

ОНКОЛОГИЯ ONCOLOGY

ИММУНОТЕРАПИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ, ОСНОВАННАЯ НА ИНГИБИРОВАНИИ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ МЕМБРАННОГО БЕЛКА PD-1 И ЕГО ЛИГАНДОВ

Четверяков А.В.,
Цепелев В.Л.

ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России (672000, г. Чита, ул. Горького, 39а, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Четверяков Андрей Валерьевич,
e-mail: yasnogorsk94@gmail.com

РЕЗЮМЕ

Открытие рецептора PD-1 японским учёным Тасуку Хондзё и белка CTLA-4 американским иммунологом Джеймсом Эллисоном стало началом изучения новых регуляторных механизмов активации иммунного ответа. Был введён термин «иммунные контрольные точки», обозначающий систему ингибиторных механизмов, к которым относятся вышеуказанные белки. В обзоре представлены сведения литературы о молекулярной характеристике мембранного белка PD-1 (рецептор запрограммированной клеточной гибели 1) и его значении в регуляции иммунитета. Рассмотрены механизмы использования PD-1 опухолевыми клетками для ускользания от иммунного ответа. Открытие иммунных контрольных точек позволило разработать новый вид терапевтического лечения злокачественных новообразований. В обзоре представлены результаты клинических исследований препаратов, блокирующих взаимодействие мембранного белка PD-1 с его лигандами при различных злокачественных опухолях. К таким препаратам относятся ниволумаб, пембролизумаб, авелумаб. Исследования эффективности применения этих препаратов у пациентов с различными локализациями рака проводились в рамках программ CheckMate, KEYNOTE и JAVELIN Solid Tumor. Некоторые исследования продолжаются. В обзоре представлены и проанализированы результаты изучения клинической эффективности применения препаратов у больных с меланомой, раком лёгкого, почечно-клеточным раком, колоректальным раком, классической лимфомой Ходжкина, карциномой Меркеля и раком желудка. Отмечены как положительные, так и неубедительные результаты в лечении пациентов. Эти данные позволили выявить перспективные направления применения препаратов при определённых локализациях злокачественного процесса, а также определить дозу и время применения препарата для получения объективного положительного ответа на лечение.

Ключевые слова: иммунитет, иммунотерапия опухолей, PD-1, иммунные контрольные точки

Для цитирования: Четверяков А.В., Цепелев В.Л. Иммунотерапия злокачественных опухолей, основанная на ингибировании взаимодействия мембранного белка PD-1 и его лигандов. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(4): 146-159. doi: 10.29413/ABS.2021-6.4.13

Статья поступила: 14.05.2021

Статья принята: 05.08.2021

Статья опубликована: 12.10.2021

IMMUNOTHERAPY OF CANCER TUMORS WITH INHIBITION OF PD-1 MEMBRANE PROTEIN AND ITS LIGANDS INTERACTION

**Chetveryakov A.V.,
Tsepelev V.L.**

Chita State Medical Academy
(Gorkogo str. 39A, Chita 672000,
Russian Federation)

Corresponding author:
Andrey V. Chetveryakov,
e-mail: yasnogorsk94@gmail.com

ABSTRACT

The identification of the PD-1 receptor by Tasuku Honjo and CTLA-4 by James Allison marked the beginning of the study of new regulatory pathways activating the immune response. The term "immune checkpoints" was introduced to denote the system of inhibitory mechanisms that include these proteins. The review presents the literature data on the molecular characteristics of the membrane protein PD-1 (programmed cell death 1 receptor) and its role in the regulation of immunity. We consider the PD-1 pathways used of by tumor cells to escape the immune response. The discovery of immune checkpoints made it possible to develop a new type of targeting therapy for cancer. The review presents the results of clinical trials of drugs that block the interaction between the PD-1 and its ligands in various types of cancer. These drugs include nivolumab, pembrolizumab, and avelumab. Studies of these drugs efficacy in patients with various types of cancer localization were conducted within the CheckMate, KEYNOTE and JAVELIN Solid Tumor programs, with some research being in progress. We analyze the results of studying the clinical efficacy of the drugs in patients with melanoma, lung cancer, renal cell cancer, colorectal cancer, classical Hodgkin's lymphoma, Merkel carcinoma and stomach cancer. Both positive and inconclusive results in the treatment of patients are noted. These data made it possible to identify promising directions for the use of the drugs in certain localizations of the malignant process, as well as to determine the dose and time of their use to obtain an objective positive response to treatment.

Key words: immunity, tumor immunotherapy, PD-1, immune control points

For citation: Chetveryakov A.V., Tsepelev V.L. Immunotherapy of cancer tumors with inhibition of PD-1 membrane protein and its ligands interaction. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(4): 146-159. doi: 10.29413/ABS.2021-6.4.13

Received: 25.05.2021
Accepted: 05.08.2021
Published: 12.10.2021

ИСТОРИЯ ОТКРЫТИЯ, БИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И РОЛЬ В ИММУНИТЕТЕ БЕЛКА PD-1

Иммунотерапия злокачественных опухолей находится в состоянии активного изучения и накопления знаний. Данный вид лечения демонстрирует положительные результаты при различных локализациях опухолевого процесса.

В организме существуют механизмы, которые регулируют активацию иммунных процессов и предотвращают повреждение собственных клеток и тканей активированными иммунными клетками. Эти механизмы принято называть иммунологическими контрольными точками (immune check points, ИКТ). Рецептор PD-1 является такой иммунологической контрольной точкой.

В 1992 г. японский иммунолог Тасуку Хондзэ обнаружил на поверхности Т-лимфоцитов мембранный белок PD-1. Функции регулирования иммунного ответа белком PD-1 были изучены в 1999 г. японским учёным Н. Nishimura et al. в исследованиях *in vivo* на нокаутных мышцах [1]. В 2018 г. Тасуку Хондзэ был удостоен Нобелевской премии за вклад в иммунотерапию злокачественных образований, так же как и его американский коллега, Джеймс Эллисон, который в 1995 г. обнаружил клеточный рецептор CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4), который участвует в регуляции иммунитета.

Белок запрограммированной гибели клеток или programmed cell death-1 (PD-1 или CD279) является мембранным рецептором, принадлежащим к семейству рецепторов B7:CD28, которое характеризуется наличием ингибирующей ИТМ-последовательности в составе внутриклеточного домена [2]. При инициации иммунного ответа на поверхности Т- и В-клеток отмечается экспрессия рецептора PD-1. Рецептор PD-1 экспрессируется на В-клетках, моноцитах, естественных киллерах (NKs), дендритных клетках (DCs) и активированных CD4+ и CD8+ Т-лимфоцитах. Экспрессия PD-1 на Т-клетках может быть индуцирована как TCR-опосредованной активацией, то есть антиген-специфически, так и неспецифически – посредством цитокинов IL-2, IL-7, IL-15 и IL-21 [3]. Мембранный белок PD-1 состоит из 268 аминокислот. Структура PD-1 представлена тремя доменами: внеклеточным иммуноглобулиноподобным доменом V-типа (extracellular), трансмембранным (helical) и внутриклеточным (cytoplasmic). Для реализации своей роли, а именно регулирования Т-клеточного ответа путём угнетения эффекторных функций (цитотоксичность, секреция цитокинов) и пролиферации Т-клеток, рецептор PD-1 взаимодействует с лигандами PD-L1 (Programmed cell death ligand 1, B7-H1, CD274) и PD-L2 (Programmed cell death ligand 2, B7-DC, CD273) [4, 5, 6]. PD-L1 экспрессируется на поверхности лимфоцитов, макрофагов и дендритных клеток. Экспрессия PD-L2 ограничена лишь макрофагами и дендритными клетками [5].

Экспрессия PD-1 и взаимодействие этого рецептора с лигандами PD-L1 и PD-L2 обусловлена активацией

Т-клеток. Этот процесс служит триггером и запускает апоптоз CD8+ цитотоксических Т-лимфоцитов [7, 8, 9]. Иницирование апоптоза осуществляется через тирозин-фосфатазу SHP 1 и 2 (Scr homology region 2 domain-containing phosphatase). Последняя ингибирует сигнальный путь PI3K (Phosphoinositide 3-kinases)/Akt, а также угнетает передачу сигналов Т-клеточного рецептора [10].

Кроме сигнального пути PI3K, существует связь между митоген-активированной протеинкиназой (mitogen-activated protein kinase, MAPK) и PD-1, PD-L1. Сигнальный путь MAPK является системой преобразования внеклеточных сигналов во внутриклеточные ответы и регулирует пролиферацию, дифференцировку и гибель клеток. Включает в себя сигнальные пути ERK (extracellular signal-regulated kinase), ERK-5 (extracellular signal-regulated kinase 5), JNK (c-Jun N-terminal kinase) и p-P38 (mitogen-activated protein kinases) [11]. В исследованиях T.S. Stutvoet et al. показано, что ингибирование MAPK-пути препятствует экспрессии эпидермального фактора роста (Epidermal Growth Factor, EGF) и IFN-гамма-индуцированной мРНК гена CD274, а также самого белка PD-L1 [12]. Кроме этого, в исследованиях S. Jalali et al. отмечена связь между PD-L1 и MAPK в клетках лимфомы Ходжкина. При использовании моноклональных антител против PD-L1 отмечено снижение p-P38 и p-ERK в клетках лимфомы Ходжкина [13].

Была выявлена связь между сигнальным путём JAK-STAT и экспрессией PD-L1. Сигнальный путь JAK-STAT является ключевым регулятором клеточной пролиферации, дифференцировки, миграции, апоптоза и передачи этих сигналов в ядро клетки, с последующей активацией процессов клеточного деления и дифференцировки [14]. В исследованиях учёного Toshifumi было выявлено, что AG490 который является ингибитором JAK2 (один из белков сигнального пути JAK-STAT), подавляет повышенную экспрессию PD-L1 как на уровне мРНК, так и на уровне самого белка [15]. Эти результаты подтверждают, что путь JAK-STAT участвует в регуляции экспрессии PD-L1. Кроме того, рецептор фактора роста фибробластов FGFR2 (fibroblast growth factor receptor 2) активировал сигнальный путь JAK-STAT, что в свою очередь сопровождалось экспрессией PD-L1. Этот эффект может быть заблокирован при использовании ингибиторов JAK [16].

