

**ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)»;
ООО «Лечебно-диагностический центр международного института биологических систем имени Сергея Березина», Санкт-Петербург**

ВАЖНЕЙШИЕ СОБЫТИЯ В ОНКОЛОГИИ В 2014 ГОДУ: ИММУНОТЕРАПИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ

В.М. Моисеенко¹, Н.М. Волков²

Данные, полученные при изучении противоопухолевой иммунотерапии в прошедшем году, подтвердили высокую эффективность препаратов, блокирующих супрессивные регуляторные механизмы клеточного иммунного ответа при неоперабельной меланоме, показали перспективность этого подхода в адъювантной терапии.

В 2013 г. достижения в области иммунотерапии опухолей были названы прорывом года по версии журнала «Science», одного из самых авторитетных научных изданий в мире. В первую очередь, основанием для этого были результаты длительного наблюдения больных меланомой после терапии ингибитором CTLA-4 ипилимумабом, результаты ранних фаз исследований ингибиторов PD-1/PD-L1 при меланоме, раке легкого и раке почки, а также работ по адаптивной иммунотерапии с применением аутологичных Т-лимфоцитов с химерным рецептором к CD19 (антигену В-клеток) при хроническом лимфолейкозе и остром лимфобластном лейкозе [1]. Эти успехи ознаменовали начало новой эпохи в противоопухолевой терапии, хотя и не были неожиданностью, а явились результатом многолетних научных разработок [2]. Место иммунотерапии в лечении злокачественных новообразований по-прежнему далеко не окончательно определено.

В 2014 г. получены новые данные как о клиническом применении иммунотерапии, так и о биологии иммунного ответа при опухолях. Первые препараты из группы ингибиторов PD-1 пембролизумаб и ниволумаб одобрены FDA в сентябре и декабре 2014 г. соответственно для лечения больных диссеминированной меланомой после ипилимумаба и ингибиторов BRAF.

Особый интерес представляют результаты применения ипилимумаба в адъювантной терапии меланомы с высоким риском рецидива. Также опубликованы данные продленного наблюдения эффективности ингибиторов PD-1/PD-L1 у больных меланомой, новые результаты по оценке эффективности этих препаратов у больных другими опухолями. Продолжено изучение адаптивной иммунотерапии с применением аутологичных Т-лимфоцитов с химерным рецептором к CD19. Целый ряд работ посвящен антигенам опухолей, ответственным за Т-клеточный противоопухолевый иммунный ответ.

Об этих новых событиях в изучении иммунотерапии опухолей, произошедших в 2014 г., и пойдет речь далее.

Исторически первым препаратом, показавшим в клинических исследованиях увеличение выживаемости больных диссеминированной меланомой, стал ипилимумаб, моноклональное антитело, блокирующее рецептор CTLA-4 на Т-лимфоцитах. Этот рецептор появляется на поверхности Т-клетки после взаимодействия с антиген-презентирующей клеткой и выполняет роль антагониста основного, стимулирующего Т-клетки, рецептора CD28, конкурируя с ним за связывание с лигандами CD80 и CD86 и посылая тормозящий сигнал на внутриклеточные каскады. Таким образом CTLA-4 ограничивает чрезмерную активацию Т-лимфоцитов на ранних этапах. Блокирование рецептора антителом приводит к активации антиген-специфического клона Т-лимфоцитов, что потенцирует иммунный ответ (рис. 1).

В исследовании III фазы при меланоме ипилимумаб в комбинации с пептидной вакциной gp100 или в монорежиме в качестве второй линии терапии увеличил медиану общей выживаемости на 3,6 месяца по сравнению с вакциной gp100

