chemo-immunotherapy with activated killer T cells and dendritic cells in patients with resected primary lung cancer. *Cancer Immunol. Immunother.* 2015; 64(1): 51—9.
31. 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. *N. Engl. J. Med.* 2010; 363(8): 711—23.
32. Lyseng-Williamson K.A. Ipilimumab: a guide to its use in advanced melanoma in the EU. *Drugs Ther. Perspect.* 2014; 30(4): 124—9.
33. Robert C., Thomas L., Bondarenko I., O'Day S., Weber J., Garbe C. et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N. Engl. J. Med.* 2011; 364(26): 2517—26.
34. Maio M., Grob J.J., Aamdal S., Bondarenko I., Robert C., Thomas L. et al. Five-year survival rates for treatment-naïve patients with advanced melanoma who received ipilimumab plus dacarbazine in a phase III trial. *J. Clin. Oncol.* 2015; 33(10): 1191—6.
35. Lynch T.J., Bondarenko I., Luft A., Serwatowski P., Barlesi F., Chacko R. et al. Ipilimumab in combination with paclitaxel and carboplatin as first-line treatment in stage IIIB/IV non-small-cell lung cancer: results from a randomized, double-blind, multicenter phase II study. *J. Clin. Oncol.* 2012; 30(17): 2046—54.
36. Reck M., Bondarenko I., Luft A., Serwatowski P., Barlesi F., Chacko R. et al. Ipilimumab in combination with paclitaxel and carboplatin as first-line therapy in extensive-disease-small-cell lung cancer: results from a randomized, double-blind, multicenter phase 2 trial. *Ann. Oncol.* 2013; 24(1): 75—83.
37. Kwon E.D., Drake C.G., Scher H.I., Fizzazi K., Bossi A., van den Eertwegh A.J. et al. Ipilimumab versus placebo after radiotherapy in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer that had progressed after docetaxel chemotherapy (CA184-043): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2014; 15(7): 700—12.
38. Wolchok J.D., Neyns B., Linette G., Negrier S., Lutzky J., Thomas L. et al. Ipilimumab monotherapy in patients with pretreated advanced melanoma: a randomised, double-blind, multicentre, phase 2, dose-ranging study. *Lancet Oncol.* 2010; 11(2): 155—64.
39. Robert C., Long G.V., Brady B., Dutriaux C., Maio M., Mortier L. et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N. Engl. J. Med.* 2015; 372(4): 320—30.
40. Larkin J., Chiarion-Sileni V., Gonzalez R., Grob J.J., Lance Cowey C., Lao C.D. et al. Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma. *N. Engl. J. Med.* 2015; 373(1): 23—34.
41. Hodi F.S., 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. *N. Engl. J. Med.* 2012; 366(26): 2443—54.
42. Motzer R.J., Escudier B., McDermott D.F., George S., Hammers H.J., Srinivas S. et al. Nivolumab versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma. *N. Engl. J. Med.* 2015; 373(19): 1803—13.
43. Orntstein M.C., Rini B.I. The safety and efficacy of nivolumab for the treatment of advanced renal cell carcinoma. *Expert Rev. Anticancer Ther.* 2016; @
44. Hamanishi J., Mandai M., Konishi I. Immune checkpoint inhibition in ovarian cancer. *Int. Immunol.* 2016; @
45. Yamazaki N., Tahara H., Uhara H., Moroi Y., Kiyohara Y. Phase 2 study of nivolumab (Anti-PD-1; ONO-4538/BMS-936558) in patients with advanced melanoma. *Eur. J. Cancer.* 2013; 49: 868.
46. Kiyohara Y., Tahara H., Uhara H., Moroi Y., Yamazaki N. Long-term survival of patients with advanced melanoma in phase 2 study of nivolumab (Anti-PD-1; ONO-4538/BMS-936558). *Ann. Oncol.* 2014; 25(4): 379—80.
47. Weber J.S., D'Angelo S.P., Minor D., Hodi F.S., Gutzmer R., Neyns B. et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate 037): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2015; 16(4): 375—84.
48. Hamid O., Robert C., Daud A., Hodi F.S., Hwu W.J., Kefford R. et al. Safety and tumor responses with lambrolizumab (anti-PD-1) in melanoma. *N. Engl. J. Med.* 2013; 369(2): 134—44.
49. PD-1 inhibitors raise survival in NSCLC. *Cancer Discov.* 2014; 4(1): 6.
50. Robert C., Ribas A., Wolchok J.D., Hodi F.S., Hamid O., Kefford R. et al. Anti-programmed-death-receptor-1 treatment with pembrolizumab in ipilimumab-refractory advanced melanoma: a randomised dose-comparison cohort of a phase 1 trial. *Lancet.* 2014; 384(9948): 1109—17.
51. Ribas A., Puzanov I., Dummer R., Schadendorf D., Hamid O., Robert C. et al. Pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for ipilimumab-refractory melanoma (KEYNOTE-002): a randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2015; 16(8): 908—18.
52. Wolchok J.D., Weber J.S., Hamid O., Lebb C., Maio M., Schadendorf D. et al. Ipilimumab efficacy and safety in patients with advanced melanoma: a retrospective analysis of HLA subtype from four trials. *Cancer Immun.* 2010; 10: 9.