В 2002 г. была показана экспрессия рецептора PD-L1 на поверхности опухолей. Это означало, что лиганд PD-L1 может быть вовлечён в процесс «ускользания» от иммунного надзора. Опухолевые клетки иницируют экспрессию PD-L1 в ответ на высокое количество провоспалительных цитокинов. В свою очередь взаимодействие PD-1 и PD-L1 ингибирует пролиферацию Т-лимфоцитов и их эффекторные функции, а также выработку ими цитокинов и хемокинов [17, 18, 19]. Существует две известные модели, по которым опухолевые клетки способны экспрессировать PD-L1: нативная и адаптивная. В нативной модели клетки уже продуцируют лиганд. В адаптивной модели только воздействие CD8+ Т-лимфоцитов активирует экспрессию лиганда PD-L1 опухолью [20, 21].

ИЗУЧЕНИЕ КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРЕПАРАТОВ, ИНГИБИРУЮЩИХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ МЕМБРАННОГО БЕЛКА PD-1 И ЕГО ЛИГАНДОВ ПРИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЯХ

Понимание вышеописанных механизмов послужило толчком к разработке и внедрению в клиническую практику препаратов способных блокировать взаимодействие белка PD-1 с PD-L1 и PD-L2, что позволяет иммунной системе распознать опухоль. Первые исследования принадлежат японскому учёному и иммунологу С. Вонгу, который применил антитела к оси PD-1/PD-L1 у группы мышей с искусственно имплантированными злокачественными клетками. Было отмечено, что блокирование оси увеличивало выживаемость мышей по сравнению с контрольной группой, в которой животные получали плацебо. Следует отметить, что это исследование раскрыло новый механизм приобретённой резистентности против злокачественных клеток. Мы полагаем, что исследование стало одной из перспективных терапевтических стратегий для оптимизации клинических исходов у пациентов со злокачественными новообразованиями [9, 22].

Исследования Вонга были замечены научным сообществом, а также фармацевтическими компаниями. Поэтому появление первых тестовых препаратов, действие которых основано на блокировании оси PD-1/PD-L1, не заставило себя долго ждать. Первым препаратом, который имел вышеуказанный механизм, стал ниволумаб, созданный фармацевтической компанией «Оно Pharmaceutical». Первые исследования начались в 2006 г. в рамках программы CheckMate. В 2012 г. были опубликованы данные исследования CheckMate 003 под руководством National Comprehensive Cancer Network (NCCN), в котором применяли препарат ниволумаб у 296 пациентов с неоперабельными, рецидивирующими или метастатическими солидными опухолями [23]. Целью исследования стала оценка клинической эффективности применения лекарственного средства, а также изучение толерантности пациентов к новому виду лечения. Препарат использовали в разной дозировке, которую варьировали от 0,1 до 10 мг/кг. Введение лекарственного средства осуществляли один раз в 2 недели в течение 2 лет. В исследование были включены пациенты с немелкоклеточным раком лёгкого, меланомой, почечно-клеточным раком, колоректальным раком и раком простаты. Больные имели «запущенную форму заболевания». Это понятие включает неоперабельные опухолевые процессы, рецидив заболевания после проведённого одного из видов системного лечения (химиотерапия, химиолучевое лечение), а также факт наличия отдалённых метастазов. Результаты лечения оценивали по критериям RECIST 1.1, а также методами лучевой диагностики (рентгенографии, мультиспиральной компьютерной томографии, магнитно-резонансной томографии) и эндоскопическими методами. Критерии оценки включали: частичный ответ (partial response) – уменьшение суммы

диаметров очагов не менее чем на 30 %; полный ответ (complete response) – исчезновение всех очагов, а также ось прежде увеличенных лимфатических узлов должна иметь размер менее 10 мм; прогрессирующее заболевание (progressive disease) – появление новых очагов и/или увеличение диаметра основного очага на 20 % и более. Частичный ответ был выявлен при дозе препарата 3 мг/кг. Положительный эффект (частичный ответ) на иммунотерапию был выявлен у больных с меланомой (в 28 % случаев), почечно-клеточным раком (27 %) и немелкоклеточным раком лёгкого (18 %). У пациентов с раком толстой кишки и раком простаты клиническая эффективность препарата не была выявлена [4]. Резюмируя вышесказанное, следует отметить, что изучение эффективности применения ниволумаба у такой большой группы больных с пятью локализациями злокачественного процесса позволило определить перспективные направления дальнейших исследований. Также мы считаем, что применение данного препарата стимулировало иммунитет против опухолевых клеток и продемонстрировало увеличение времени контроля над опухолью. Такие обнадеживающие клинические результаты подтвердили важность блокирования PD/PD-L1 в качестве мишени для иммунотерапии рака.

Поэтому в 2014 г. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration, FDA) одобрило применение ниволумаба в качестве таргетного препарата в лечении меланомы. По данным третьей фазы клинических исследований CheckMate 037, препарат ниволумаб был назначен пациентам с прогрессирующим метастатическим меланомой на фоне приёма ипилимумаба (моноклональное антитело к рецептору CTLA-4). Ниволумаб применяли в стандартной дозе 3 мг/кг, один раз в день, каждые 2 недели в течение 24 недель. Группа сравнения получала химиотерапию цитостатическим противоопухолевым препаратом алкилирующего типа действия – дакарбазином в дозировке 1000 мг/м² или цитотоксическим противоопухолевым препаратом из группы таксанов – паклитакселом в дозировке 75 мг/м² в комбинации с цитостатическим препаратом карбоплатином. В группе пациентов, получавших ниволумаб, частичный ответ был отмечен в 32 % случаев. В группе больных, получавших только химиотерапию, частичный ответ был зафиксирован в 11 % случаев. Общая выживаемость (ОВ) составила 15,7 месяца. У больных, которые получали только химиотерапию, общая выживаемость составила 14,4 месяца [24]. Необходимо отметить, что ниволумаб продемонстрировал более высокие показатели полного и частичного ответа на терапию, чем антитела к CTLA-4. Мы считаем, что такие результаты следует интерпретировать с осторожностью, поскольку высокие показатели ответа не повлияли на общую выживаемость. Однако проявление побочных явлений при применении ниволумаба было ниже, чем при приёме антител к CTLA-4, поэтому мы считаем, что предпочтительнее было продолжить изучение ниволумаба.

Перспективным направлением иммунотерапии злокачественных новообразований является одновремен-

ное применение препарата ипилимумаба и ниволумаба. Поэтому в 2013 г. была выполнена первая фаза исследований CheckMate 004, которая включала группу из пациентов, получивших комбинированную терапию ниволумабом и ипилимумабом, и группу из пациентов, получивших лечение только одним препаратом [25, 26]. Независимо от группы (монотерапия или комбинированное лечение) ниволумаб применяли в дозе 1 мг/кг один раз в день каждые 2 недели. Препарат ипилимумаб использовали в дозе 3 мг/кг, один раз в неделю, каждые 2 недели. Общая продолжительность исследования составила 24 недели. В группе с комбинированным лечением частичный ответ был зафиксирован у 53 % пациентов от общего количества исследуемых. В некоторых случаях размер опухоли уменьшился на 80 %. У каждого больного, который получал терапию двумя препаратами, были отмечены побочные эффекты в виде тошноты, рвоты, лихорадки, озноба или сыпи. У пациентов с последовательным применением одного препарата лишь в 18 % был отмечен частичный ответ [27]. Следует отметить, что поиск оптимального режима применения ниволумаба нашёл себя в комбинации с ипилимумабом. Одновременное применение этих препаратов позволило достигнуть клинической эффективности, отличной от данных, полученных при монотерапии. Это был значительный успех, а также индикатор правильного курса поиска новых методов иммунотерапии рака.

Успешное использование моноклональных антител при меланоме явилось пусковым моментом для более детального изучения эффективности ниволумаба у пациентов с другими локализациями злокачественных новообразований. В 2015 г. было проведено исследование в рамках программы CheckMate 017, в котором приняли участие пациенты с плоскоклеточным немелкоклеточным раком лёгкого (ПНМРЛ). Целью исследования было определение эффективности препарата ниволумаб у больных с ПНМРЛ. Ниволумаб применяли в дозе 3 мг/кг один раз каждые 2 недели в течение 22 недель. Результаты лечения сравнивали с результатами пациентов, получавших полусинтетическое цитостатическое лекарственное средство – доцетаксел в дозе 75 мг/м². Общая выживаемость больных, получавших ниволумаб, составила 9,2 месяца, у пациентов, получавших химиотерапию – 6 месяцев [28]. Резюмируя данные исследования, следует отметить, что преимущество применения ниволумаба по сравнению с химиотерапией очевидно. У пациентов, получавших ниволумаб, общая выживаемость, частота ответов без прогрессирования были значительно выше, чем у больных, лечившихся доцетакселом. Однако, по нашему мнению, наиболее значимым результатом лечения является уменьшение размеров опухоли, что позволяет купировать такие клинические проявления как дыхательная недостаточность, синдром «верхней полой вены», опухолевая интоксикация и др. Регресс опухолевого субстрата в этом исследовании отмечен не был.

Исследования эффективности применения ниволумаба у пациентов с раком лёгкого были продолжены. Было высказано предположение о том, что достижение

желаемой клинической эффективности зависит от гистологической формы опухоли. Поэтому в 2015 г. было выполнено исследование CheckMate 057, целью которого стало определение эффективности ниволумаба в группе больных с неплоскоклеточным немелкоклеточным раком лёгкого (ННМРЛ). Ниволумаб применяли в дозе 3 мг/кг один раз каждые 2 недели в течение 22 недель. Группа сравнения – пациенты, которые получали доцетаксел в дозе 75 мг/м². В исследовании CheckMate 057 общая выживаемость пациентов, получавших ниволумаб, составила 12,2 месяца, в группе больных, получавших доцетаксел – 9,4 месяца [29]. Следует отметить, что применение ниволумаба у пациентов с ННМРЛ также позволило увеличить показатели общей выживаемости и длительности контроля над течением процесса в сравнении с доцетакселом. Исследование эффективности препарата при другой гистологической форме опухоли не принесло значительного прорыва в лечении больных с раком лёгкого.