53. Peggs K.S., Quezada S.A., Chambers C.A., Korman A.J., Allison J.P. Blockade of CTLA-4 on both effector and regulatory T cell compartments contributes to the antitumor activity of anti-CTLA-4 antibodies. *J. Exp. Med.* 2009; 206(8): 1717—25.
54. Hamid O., Schmidt H., Nissan A., Ridolfi L., Aamdal S., Hansson J. et al. A prospective phase II trial exploring the association between tumor microenvironment biomarkers and clinical activity of ipilimumab in advanced melanoma. *J. Transl. Med.* 2011; 9: 204.
55. Ku G.Y., Yuan J., Page D.B., Schroeder S.E., Panageas K.S., Carvajal R.D. et al. Single-institution experience with ipilimumab in advanced melanoma patients in the compassionate use setting: lymphocyte count after 2 doses correlates with survival. *Cancer.* 2010; 116(7): 1767—75.
56. Postow M.A., Chasalow S.D., Yuan J., Kuk D., Panageas K.S., Cheng M. et al. Pharmacodynamic effect of ipilimumab on absolute lymphocyte count (ALC) and association with overall survival in patients with advanced melanoma. *J. Clin. Oncol.* 2013; 31: 9052.
57. 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. *N. Engl. J. Med.* 2014; 371(23): 2189—99.
58. Van Allen E.M., Miao D., Schilling B., Shukla S.A., Blank C., Zimmerman L. et al. Genomic correlates of response to CTLA-4 blockade in metastatic melanoma. *Science.* 2015; 350(6257): 207—11.
59. Grosso J., Horak C.E., Inzunza D., Cardona D.M., Simon J.S., Gupta A.K. et al. Association of tumor PD-L1 expression and immune biomarkers with clinical activity in patients (pts) with advanced solid tumors treated with nivolumab (anti-PD-1; BMS-936558; ONO-4538). *J. Clin. Oncol.* 2013; 31: 3016.
60. Weber J.S., Kudchadkar R.R., Yu B., Gallenstein D., Horak C.E., Inzunza H.D. et al. Safety, efficacy, and biomarkers of nivolumab with vaccine in ipilimumab-refractory or -naïve melanoma. *J. Clin. Oncol.* 2013; 31(34): 4311—8.
61. Tumeq P.C., Harview C.L., Yearley J.H., Shintaku I.P., Taylor E.J., Robert L. et al. PD-1 blockade induces responses by inhibiting adaptive immune resistance. *Nature.* 2014; 515(7528): 568—71.
62. Brahmer J.R., Drake C.G., Wollner I., Powderly J.D., Picus J., Sharfman W.H. et al. Phase I study of single-agent anti-programmed death-1 (MDX-1106) in refractory solid tumors: safety, clinical activity, pharmacodynamics, and immunologic correlates. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28(19): 3167—75.
63. Sznol M., Chen L. Antagonist antibodies to PD-1 and B7-H1 (PD-L1) in the treatment of advanced human cancer. *Clin. Cancer Res.* 2013; 19(5): 1021—34.
64. Callea M., Genega E.M., Gupta M., Fay A.P., Song J., Carvo I. et al. PD-L1 expression in primary clear cell renal cell carcinomas (ccRCCs) and their metastases. *J. Clin. Oncol.* 2014; 32: 467.
65. Hinrichs C.S., Rosenberg S.A. Exploiting the curative potential of adoptive T-cell therapy for cancer. *Immunol Rev.* 2014; 257(1): 56—71.
66. Yee C. Adoptive T-cell therapy for cancer: boutique therapy or treatment modality? *Clin Cancer Res.* 2013; 19(17): 4550—2.
67. Gattinoni L., Finkelstein S.E., Klebanoff C.A., Antony P.A., Palmer D.C., Spiess P.J. et al. Removal of homeostatic cytokine sinks by lymphodepletion enhances the efficacy of adoptively transferred tumor-specific CD8 + T cells. *J. Exp. Med.* 2005; 202(7): 907—12.
68. Wang X-B, Zheng C-Y, Giscombe R., Lefvert A.K. Regulation of surface and intracellular expression of CTLA-4 on human peripheral T cells. *Scand. J. Immunol.* 2001; 54: 453—8.
69. Fellner C. Ipilimumab (yeroy) prolongs survival in advanced melanoma: serious side effects and a hefty price tag may limit its use. *Pharmacy and Therap.* 2012; 37(9): 503—30.
70. Mahvi D.A., Meyers J.V., Tatar A.J., Contreras A., Suresh M., Leverson G.E. et al. Ctl4 blockade plus adoptive T-cell transfer promotes optimal melanoma immunity in mice. *J. Immunother.* 2015; 38(2): 54—61.
71. Nair S., Archer G.E., Tedder T.F. Isolation and generation of human dendritic cells. *Current protocols in immunology.* 2012; 0 7: Unit7.32. doi:10.1002/0471142735.im0732s99.
72. Goto S., Kaneko T., Miyamoto Y., Eriguchi M., Kato A., et al. Combined immunocell therapy using activated lymphocytes and monocyte-derived dendritic cells for malignant melanoma. *Anticancer Res.* 2005; 25: 3741—5.
73. Katano M., Morisaki T., Koga K., Nakamura M., Onishi H., Matsu-moto K. et al. Combination therapy with tumor cell-pulsed dendritic cells and activated lymphocytes for patients with disseminated carcinomas. *Anticancer Res.* 2005; 25: 3771—6.