Накопление данных о результатах применения моноклональных антител к оси PD-1/PD-L1 продолжилось изучением клинической эффективности ниволумаба у пациентов с раком почки. В 2016 г. на 15-м международном симпозиуме «Лечение рака почки» в Майями были представлены результаты исследований, проведённых в рамках программы CheckMate 010. Целью исследования была оценка эффективности применения ниволумаба у пациентов с метастатическим раком почки. На первом этапе исследования под наблюдением находилось 34 пациента. Ниволумаб применяли в различных дозировках от 1 до 10 мг/кг. Период исследования составил 22 недели, частота приёма препарата была один раз в две недели. Наибольшая эффективность препарата отмечена в дозировке 10 мг/кг. На втором этапе исследования CheckMate 010 группу участников расширили до 168 человек, которые ранее проходили курс таргетной терапии противоопухолевым низкомолекулярным ингибитором тирозинкиназ – сунитинибом. Целью исследования стало определение сроков общей выживаемости пациентов. Ниволумаб применяли в дозе 0,3 мг/кг, 2 мг/кг и 10 мг/кг. После завершения лечения общая выживаемость у пациентов, получавших ниволумаб в дозе 0,3 мг/кг, составила 18,5 месяца, в дозе 2 мг/кг – 25,5 месяца и в дозе 10 мг/кг – 24,8 месяца [30, 31]. В 2017 г. исследования эффективности ниволумаба у пациентов с раком почки были продолжены. Целью исследования стало определение общей выживаемости пациентов, получавших ниволумаб, и пациентов, получавших препарат из класса иммунодепрессантов, ингибитора пролиферативных сигналов – эверолимус. Ниволумаб применяли в дозе 3 мг/кг каждые 2 недели. Эверолимус использовался в дозе 10 мг в сутки. В группе пациентов, получавших ниволумаб, общая выживаемость составила 26 месяцев, в то же время у больных, получавших эверолимус, данный показатель составил 19,7 месяца [32]. На этот раз была выявлена очередная локализация, с положительными результатами применения новой терапевтической стратегии лечения рака почки – моноклональных антител к оси PD1/PD-L1. Применение ниволумаба демон-

стрировало увеличение общей выживаемости и уменьшение размеров опухоли в сравнении с терапией эверолимусом и сунитинибом. Мы считаем, что благодаря таким результатам сейчас ниволумаб включён во 2-ю линию терапии светлоклеточного рака почки. Следует также отметить низкий уровень токсичности препарата.

Успех терапии ниволумабом и ипилимумабом стал триггером для производства ещё одного препарата, блокирующего ось PD1/PD-L1. В 2014 г. FDA одобрило исследование препарата, разработанного фармацевтической компанией MSD – пембролизумаба, который является моноклональным антителом к PD-1, относящимся к классу иммуноглобулинов G4. Препарат пембролизумаб был использован в нерандомизированном исследовании KEYNOTE-001, которое началось в 2011 г. [32]. Исследование направлено на решение нескольких задач: подбор дозы, оценку переносимости и эффективности препарата. В группу наблюдения было включено 1353 пациента с метастатической меланомой и немелкоклеточным раком лёгкого. Также, некоторые пациенты ранее уже получали курс лечения препаратом ниволумаб. Использовали разные дозы препарата пембролизумаб: 1 мг/кг, 3 мг/кг и 10 мг/кг. Исследование продолжалось 22 недели. Результаты лечения оценивали по критериям RECIST 1.1 и в 2016 г. были опубликованы в обзорной статье A. Ribas et al. [33]. Объективные положительные ответы на лечение были зафиксированы у 33 % участников от общего количества пациентов. Полный ответ на лечение был отмечен у 8 % больных. Существенных различий в противоопухолевой активности при использовании разных доз (1 мг/кг, 3 мг/кг или 10 мг/кг) препарата выявлено не было. В 2016 г. были представлены данные общей выживаемости. Трёхлетняя выживаемость была зафиксирована у 40 % пациентов от общего количества участников [3]. Несомненно, это исследование представляет собой самое продолжительное наблюдение эффективности пембролизумаба у пациентов с меланомой и раком лёгкого. Следует отметить увеличение длительности контроля течения заболевания при меланоме. Однако успех именно при данном злокачественном процессе был ожидаем. В целом результаты были оптимистичными, пембролизумаб был включён во вторую линию лечения при метастатической меланоме.

Так как пембролизумаб практически параллельно с ниволумабом был предметом исследования многих научных центров, то и тактика программ изучения была идентична. Следующий шаг заключался в изучении эффективности применения пембролизумаба у пациентов с прогрессированием опухоли на фоне приёма ипилимумаба. Исследование KEYNOTE-002 было выполнено в период с 2012 по 2013 г., в него было включено 540 пациентов с метастатической меланомой, у которых было зарегистрировано прогрессирование заболевания на фоне терапии ипилимумабом (моноклональное антитело к CTLA-4) [34, 26]. Больные получали пембролизумаб в дозах 2 и 10 мг/кг один раз каждые 3 недели. Другие участники получали курс химиотерапии. Окончательные результаты исследования были опубликованы в 2016 г. При дозировке пембролизумаба 2 мг/кг

и 10 мг/кг данные об общей выживаемости более года не имели существенных различий и составили результат в диапазоне от 35 до 38 % случаев от общего количества участников. В группе больных, которые получали химиотерапию, общая выживаемость более года составила 29,7 % случаев [35]. Результаты исследований демонстрировали преимущество пембролизумаба перед химиотерапией, поэтому ему было отдано предпочтение в клинической практике.

Клиническая эффективность блокаторов иммунных контрольных точек была продемонстрирована в рамках многочисленных исследований в условиях американских и европейских исследовательских центров [36]. В России в 2016 г. были зарегистрированы три препарата: ипилимумаб, пембролизумаб и ниволумаб. В 2019 г. на базе клинической больницы № 1 «МЕДСИ» в г. Москве в исследовании приняли участие 114 пациентов (61 мужчина и 53 женщины) в возрасте от 26 до 96 лет с метастатической меланомой (64 пациента), немелкоклеточным раком лёгкого (37 участников) и метастатическим колоректальным раком (13 больных) с высоким уровнем микросателлитной нестабильности [37]. В течение года пациенты получали терапию ниволумабом 3 мг/кг один раз в 2 недели. Частота объективных ответов оценивалась по шкале RECIST 1.1. У пациентов с меланомой число курсов приёма препарата составило 6, медиана наблюдения – 3 месяца. Полный ответ был выявлен у 4 пациентов из 64 участников, частичный ответ – у 7 пациентов, стабилизация процесса – у 8 больных, прогрессирование процесса на фоне терапии выявлено у 11 пациентов. Группа из 11 участников выбыла из-под наблюдения. В группе пациентов с колоректальным раком число курсов составило 8, время наблюдения – 3 месяца. Объективный эффект не был достигнут ни у одного больного, стабилизация наблюдалась у 4 из 13 пациентов, прогрессирование основного процесса зафиксировано у 5 участников. Больные с немелкоклеточным раком лёгкого получали препарат в течение 6 курсов, медиана наблюдения составила также 3 месяца. Из 37 исследуемых 12 пациентов (32,4 %) выбыли из-под наблюдения. Полный ответ был зарегистрирован у одного (2,7 %) пациента из 37. Частичный ответ отмечен у одного больного, неподтверждённое прогрессирование – у 2 пациентов, прогрессирование – у 11 (29,7 %) пациентов. Отечественная модель изучения моноклональных антител показала схожие результаты с исследованиями в рамках программ CheckMate. Ниволумаб также демонстрирует преимущество перед химиотерапией. Следует отметить низкий уровень токсичности препарата в сравнении с данными зарубежных исследователей.

Классическая лимфома Ходжкина – это локализация, которая носит системный характер поражения. Основной подход в лечении этого заболевания заключается в медикаментозной терапии. Отмечено, что классическая лимфома Ходжкина часто демонстрирует сверхэкспрессию лигандов PD-1, что предполагает возможную уязвимость к блокаде оси PD-1/PD-L1. В 2015 г. были объявлены результаты исследования программ CheckMate 039 и CheckMate 205, целью которых стало

определение эффективности препарата ниволумаба у пациентов с классической лимфомой Ходжкина (кЛХ). Общее количество больных составило 243 человека. Ниволумаб применяли в дозах 1 и 3 мг/кг один раз каждые 2 недели в течение 24 недель. Показатель общей выживаемости без прогрессирования в течение года был отмечен лишь у 19 пациентов [39, 40].

В 2016 г. опубликованы результаты двухэтапного исследования в рамках программы KEYNOTE-087 с применением пембролизумаба у пациентов с классической лимфомой Ходжкина [41]. Целью исследования стало изучение результатов применения пембролизумаба у пациентов, которые до начала лечения получали стандартные виды терапии данной патологии. На первом этапе в исследовании принял участие 31 пациент с рецидивом и прогрессированием классической лимфомы Ходжкина на фоне использования брентуксимаба ведотина (моноклональное антитело к антигену CD30). Общий объективный ответ (полный и частичный) был зафиксирован у 65 % пациентов. Из 65 % случаев в 16 % отмечался полный ответ на лечение. Общая выживаемость без прогрессирования в течение 6 месяцев составила 69 %, в течение года – 46 % случаев. На втором этапе были собраны данные о применении пембролизумаба у 210 больных с диагнозом классической лимфомы Ходжкина. Общий положительный ответ на терапию (частичный и полный) зафиксирован в 69 % случаев от общего количества участников. Полный ответ наблюдался в 22,4 % случаев [43]. В свою очередь больные были разделены на три группы: 1-я группа включала 69 пациентов после получения высокодозной химиотерапии (ВДХТ) с аутоТГСК и применением брентуксимаба ведотина. В этой группе общий объективный ответ был достигнут в 73,9 % случаев, полная ремиссия заболевания – в 21,7 % случаев, стабилизация состояния – в 15,9 %, и прогрессирование заболевания было отмечено в 7,2 % случаев. Во 2-ю группу включили 80 человек, получавших лечение брентуксимабом ведотином без ВДХТ и аутоТГСК. В этой группе общий объективный ответ был достигнут в 64,2 % случаев, полная ремиссия заболевания – в 24,7 % случаев, стабилизация состояния – в 12,3 % и прогрессирование заболевания было отмечено в 21 % случаев. Третья группа состояла из 60 пациентов, получавших ВДХТ с трансплантацией аутоТГСК совместно с применением пембролизумаба. У этих участников исследования общий объективный ответ был достигнут в 70 % случаев, полная ремиссия заболевания достигнута в 20 % случаев, стабилизация состояния – в 16,7 % и прогрессирование заболевания было отмечено в 13,3 % случаев [42].

Во время проведения исследования у ряда пациентов было отмечено явление псевдопрогрессирования, суть которого заключалась в увеличении периферических лимфатических узлов и увеличении опухолевых очагов по данным мультиспиральной компьютерной томографии на фоне лекарственной терапии. Однако в дальнейшем происходило наступление истинного противоопухолевого эффекта (уменьшение лимфатических узлов и опухолевого очага). На основании этого в 2016 г.

были предложены критерии LYRIC (Lymphoma response to immunomodulatory therapy criteria) [44]. Для оценки критерия псевдопрогрессирования была введена категория «неопределённый ответ» (indeterminate response), которая разделена на три типа. Неопределённый ответ первого типа означает увеличение опухоли на 50 % и более в течение 12 недель после начала иммунотерапии. Неопределённый ответ второго типа отражает появление новых очагов или увеличение одного либо нескольких очагов на 50 % и более в любой период иммунотерапии. Неопределённый ответ третьего типа характеризуется накоплением фтордезоксиглюкозы (биологический аналог глюкозы, накапливается в повышенном количестве в клетках злокачественных опухолей) в одном или более очагах без увеличения их размеров, если накопление или рост очагов продолжается через один месяц, то это свидетельствует об истинном прогрессировании. На настоящем этапе накопления знаний, определение этапа иммунотерапии, на котором происходит развитие неопределённого ответа, затруднено [45].

На базе Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова было выполнено исследование пембролизумаба у пациентов с классической лимфомой Ходжкина для оценки эффективности и безопасности иммунотерапии рецидивов и резистентности [38]. В исследовании приняло участие 14 пациентов с рецидивами классической лимфомы Ходжкина после ВДХТ с аутоТГСК, которым вводили препарат в дозе 2 мг/кг один раз каждые 3 недели, но не более 200 мг. Исследование было начато в 2015 г. Выделили отдельный критерий – «лучший ответ» опухоли на иммунотерапию. «Лучший ответ» – это достижение максимальной выраженности ответа и сохранение его в течение некоторого времени без ухудшения. Такой критерий был отмечен у 8 (57 %) пациентов. У одного больного эффект не был оценён ввиду развития летального исхода на фоне основного заболевания. Показатель общей выживаемости во всей группе пациентов на отметке «один год» составил 92,9 % случаев. Общая выживаемость в течение 2 лет была отмечена у 85,7 % пациентов [46]. Применение пембролизумаба позволило увеличить продолжительность жизни у пациентов с классической лимфомой Ходжкина, однако требовалось время для изучения некоторых аспектов, которые включают время проведения иммунотерапии и оценку эффективности этого вида лечения.

Постоянно продолжается поиск наиболее чувствительных локализаций злокачественных новообразований к таргетной терапии. Одной из самых агрессивных злокачественных новообразований является холангиокарцинома. Опухоль исходит из эпителия желчевыводящих протоков. В 2015 г. были опубликованы результаты исследования KEYNOTE-028. В результате проведённого исследования выявлена усиленная экспрессия рецептора PD-1 и его лиганда PD-L1 на поверхности опухолевых клеток. Доказано наличие прямой сильной зависимости между уровнем экспрессии PD-1 и PD-L1 в опухолевой ткани и дифференцировкой опухоли, а также стадией по международной классификации pTNM [47]. В первой фазе исследования KEYNOTE-028, в котором у пациентов

с раком билиарной системы применяли пембролизумаб, удалось достигнуть частичного ответа только у 17 % пациентов. Стабилизация состояния также была отмечена у 17 % больных, которые получали вторую линию лечения до начала применения пембролизумаба [48]. В результате исследования серьёзного улучшения клинического исхода достигнуто не было. Частота ответа на лечение статистически незначима. Мы считаем, что столь агрессивная локализация требует дополнительного изучения. Поэтому в настоящее время ведутся исследования комбинации фторурацила (противоопухолевый препарат из группы антиметаболитов антагонист пиримидинов) и оксалиплатина (цитостатический препарат алкилирующего типа действия) в сочетании с пембролизумабом в группе пациентов с раком билиарного тракта. В 2019 г. были опубликованы результаты исследования KEYNOTE-158, которое являлось параллельным исследованием KEYNOTE-028 и носило более обширный характер в плане вариативности типов опухоли, которых насчитывалось около 27, наиболее распространёнными из которых были рак эндометрия, желудка, холангиокарцинома и рак поджелудочной железы. Исследование продолжалось в течение 13 месяцев. В конце исследования были достигнуты следующие результаты: полный ответ на лечение наблюдался у 34 % от общего количества больных. Средний показатель выживаемости без прогрессирования составил 4,1 месяца [49]. Нежелательные явления были выявлены почти у половины пациентов, участвующих в исследовании. Такой профиль безопасности ухудшает течение таких агрессивных процессов как рак желудка и поджелудочной железы.

Одновременно с исследованием KEYNOTE-158 были опубликованы результаты исследования учёных «Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина», в котором применяли иммунотерапию у больных с карциномой Меркеля. Данный вид злокачественной опухоли кожи, исходящий из клеток Меркеля, является редкой и агрессивной формой рака с иммуногенной природой [50]. Ряд клинических испытаний, выполненных в период с 2016 по 2018 г., подтверждает, что клетки опухоли экспрессируют PD-L1. Поэтому в лечении данного типа рака были использованы ингибиторы PD-1 и PD-L1 (препарат пембролизумаб и ниволумаб). Положительный ответ на лечение был зафиксирован у пациентов в диапазоне от 32 до 71,4 % от общего количества больных, принявших участие в исследовании. Частота ответа зависела от линии терапии, в которую был включён тот или иной препарат. Если препарат использовался во второй и последующей линиях лечения, то положительный ответ был отмечен в наименьшем количестве случаев. В то же время использование препарата в первой линии терапии показало хорошие результаты, выражающиеся в регистрации высокого числа случаев положительного эффекта [51–54].

В 2017 г. в России был зарегистрирован препарат авелумаб. Данный препарат применили у 6 пациентов с распространённой карциномой Меркеля в рамках программы раннего доступа лекарственных средств в России. Авелумаб применяли один раз в 2 недели в течение

12 месяцев. Установленная доза препарата – 10 мг/кг. Исследование продолжалось до момента прогрессирования заболевания или непереносимой токсичности препарата. Динамику роста и распространения опухоли оценивали при помощи инструментальных исследований (МСКТ/ПЭТ-КТ всего тела каждые 2 месяца). Были достигнуты следующие результаты: у двоих пациентов зарегистрирован полный ответ (33 %), у одного больного зафиксирована стабилизация заболевания (16 %), у двоих пациентов отмечено прогрессирование заболевания (33 %) и один из участников выбыл из исследования. В процессе лечения был зарегистрирован ряд нежелательных явлений, таких как эритематозная сыпь, повышение печёночных ферментов и нейропатическая боль в конечностях [55]. Мы считаем, что небольшое количество пациентов, которые приняли участие в исследовании, не может объективно отразить перспективность терапевтической стратегии применения данного препарата. Поэтому требуется проведение более масштабного исследования эффективности авелумаба у пациентов с карциномой Меркеля.

К числу злокачественных новообразований, характеризующихся агрессивностью и высокой способностью к метастазированию, относят рак желудка. Ряд клинических наблюдений выявил высокую экспрессию PD-1 и его лигандов (PD-L1, PD-L2) опухолевыми клетками [56]. Поэтому в исследовании KEYNOTE-012 была проведена оценка эффективности пембролизумаба у пациентов с поздними стадиями рака желудка (III, IV стадии), которые получали 2-ю линию терапии. В рамках программы приняло участие 38 больных из исследовательских центров США, Израиля, Японии, Южной Кореи и Тайваня. Пембролизумаб применяли в дозе 10 мг/кг один раз в две недели в течение 24 месяцев до прогрессирования заболевания или развития непереносимых побочных эффектов. Положительный эффект был достигнут в 22 % от общего количества больных. Общая выживаемость составила 11,4 месяца [56].

В 2018 г. были представлены данные исследований программы KEYNOTE-059. В исследовании приняло участие 259 пациентов с гастроэзофагеальным раком, получивших монотерапию пембролизумабом в качестве 3-й и последующих линий терапии. Целью исследования являлась оценка сроков общей выживаемости при использовании препарата в определённой линии лечения. Препарат применяли в дозе 200 мг внутривенно один раз в 3 недели в течение 22 недель или до наступления прогрессирования или непереносимых нежелательных явлений. Показатели общей выживаемости составили 5,6 месяца [57]. Результаты исследований KEYNOTE-012 и KEYNOTE-059 позволили включить препарат пембролизумаб в 3-ю линию лечения рака желудка с отдалёнными метастазами [56, 57].

В рамках первой фазы программы JAVELIN Solid Tumor был применён авелумаб в качестве препарата первой линии при изменении лечения или препарата второй линии при прогрессировании опухолевого процесса. Авелумаб применяли в дозе 10 мг/кг внутривенно один раз каждые две недели. Объективный ответ

ТАБЛИЦА 1
ИССЛЕДОВАНИЯ, ПОСВЯЩЁННЫЕ ИЗУЧЕНИЮ
КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРЕПАРАТОВ,
БЛОКИРУЮЩИХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ МЕМБРАННОГО
БЕЛКА PD-1 И ЕГО ЛИГАНДОВ, ПРИ РАЗЛИЧНЫХ
ФОРМАХ РАКА

TABLE 1
STUDIES DEVOTED TO THE RESEARCH OF THE CLINICAL
EFFICACY OF DRUGS THAT BLOCK THE INTERACTION
OF THE PD-1 MEMBRANE PROTEIN AND ITS LIGANDS
IN VARIOUS FORMS OF CANCER

| Вид злокачественного новообразования | Программа исследования | Цель исследования | Результат | Источник |
|--|------------------------------|--|---|--------------|
| Немелкоклеточный рак лёгкого (НКРЛ), меланома, почечно-клеточный рак (ПКР), рак простаты, колоректальный рак Меланома | CheckMate 003 | Определение клинической эффективности ниволумаба при разных локализациях злокачественного процесса | Клиническая эффективность достигнута при меланоме, НКРК и ПКР | [4] |
| | CheckMate 037 | Оценка клинического эффекта применения ниволумаба у пациентов без ответа на лечение ипилимумабом | По показателям: частичный ответ (ЧО) и полный ответ (ПО) ниволумаб оказался эффективнее ипилимумаба. Показатели общей выживаемости остались без изменений. | [24] |
| Меланома | CheckMate 004 | Оценка клинической эффективности при комбинированной терапии (ниволумаб и ипилимумаб) | Применение комбинированного лечения обеспечило значительный регресс опухоли. Однако комбинированное лечение сопровождалось большим количеством побочных явлений (тошнота, озноб, сыпь). | [27] |
| Плоскоклеточный немелкоклеточный рак лёгкого (ПНМРЛ) | CheckMate 017 | Определение клинического эффекта применения ниволумаба у пациентов с ПНМРЛ | Показатели общей выживаемости (ОВ), ЧО, ПО были выше у пациентов, получавших ниволумаб, по сравнению с группой больных, получавших химиотерапию. | [28] |
| Неплоскоклеточный немелкоклеточный рак лёгкого (ННМРЛ) | CheckMate 057 | Определение клинического эффекта применения ниволумаба у пациентов с ННМРЛ | Показатели ОВ, ЧО, ПО были выше у пациентов, получавших ниволумаб, по сравнению с группой больных, получавших химиотерапию. | [29] |
| Рак почки | CheckMate 010 | Определение клинического эффекта применения ниволумаба у пациентов с метастатическим раком почки | Применение ниволумаба демонстрировало увеличение общей выживаемости и уменьшение размеров опухоли в сравнении с химиотерапией. | [30, 31, 32] |
| Меланома, НКРЛ | KEYNOTE-001 | Определение клинической эффективности пембролизумаба при разных локализациях злокачественного процесса | Положительные результаты были достигнуты при применении препарата у пациентов с меланомой. Пембролизумаб был включён во вторую линию лечения при меланоме | [33] |
| Меланома | KEYNOTE-002 | Оценка клинического эффекта применения пембролизумаба у пациентов без ответа на лечение ипилимумабом | Незначительное преимущество показателей в группе пациентов, получавших пембролизумаб, в сравнении с химиотерапией | [35] |
| Классическая лимфома Ходжкина (кЛХ) | CheckMate 039, CheckMate 205 | Определение клинической эффективности применения ниволумаба | Незначительное увеличение ОВ у малого количества пациентов (7,8 %) | [39, 40] |
| кЛХ | KEYNOTE-087 | Определение клинической эффективности применения пембролизумаба | Высокая частота положительных ответов, зарегистрированы случаи полной ремиссии. Увеличение показателей ОВ. | [42] |
| Холангиокарцинома | KEYNOTE-028 | Определение клинической эффективности применения пембролизумаба | Полученные данные статистически незначимы. Улучшения клинического исхода достигнуто не было. | [48] |

был зарегистрирован в 6,7 % случаев от общего количества больных, принявших участие в исследовании. Общая выживаемость составила 11,1 месяца [58].

В сентябре 2018 г. FDA одобрило использование препарата цемиплимаба для лечения пациентов с метастатическим или местнораспространённым плоскоклеточным раком кожи. Стандартная химиотерапия, применяемая при плоскоклеточном раке кожи, на основе препаратов платины имеет выраженную токсичность, что ограничивает её применение у пожилых пациентов. Исследования, направленные на оценку эффекта и подбор дозы цемиплимаба в настоящее время продолжаются [59].

В настоящее время количество исследований, направленных на оценку клинической эффективности препаратов, блокирующих взаимодействие мембранного белка PD-1 и его лигандов, при различных формах рака постоянно увеличивается. Наиболее значимые результаты суммированы в таблице 1.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Открытие иммунных контрольных точек позволило разработать новый вид терапевтического лечения злокачественных новообразований. Одной из «иммунных контрольных точек» является рецептор PD-1 (рецептор запрограммированной клеточной гибели 1) и его лиганды (PD-L1 и PD-L2). В течение десяти лет были разработаны такие препараты, как ниволумаб, пембролизумаб, авелумаб и другие. Выполнено более сотни исследований опухолевых процессов в рамках программ CheckMate и KEYNOTE. Изучен эффект применения препаратов у больных с меланомой, раком лёгкого, почечно-клеточным раком, колоректальным раком, классической лимфомой Ходжкина, карциномой Меркеля и раком желудка. Препарат ниволумаб продемонстрировал отличные результаты в лечении пациентов с меланомой и метастатическим раком почки. Несмотря на успехи, у больных с колоректальным раком положительного эффекта от применения ниволумаба отмечено не было. Исследование эффективности пембролизумаба у пациентов с лимфомой Ходжкина показывает положительный ответ (частичный и полный) в более чем 60 % случаев. Результаты исследований пембролизумаба у пациентов с раком желудка позволили включить этот препарат в третью линию лечения при распространённом процессе. Вместе с тем, остаются локализации и гистологические формы опухолей, которые требуют изучения эффективности применения моноклональных антител, что приведёт к стабилизации процесса или его регрессии. Поэтому научному сообществу ещё предстоит проделать огромную работу, которая должна выявить механизмы, позволяющие избавить организм от атипичных клеток.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Nishimura H, Nose M, Hiai H, Minato N, Honjo T. Development of lupus-like autoimmune diseases by disruption of the PD-1 gene encoding an ITIM motif-carrying immunoreceptor. *Immunity*. 1999; 11(2): 141-151. doi: 10.1016/s1074-7613(00)80089-8
2. Keir ME, Liang SC, Guleria I, Latchman YE, Qipo A, Albacker LA, et al. Tissue expression of PD-L1 mediates peripheral T-cell tolerance. *J Exp Med*. 2006; 203(4): 883-895. doi: 10.1084/jem.20051776
3. Massari F, Santoni M, Ciccarese C, Santini D, Alfieri S, Martignoni G, et al. PD-1 blockade therapy in renal cell carcinoma: Current studies and future promises. *Cancer Treat Rev*. 2015; 41(2): 114-121. doi: 10.1016/j.ctrv.2014.12.01
4. Topalian SL, Drake CG, Pardoll DM. Targeting the PD-1/B7-H1 (PD-L1) pathway to activate anti-tumor immunity. *Curr Opin Immunol*. 2012; 24(2): 207-212. doi: 10.1016/j.coi.2011.12.009
5. Rosenwald A, Wright G, Leroy K, Xin Yu, Gaulard Ph, et al. Molecular diagnosis of primary mediastinal B-cell lymphoma identifies a clinically favorable subgroup of diffuse large B-cell lymphoma related to Hodgkin lymphoma. *J Exp Med*. 2003; 198(6): 851-862. doi: 10.1084/jem.20031074
6. Dong H, Zhu G, Tamada K, Chen L. B7-H1, a third member of the B7 family, co-stimulates T-cell proliferation and interleukin-10 secretion. *Nat Med*. 1999; 5(12): 1365-1369. doi: 10.1038/70932
7. Galluzzi L, Buque A, Keep O, Zitvogel L, Kroemer G. Immunological effects of conventional chemotherapy and targeted anticancer agents. *Cancer Cell*. 2015; 28(6): 690-714. doi: 10.1016/j.ccell.2015.10.012
8. Latchman Y, Wood CR, Chernova T, Chaudhary D, Borde M, Chernova I, et al. PD-L2 is a second ligand for PD-1 and inhibits T-cell activation. *Nat Immunol*. 2001; 2(3): 261-268. doi: 10.1038/85330
9. Zhao C, Telia SH, Del Rivero J, Kommalapati A, Ebebuwa I, Gulley J, et al. Anti-PD-L1 treatment induced central diabetes insipidus. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018; 103(2): 365-369. doi: 10.1210/jc.2017-01905
10. Spencer CW, Colm RD, James PA. Fundamental mechanisms of immune checkpoint blockade therapy. *Cancer Discov*. 2018; 8(9): 1069-1086. doi: 10.1158/2159-8290
11. Peng Q, Deng Z, Pan H, Gu L, Liu O, Tang Z. Mitogen-activated protein kinase signaling pathway in oral cancer. *Oncol Lett*. 2018; 15(2): 1379-1388. doi: 10.3892/ol.2017.7491
12. Stutvoet TS, Kol A, de Vries EG, de Bruyn M, Fehrmann RS, Terwisscha van Scheltinga AG, et al. MAPK pathway activity plays a key role in PD-L1 expression of lung adenocarcinoma cells. *J Pathol*. 2019; 249(1): 52-64. doi: 10.1002/path.5280
13. Jalali S, Price-Troska T, Bothun C, Villasboas J, Kim HJ, Yang ZZ, et al. Reverse signaling via PD-L1 supports malignant cell growth and survival in classical Hodgkin lymphoma. *Blood Cancer J*. 2019; 9(3): 22. doi: 10.1038/s41408-019-0185-9
14. Groner B, von Manstein V. Jak-Stat signaling and cancer: opportunities, benefits and side effects of targeted inhibition. *Mol Cell Endocrinol*. 2017; 451: 1-14. doi: 10.1016/j.mce.2017.05.033
15. Doi T, Ishikawa T, Okayama T, Oka K, Mizushima K, Yasuda T, et al. The JAK/STAT pathway is involved in the upregulation of PD-L1 expression in pancreatic cancer cell lines. *Oncol Rep*. 2017; 37(3): 1545-1554. doi: 10.3892/or.2017.5399
16. Li P, Huang T, Zou Q, Liu D, Wang Y, Tan X, et al. FGFR2 promotes expression of PD-L1 in colorectal cancer via the JAK/

STAT3 signaling pathway. *J Immunol.* 2019; 202(10): 3065-3075. doi: 10.4049/jimmunol.1801199

17. Ribas A. Adaptive immune resistance: How cancer protects from immune attack. *Cancer Discov.* 2015; 5(9): 915-919. doi: 10.1158/2159-8290

18. Chen L, Han X. Anti-PD-1/PD-L1 therapy of human cancer: Past, present, and future. *J Clin Invest.* 2015; 125(9): 3384-3391. doi: 10.1172/JCI80011

19. Mittal D, Gubin MM, Schreiber RD, Smyth MJ. New insights into cancer immunoediting and its three component phase's elimination, equilibrium and escape. *Curr Opin Immunol.* 2014; 27: 16-25. doi: 10.1016/j.coi.2014.01.004

20. Swaika A, Hammond WA, Joseph RW. Current state of anti-PD-L1 and anti-PD-1 agents in cancer therapy. *Mol Immunol.* 2015; 67(2 Pt 2): 4-17. doi: 10.1016/j.molimm.2015.02.009

21. Parsa AT, Waldron JS, Panner A, Crane CA, Parney IF, Barry JJ, et al. Loss of tumor suppressor PTEN function increases B7-H1 expression and immunoresistance in glioma. *Nat Med.* 2007; 13(1): 84-88. doi: 10.1038/nm1517

22. Wang C, Thudium KB, Han M, Wang XT, Huang H, Feingersh D, et al. In vitro characterization of the anti-PD-1 antibody nivolumab, BMS-936558, and in vivo toxicology in non-human primates. *Cancer Immunol Res.* 2014; 2(9): 846-856. doi: 10.1158/2326-6066.CIR-14-0040

23. Trinh B, Sanchez GO, Herzig P, Läubli H. Inflammation-induced hypoparathyroidism triggered by combination immune checkpoint blockade for melanoma. *J Immunother Cancer.* 2019; 7(1): 52. doi: 10.1186/s40425-019-0528-x

24. Larkin J, Minor D, D'Angelo S, Neyns B, Smylie M, Miller WH Jr, et al. Overall survival in patients with advanced melanoma who received nivolumab versus investigator's choice chemotherapy in Check Mate 037: A randomized, controlled, open-label phase III trial. *J Clin Oncol.* 2018; 36(4): 383-390. doi: 10.1200/JCO.2016.71.8023

25. Albarel F, Gaudy C, Castinetti F, Carré T, Morange I, Conte-Devolx B, et al. Long-term follow-up of ipilimumab-induced hypophysitis, a common adverse event of the anti-CTLA-4 antibody in melanoma. *Eur J Endocrinol.* 2015; 172(2): 195-204. doi: 10.1530/EJE-14-0845

26. Wilgenhof S, Neyns B. Anti-CTLA-4 antibody-induced Guillain-Barre syndrome in a melanoma patient. *Ann Oncol.* 2011; 22(4): 991-993. doi: 10.1093/annonc/mdr028

27. Wolchok JD, Kluger H, Callahan MK, Postow MA, Rizvi NA, Lesokhin AM, et al. Nivolumab plus ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med.* 2013; 369(2): 122-133. doi: 10.1056/NEJMoa1302369

28. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Crino L, Eberhardt WE, Poddubskaya E, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced squamous-cell non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2015; 373(2): 123-135. doi: 10.1056/NEJMoa1504627

29. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, Spigel DR, Steins M, Ready NE, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2015; 373(17): 1627-1639. doi: 10.1056/NEJMoa1507643

30. Motzer RJ, Rini BI, McDermott DF, Redman BG, Kuzel TM, Harrison MR, et al. Nivolumab for metastatic renal cell carcinoma: Results of a randomized phase II trial. *J Clin Oncol.* 2015; 33(13): 1430-1437. doi: 10.1200/Jco.2014.59.0703

31. Adapted from poster presented by Plimack ER, et al. 15th International Kidney Cancer Symposium. Miami, FL, USA; 2016.

32. Robert C, Ribas A, Hamid O, Daud A, Wolchok JD, et al. Three-year overall survival for patients with advanced melanoma treated with pembrolizumab in KEYNOTE-001. *J Clin Oncol.* 2016; 34(Suppl 15): 9503-9503. doi: 10.1200/JCO.2016.34.15_suppl.9503

33. Ribas A, Hamid O, Daud A, Hodi FS, Wolchok JD, Kefford R, et al. Association of pembrolizumab with tumor response and survival among patients with advanced melanoma. *JAMA.* 2016; 315(15): 1600-1609. doi: 10.1001/jama.2016.4059

34. Patnaik AM, Socibski MA, Gubens MA, Gandhi L, Stevenson J, Bachman RD, et al. Phase 1 study of pembrolizumab (pembro; MK-3475) plus ipilimumab (IPI) as second-line therapy for advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): KEYNOTE-021 cohort D. *J Clin Oncol.* 2015; 33(15): 8011. doi: 10.1200/jco.2015.33.15_suppl.8011

35. Hamid O, Puzanov I, Dummer R, Schachter J, Daud A, Schadendorf D, et al. Final overall survival for KEYNOTE-002: pembrolizumab (pembro) versus investigator-choice chemotherapy (chemo) for ipilimumab (ipi)-refractory melanoma. *Ann Oncol.* 2015; 16(8): 908-918. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00083-2

36. Ricciuti B, Genova C, Bassanelli M, De Giglio A, Brambilla M, Metro G, et al. Safety and efficacy of nivolumab in patients with advanced non-small-cell lung cancer treated beyond progression. *Clin Lung Cancer.* 2019; 20(3): 178-185. doi: 10.1016/j.clcc.2019.02.001

37. Лядова М.А., Пардабекова О.А., Шакиров О.А., Лядов В.К., Федянин М.Ю. Ниволумаб в реальной клинической практике. *Исследования и практика в медицине.* 2019; 6(4): 84-91. doi: 10.17709/2409-2231-2019-6-4-8

38. Саржевский В.О., Демина Е.А., Мочкин Н.Е., Спорник А.А., Мамедова А.А., Смирнова Е.Н. и др. Ингибиторы контрольных точек и классическая лимфома Ходжкина: эффективность и безопасность пембролизумаба при рецидивах и рефрактерном течении опухоли (опыт ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России). *Клиническая онкогематология.* 2021; 14(1): 53-62. doi: 10.21320/2500-2139-2021-14-1-53-62

39. Ansell S, Lesokhin A, Borrello I, Halwani A, Scott EC, Guttierrez M, et al. PD-1 blockade with nivolumab in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med.* 2015; 372(4): 311-319. doi: 10.1056/NEJMoa1411087

40. Armand P, Engert A, Younes A, Fanale M, Santoro A, Zinzani PL, et al. Nivolumab for relapsed/refractory classic Hodgkin lymphoma after failure of autologous hematopoietic cell transplantation: Extended follow-up of the multicohort single-arm phase II CheckMate 205. *Trial J Clin Oncol.* 2018; 36(14): 1428-1439. doi: 10.1200/JCO.2017.76.0793

41. Armand P, Shipp MA, Ribrag V, Michot J-M, Zinzani PL, Kuruvilla J, et al. Programmed death-1 blockade with pembrolizumab in patients with classical Hodgkin lymphoma after brentuximab vedotin failure. *J Clin Oncol.* 2016; 34(31): 3733-3739. doi: 10.1200/JCO.2016.67.3467

42. Chen R, Zinzani P, Fanale M, Armand P, Johnson NA, 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): 2125-2132. doi: 10.1200/JCO.2016.72.1316

43. Zinzani P, Lee H, Armand P, Johnson N, Brice P, Radford J, et al. Three-year follow-up of Keynote-087: Pembrolizumab monotherapy in relapsed/refractory classic Hodgkin lymphoma. *Blood.* 2019; 134(1): 240. doi: 10.1182/blood-2019-127280

44. Cheson BD, Ansell S, Schwartz L, Gordon LI, Advani R, Jaccene HA, et al. Refinement of the Lugano Classification lymphoma

response criteria in the era of immunomodulatory therapy. *Blood*. 2016; 128(21): 2489-2496. doi: 10.1182/blood-2016-05-718528

45. Younes A, Hilden P, Coiffier B, Hagenbeek A, Salles G, Wilson W, et al. International working group consensus response evaluation criteria in lymphoma (RECIL 2017). *Ann Oncol*. 2017; 28(7): 1436-1447. doi: 10.1093/annonc/mdx097

46. Лепик К.В. Эффективность и безопасность PD-1 ингибитора (ниволумаба) в лечении резистентной и рецидивирующей лимфомы Ходжкина: автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб.; 2019.

47. Bang YJ, Doi T, Braud FD, Piha-Paul S, Hollebecque A, Abdul Razak AR, et al. Safety and efficacy of pembrolizumab in patients with advanced biliary tract cancer: Interim results of KEYNOTE-028. *Eur J Cancer*. 2015; 51(3): 112. doi: 10.1016/S0959-8049(16)30326-4

48. Abou-Alfa GK, Macarulla Mercade T, Javle M, Kelley RK, Lubney S, Adeva J, et al. ClarIDHy: A global, phase 3, randomized, double-blind study of ivosidenib (IVO) vs placebo in patients with advanced cholangiocarcinoma (CC) with an isocitrate dehydrogenase 1 (IDH1) mutation. *Ann Oncol*. 2019; 30(Suppl 5): v851-v934. doi: 10.1093/annonc/mdz394

49. Marabelle A, Le DT, Ascierto PA, Di Giacomo AM, de Jesus-Acosta A, Delord J-P, et al. Efficacy of pembrolizumab in patients with noncolorectal high microsatellite instability/mismatch repair-deficient cancer: Results from the phase II KEYNOTE-158 study. *J Clin Oncol*. 2020; 38(1): 1-10. doi: 10.1200/JCO.19.02105

50. Jan der Zwan JM, Trama A, Otter R, Larranaga N, Tavilla A, Marcos-Gragera R, et al. Rare neuroendocrine tumours: Results of the surveillance of rare cancers in Europe project. *Eur J Cancer*. 2013; 49(11): 2565-2578. doi: 10.1016/j.ejca.2013.02.029

51. Nghiem PT, Bhatia S, Lipson EJ, Kudchadkar RR, Miller NJ, Annamalai L, et al. PD-1 blockade with pembrolizumab in advanced Merkel-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2016; 374(26): 2542-2552. doi: 10.1056/NEJMoa1603702

52. Topalian SL, Bhatia S, Hollebecque A, Awada A, De Boer JP, Kudchadkar RR, et al. Non-comparative, open-label, multiple cohort, phase 1/2 study to evaluate nivolumab (NIVO) in patients with virus-associated tumors (CheckMate 358): Efficacy and safety in Merkel cell carcinoma (MCC). *Cancer Res*. 2017; 77(13): CT074. doi: 10.1158/1538-7445.AM2017-CT074

53. Kaufman HL, Russell J, Hamid O, Bhatia S, Terheyden P, D'Angelo SP, et al. Avelumab in patients with chemotherapy-refractory metastatic Merkel cell carcinoma: A multicentre, single-group, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2016; 17(10): 1374-1385. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30364-3

54. Kaufman HL, Russell JS, Hamid O, Bhatia S, Terheyden P, D'Angelo SP, et al. Updated efficacy of avelumab in patients with previously treated metastatic Merkel cell carcinoma after 1 year of follow-up: JAVELIN Merkel 200, a phase 2 clinical trial. *J Immunother Cancer*. 2018; 6: 7. doi: 10.1186/s40425-017-0310-x

55. Орлова К.В., Назарова В.В., Петенко Н.Н., Демидов Л.В. Авелумаб в лечении пациентов с карциномой Меркеля: первые результаты программы раннего доступа в России. *Злокачественные опухоли*. 2019; 9(1): 53-58. doi: 10.18 027/2224-5057-2019-9-1-53-58

56. Muro K, Chung HC, Shankaran V, Geva R, Catenacci D, Gupta S, et al. Pembrolizumab for patients with PD-L1-positive advanced gastric cancer (KEYNOTE-012): A multicentre, open-label, phase 1b trial. *Lancet Oncol*. 2016; 17(6): 717-726. doi: 10.1016/S1470-2045(16)00175-3

57. Fuchs CS, Doi T, Jang RW, Muro K, Satoh T, Machado M, et al. Safety and efficacy of pembrolizumab monotherapy in patients with previously treated advanced gastric and gastroesophageal junction cancer: Phase 2 clinical KEYNOTE-059 trial. *JAMA Oncol*. 2018; 4(5): e180013. doi: 10.1001/jamaoncol.2018.0013

58. Chung HC, Arkenau HT, Lee J, Rha SY, Oh DY, Wyrwicz L, et al. Avelumab (anti-PD-L1) as first-line switch-maintenance or second-line therapy in patients with advanced gastric or gastroesophageal junction cancer: Phase 1b results from the JAVELIN Solid Tumor trial. *J Immunother Cancer*. 2019; 7(1): 30. doi: 10.1186/s40425-019-0508-1

59. Ogata D, Tsuchida T. Systemic immunotherapy for advanced cutaneous squamous cell carcinoma. *Curr Treat Options Oncol*. 2019; 20: 30. doi: 10.1007/s11864-019-0629-2

REFERENCES

1. Nishimura H, Nose M, Hiai H, Minato N, Honjo T. Development of lupus-like autoimmune diseases by disruption of the PD-1 gene encoding an ITIM motif-carrying immunoreceptor. *Immunity*. 1999; 11(2): 141-151. doi: 10.1016/s1074-7613(00)80089-8

2. Keir ME, Liang SC, Guleria I, Latchman YE, Qipo A, Albacker LA, et al. Tissue expression of PD-L1 mediates peripheral T-cell tolerance. *J Exp Med*. 2006; 203(4): 883-895. doi: 10.1084/jem.20051776

3. Massari F, Santoni M, Ciccarese C, Santini D, Alfieri S, Martignoni G, et al. PD-1 blockade therapy in renal cell carcinoma: Current studies and future promises. *Cancer Treat Rev*. 2015; 41(2): 114-121. doi: 10.1016/j.ctrv.2014.12.01

4. Topalian SL, Drake CG, Pardoll DM. Targeting the PD-1/B7-H1 (PD-L1) pathway to activate anti-tumor immunity. *Curr Opin Immunol*. 2012; 24(2): 207-212. doi: 10.1016/j.coi.2011.12.009

5. Rosenwald A, Wright G, Leroy K, Xin Yu, Gaulard Ph, et al. Molecular diagnosis of primary mediastinal B-cell lymphoma identifies a clinically favorable subgroup of diffuse large B-cell lymphoma related to Hodgkin lymphoma. *J Exp Med*. 2003; 198(6): 851-862. doi: 10.1084/jem.20031074

6. Dong H, Zhu G, Tamada K, Chen L. B7-H1, a third member of the B7 family, co-stimulates T-cell proliferation and interleukin-10 secretion. *Nat Med*. 1999; 5(12): 1365-1369. doi: 10.1038/70932

7. Galluzzi L, Buque A, Keep O, Zitvogel L, Kroemer G. Immunological effects of conventional chemotherapy and targeted anticancer agents. *Cancer cell*. 2015; 28(6): 690-714. doi: 10.1016/j.ccell.2015.10.012

8. Latchman Y, Wood CR, Chernova T, Chaudhary D, Borde M, Chernova I, et al. PD-L2 is a second ligand for PD-1 and inhibits T-cell activation. *Nat Immunol*. 2001; 2(3): 261-268. doi: 10.1038/85330

9. Zhao C, Telia SH, Del Rivero J, Kommalapati A, Ebeunuwa I, Gulley J, et al. Anti-PD-L1 treatment induced central diabetes insipidus. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018; 103(2): 365-369. doi: 10.1210/jc.2017-01905

10. Spencer CW, Colm RD, James PA. Fundamental mechanisms of immune checkpoint blockade therapy. *Cancer Discov*. 2018; 8(9): 1069-1086. doi: 10.1158/2159-8290

11. Peng Q, Deng Z, Pan H, Gu L, Liu O, Tang Z. Mitogen-activated protein kinase signaling pathway in oral cancer. *Oncol Lett*. 2018; 15(2): 1379-1388. doi: 10.3892/ol.2017.7491

12. Stutvoet TS, Kol A, de Vries EG, de Bruyn M, Fehrmann RS, Terwisscha van Scheltinga AG, et al. MAPK pathway activity plays

- a key role in PD-L1 expression of lung adenocarcinoma cells. *J Pathol.* 2019; 249(1): 52-64. doi: 10.1002/path.5280
13. Jalali S, Price-Troska T, Bothun C, Villasboas J, Kim HJ, Yang ZZ, et al. Reverse signaling via PD-L1 supports malignant cell growth and survival in classical Hodgkin lymphoma. *Blood Cancer J.* 2019; 9(3): 22. doi: 10.1038/s41408-019-0185-9
 14. Groner B, von Manstein V. Jak-Stat signaling and cancer: opportunities, benefits and side effects of targeted inhibition. *Mol Cell Endocrinol.* 2017; 451: 1-14. doi: 10.1016/j.mce.2017.05.033
 15. Doi T, Ishikawa T, Okayama T, Oka K, Mizushima K, Yasuda T, et al. The JAK/STAT pathway is involved in the upregulation of PD-L1 expression in pancreatic cancer cell lines. *Oncol Rep.* 2017; 37(3): 1545-1554. doi: 10.3892/or.2017.5399
 16. Li P, Huang T, Zou Q, Liu D, Wang Y, Tan X, et al. FGFR2 promotes expression of PD-L1 in colorectal cancer via the JAK/STAT3 signaling pathway. *J Immunol.* 2019; 202(10): 3065-3075. doi: 10.4049/jimmunol.1801199
 17. Ribas A. Adaptive immune resistance: How cancer protects from immune attack. *Cancer Discov.* 2015; 5(9): 915-919. doi: 10.1158/2159-8290
 18. Chen L, Han X. Anti-PD-1/PD-L1 therapy of human cancer: Past, present, and future. *J Clin Invest.* 2015; 125(9): 3384-3391. doi: 10.1172/JCI80011
 19. Mittal D, Gubin MM, Schreiber RD, Smyth MJ. New insights into cancer immunoediting and its three component phase's elimination, equilibrium and escape. *Curr Opin Immunol.* 2014; 27: 16-25. doi: 10.1016/j.coi.2014.01.004
 20. Swaika A, Hammond WA, Joseph RW. Current state of anti-PD-L1 and anti-PD-1 agents in cancer therapy. *Mol Immunol.* 2015; 67(2 Pt 2): 4-17. doi: 10.1016/j.molimm.2015.02.009
 21. Parsa AT, Waldron JS, Panner A, Crane CA, Parney IF, Barry JJ, et al. Loss of tumor suppressor PTEN function increases B7-H1 expression and immunoresistance in glioma. *Nat Med.* 2007; 13(1): 84-88. doi: 10.1038/nm1517
 22. Wang C, Thudium KB, Han M, Wang XT, Huang H, Feingersh D, et al. In vitro characterization of the anti-PD-1 antibody nivolumab, BMS-936558, and in vivo toxicology in non-human primates. *Cancer Immunology Research.* 2014; 2(9): 846-856. doi: 10.1158/2326-6066.CIR-14-0040
 23. Trinh B, Sanchez GO, Herzig P, Läubli H. Inflammation-induced hypoparathyroidism triggered by combination immune checkpoint blockade for melanoma. *J Immunother Cancer.* 2019; 7(1): 52. doi: 10.1186/s40425-019-0528-x
 24. Larkin J, Minor D, D'Angelo S, Neyns B, Smylie M, Miller WH Jr, et al. Overall survival in patients with advanced melanoma who received nivolumab versus investigator's choice chemotherapy in Check Mate 037: A randomized, controlled, open-label phase III trial. *J Clin Oncol.* 2018; 36(4): 383-390. doi: 10.1200/JCO.2016.71.8023
 25. Albarel F, Gaudy C, Castinetti F, Carré T, Morange I, Conte-Devolx B, et al. Long-term follow-up of ipilimumab-induced hypophysitis, a common adverse event of the anti-CTLA-4 antibody in melanoma. *Eur J Endocrinol.* 2015; 172(2): 195-204. doi: 10.1530/EJE-14-0845
 26. Wilgenhof S, Neyns B. Anti-CTLA-4 antibody-induced Guillain-Barre syndrome in a melanoma patient. *Ann Oncol.* 2011; 22(4): 991-993. doi: 10.1093/annonc/mdr028
 27. Wolchok JD, Kluger H, Callahan MK, Postow MA, Rizvi NA, Lesokhin AM, et al. Nivolumab plus ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med.* 2013; 369(2): 122-133. doi: 10.1056/NEJMoa1302369
 28. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Crino L, Eberhardt WE, Poddubskaya E, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced squamous-cell non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2015; 373(2): 123-135. doi: 10.1056/NEJMoa1504627
 29. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, Spigel DR, Steins M, Ready NE, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2015; 373(17): 1627-1639. doi: 10.1056/NEJMoa1507643
 30. Motzer RJ, Rini BI, McDermott DF, Redman BG, Kuzel TM, Harrison MR, et al. Nivolumab for metastatic renal cell carcinoma: Results of a randomized phase II trial. *J Clin Oncol.* 2015; 33(13): 1430-1437. doi: 10.1200/Jco.2014.59.0703
 31. Adapted from poster presented by Plimack ER, et al. 15th International Kidney Cancer Symposium. Miami, FL, USA; 2016.
 32. Robert C, Ribas A, Hamid O, Daud A, Wolchok JD, et al. Three-year overall survival for patients with advanced melanoma treated with pembrolizumab in KEYNOTE-001. *J Clin Oncol.* 2016; 34(Suppl 15): 9503-9503. doi: 10.1200/JCO.2016.34.15_suppl.9503
 33. Ribas A, Hamid O, Daud A, Hodi FS, Wolchok JD, Kefford R, et al. Association of pembrolizumab with tumor response and survival among patients with advanced melanoma. *JAMA.* 2016; 315(15): 1600-1609. doi: 10.1001/jama.2016.4059
 34. Patnaik AM, Socibski MA, Gubens MA, Gandhi L, Stevenson J, Bachman RD, et al. Phase 1 study of pembrolizumab (pembro; MK-3475) plus ipilimumab (IPI) as second-line therapy for advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): KEYNOTE-021 cohort D. *J Clin Oncol.* 2015; 33(15): 8011. doi: 10.1200/jco.2015.33.15_suppl.8011
 35. Hamid O, Puzanov I, Dummer R, Schachter J, Daud A, Schadendorf D, et al. Final overall survival for KEYNOTE-002: pembrolizumab (pembro) versus investigator-choice chemotherapy (chemo) for ipilimumab (ipi)-refractory melanoma. *Ann Oncol.* 2015; 16(8): 908-918. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00083-2
 36. Ricciuti B, Genova C, Bassanelli M, De Giglio A, Brambilla M, Metro G, et al. Safety and efficacy of nivolumab in patients with advanced non-small-cell lung cancer treated beyond progression. *Clin Lung Cancer.* 2019; 20(3): 178-185. doi: 10.1016/j.clcc.2019.02.001
 37. Lyadova MA, Pardabekova OA, Shakirov OA, Lyadov VK, Fedyanin MYu. Nivolumab in real clinical practice. *Research and Practical Medicine Journal.* 2019; 6(4): 84-91. (In Russ.). doi: 10.17709/2409-2231-2019-6-4-8
 38. Sarzhevskii VO, Demina EA, Mochkin NE, Spornik AA, Mamedova AA, Smirnova EN, et al. Checkpoint inhibitors and classical Hodgkin's lymphoma: Efficacy and safety of pembrolizumab in relapsed/refractory tumor (experience at the N.I. Pirogov Russian National Medical Center of Surgery). *Clinical Oncohematology.* 2021; 14(1): 53-62. (In Russ.). doi: 10.21320/2500-2139-2021-14-1-53-62
 39. Ansell S, Lesokhin A, Borrello I, Halwani A, Scott EC, Guttierrez M, et al. PD-1 blockade with nivolumab in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med.* 2015; 372(4): 311-319. doi: 10.1056/NEJMoa1411087
 40. Armand P, Engert A, Younes A, Fanale M, Santoro A, Zinzani PL, et al. Nivolumab for relapsed/refractory classic Hodgkin lymphoma after failure of autologous hematopoietic cell transplantation: Extended follow-up of the multicohort single-arm phase II CheckMate 205. *Trial J Clin Oncol.* 2018; 36(14): 1428-1439. doi: 10.1200/JCO.2017.76.0793

41. Armand P, Shipp MA, Ribrag V, Michot J-M, Zinzani PL, Kuvilla J, et al. Programmed death-1 blockade with pembrolizumab in patients with classical Hodgkin lymphoma after brentuximab vedotin failure. *J Clin Oncol*. 2016; 34(31): 3733-3739. doi: 10.1200/JCO.2016.67.3467
42. Chen R, Zinzani P, Fanale M, Armand P, Johnson NA, 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): 2125-2132. doi: 10.1200/JCO.2016.72.1316
43. Zinzani P, Lee H, Armand P, Johnson N, Brice P, Radford J, et al. Three-year follow-up of Keynote-087: Pembrolizumab monotherapy in relapsed/refractory classic Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2019; 134(1): 240. doi: 10.1182/blood-2019-127280
44. Cheson BD, Ansell S, Schwartz L, Gordon LI, Advani R, Jaccene HA, et al. Refinement of the Lugano Classification lymphoma response criteria in the era of immunomodulatory therapy. *Blood*. 2016; 128(21): 2489-2496. doi: 10.1182/blood-2016-05-718528
45. Younes A, Hilden P, Coiffier B, Hagenbeek A, Salles G, Wilson W, et al. International working group consensus response evaluation criteria in lymphoma (RECIL 2017). *Ann Oncol*. 2017; 28(7): 1436-1447. doi: 10.1093/annonc/mdx097
46. Lepik KV. *Efficacy and safety of PD-1 inhibitor (nivolumab) in the treatment of resistant and recurrent Hodgkin's lymphoma: abstract of the dissertation of the Cand. Sc. (Med.)*. Saint Petersburg; 2019. (In Russ.)
47. Bang YJ, Doi T, Braud FD, Piha-Paul S, Hollebecque A, Abdul Razak AR, et al. Safety and efficacy of pembrolizumab in patients with advanced biliary tract cancer: Interim results of KEYNOTE-028. *Eur J Cancer*. 2015; 51(3): 112. doi: 10.1016/S0959-8049(16)30326-4
48. Abou-Alfa GK, Macarulla Mercade T, Javle M, Kelley RK, Lubney S, Adeva J, et al. ClarIDHy: A global, phase 3, randomized, double-blind study of ivosidenib (IVO) vs placebo in patients with advanced cholangiocarcinoma (CC) with an isocitrate dehydrogenase 1 (IDH1) mutation. *Ann Oncol*. 2019; 30(Suppl 5): v851-v934. doi: 10.1093/annonc/mdz394
49. Marabelle A, Le DT, Ascierto PA, Di Giacomo AM, de Jesus-Acosta A, Delord J-P, et al. Efficacy of pembrolizumab in patients with noncolorectal high microsatellite instability/mismatch repair-deficient cancer: Results from the phase II KEYNOTE-158 study. *J Clin Oncol*. 2020; 38(1): 1-10. doi: 10.1200/JCO.19.02105
50. Jan der Zwan JM, Trama A, Otter R, Larranaga N, Tavilla A, Marcos-Gragera R, et al. Rare neuroendocrine tumours: Results of the surveillance of rare cancers in Europe project. *Eur J Cancer*. 2013; 49(11): 2565-2578. doi: 10.1016/j.ejca.2013.02.029
51. Nghiem PT, Bhatia S, Lipson EJ, Kudchadkar RR, Miller NJ, Annamalai L, et al. PD-1 blockade with pembrolizumab in advanced Merkel-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2016; 374(26): 2542-2552. doi: 10.1056/NEJMoa1603702
52. Topalian SL, Bhatia S, Hollebecque A, Awada A, De Boer JP, Kudchadkar RR, et al. Non-comparative, open-label, multiple cohort, phase 1/2 study to evaluate nivolumab (NIVO) in patients with virus-associated tumors (CheckMate 358): Efficacy and safety in Merkel cell carcinoma (MCC). *Cancer Res*. 2017; 77(13): CT074. doi: 10.1158/1538-7445.AM2017-CT074
53. Kaufman HL, Russell J, Hamid O, Bhatia S, Terheyden P, D'Angelo SP, et al. Avelumab in patients with chemotherapy-refractory metastatic Merkel cell carcinoma: A multicentre, single-group, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2016; 17(10): 1374-1385. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30364-3
54. Kaufman HL, Russell JS, Hamid O, Bhatia S, Terheyden P, D'Angelo SP, et al. Updated efficacy of avelumab in patients with previously treated metastatic Merkel cell carcinoma after 1 year of follow-up: JAVELIN Merkel 200, a phase 2 clinical trial. *J Immunother Cancer*. 2018; 6: 7. doi: 10.1186/s40425-017-0310-x
55. Orlova KV, Nazarova VV, Petenko NN, Demidov LV. Avelumab in the treatment of patients with Merkel cell carcinoma: Initial results of early access program in Russia. *Malignant tumors*. 2019; 9(1): 53-58. (In Russ.). doi: 10.18 027/2224-5057-2019-9-1-53-58
56. Muro K, Chung HC, Shankaran V, Geva R, Catenacci D, Gupta S, et al. Pembrolizumab for patients with PD-L1-positive advanced gastric cancer (KEYNOTE-012): A multicentre, open-label, phase 1b trial. *Lancet Oncol*. 2016; 17(6): 717-726. doi: 10.1016/S1470-2045(16)00175-3
57. Fuchs CS, Doi T, Jang RW, Muro K, Satoh T, Machado M, et al. Safety and efficacy of pembrolizumab monotherapy in patients with previously treated advanced gastric and gastroesophageal junction cancer: Phase 2 clinical KEYNOTE-059 trial. *JAMA Oncol*. 2018; 4(5): e180013. doi: 10.1001/jamaoncol.2018.0013
58. Chung HC, Arkenau HT, Lee J, Rha SY, Oh DY, Wyrwicz L, et al. Avelumab (anti-PD-L1) as first-line switch-maintenance or second-line therapy in patients with advanced gastric or gastroesophageal junction cancer: Phase 1b results from the JAVELIN Solid Tumor trial. *J Immunother Cancer*. 2019; 7(1): 30. doi: 10.1186/s40425-019-0508-1
59. Ogata D, Tsuchida T. Systemic immunotherapy for advanced cutaneous squamous cell carcinoma. *Curr Treat Options Oncol*. 2019; 20: 30. doi: 10.1007/s11864-019-0629-2

Сведения об авторах

Четверяков Андрей Валерьевич – аспирант кафедры госпитальной хирургии, ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, e-mail: yasnogorsk94@gmail.com

Целев Виктор Львович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной хирургии, ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, e-mail: viktorcepelev@mail.ru

Information about the authors

Andrey V. Chetveryakov – Postgraduate at the Department of the Advanced Level Surgery, Chita State Medical Academy, e-mail: yasnogorsk94@gmail.com

Viktor L. Tsepelev – Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of the Advanced Level Surgery, Chita State Medical Academy, e-mail: viktorcepelev@mail.ru