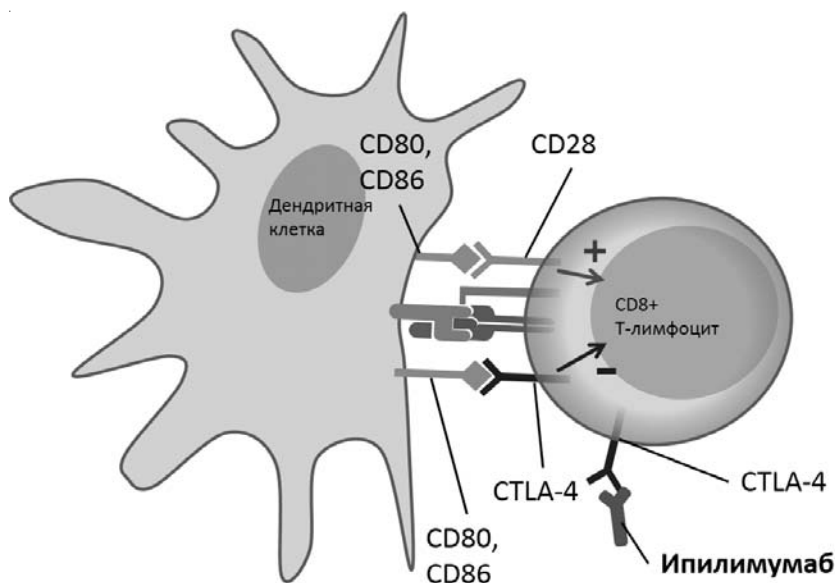


Рис.1. Механизм действия ипилимумаба

[3]. При этом частота объективных эффектов не превышала 10,9%. Важно, что после терапии ипилимумабом у 20% больных выживаемость измерялась годами. В исследовании в комбинации с дакарбазином против дакарбазина в монорежиме в первой линии лечения также было отмечено достоверное увеличение медианы общей выживаемости на 2,1 месяца [4]. На основании этих данных ипилимумаб был одобрен FDA в 2011 г. к применению в лечении меланомы.

Логичным продолжением явилось исследование применения ипилимумаба в адъювантной терапии при меланоме кожи. Первичные результаты исследования III фазы были опубликованы в прошедшем году. В исследовании включен 951 больной меланомой кожи III стадии после хирургического лечения. Пациенты рандомизировались в соотношении 1:1 в группу лечения препаратом ипилимумаб 10 мг/кг 4 дозы с интервалом в 3 недели и далее каждые 3 месяца до 3-х лет или в группу плацебо. Первичной целью исследования была безрецидивная выживаемость. Согласно представленным на конгрессе ASCO2014 результатам медиана безрецидивной выживаемости в группе лечения ипилимумабом составила 26.1 месяца против 17.1 месяца в группе плацебо (HR=0.75; 95% CI, 0.64-0.90; Log-rank $p=0.0013$), а 3-летняя безрецидивная выживаемость составила 46.5% против 34.8% соответственно [5], что превосходит результаты, показанные для адъювантной терапии интерфероном. Однако, токсичность лечения была высока. Нежелательные явления 3-4 степеней наблюдались у 42% пациентов, у 52% больных лечение прекращено из-за токсичности, причем у 38% еще в фазе индукции (в первые 12 недель). Следует заметить, что доза препарата 10 мг/кг, применявшаяся в исследовании, была выше рекомендованной для метастатической меланомы (3 мг/кг). Несмотря на очевидную эффективность препарата, высокая частота ток-

сических реакций может оказаться важным ограничивающим фактором для его применения в адъювантном режиме, по крайней мере, в дозе 10 мг/кг.

Наибольший интерес в качестве мишени для воздействия препаратов в настоящее время представляет еще один рецептор, участвующий в регуляции клеточного звена иммунитета, – PD-1. Этот рецептор экспрессируется на активированных эффекторных Т-лимфоцитах и в норме служит для защиты собственных клеток от аутоиммунной реакции в условиях инфекции и воспаления в тканях. Взаимодействие рецептора с лигандом (PD-L1 или PD-L2) на поверхности антиген-презентирующих клеток или клеток-мишеней является стимулом, угнетающим активность Т-лимфоцитов, вызывающим их апоптоз [6]. Как выяснилось, этот механизм используют и опухолевые клетки, экспрессируя на своей поверхности лиганды PD-1 [7]. В предклинических работах было показано, что блокирование рецептора или лиганда антителами способно привести к активации противоопухолевого цитотоксического действия лимфоцитов [8] (рис. 2).

В 2012 г. опубликованы данные о результатах лечения антителом против PD-1 ниволумабом 296-ти больных различными диссеминированными опухолями в расширенном исследовании I фазы. Объективные ответы наблюдались у 18% больных немелкоклеточным раком легкого, 28% больных меланомой и 27% больных раком почки [9]. В 2013 г. последовали данные продленного наблюдения пациентов. Медиана общей выживаемости больных меланомой на всех дозовых уровнях составила 16.8 месяцев, а у больных, получавших препарат в дозе 3 мг/кг, избранной для дальнейшего изучения в исследованиях III фазы – 20,3 месяца. 40% больных живы через 3 года от начала лечения [10].

В настоящее время продолжается исследование III фазы, в котором проводится сравнение терапии ниволу-

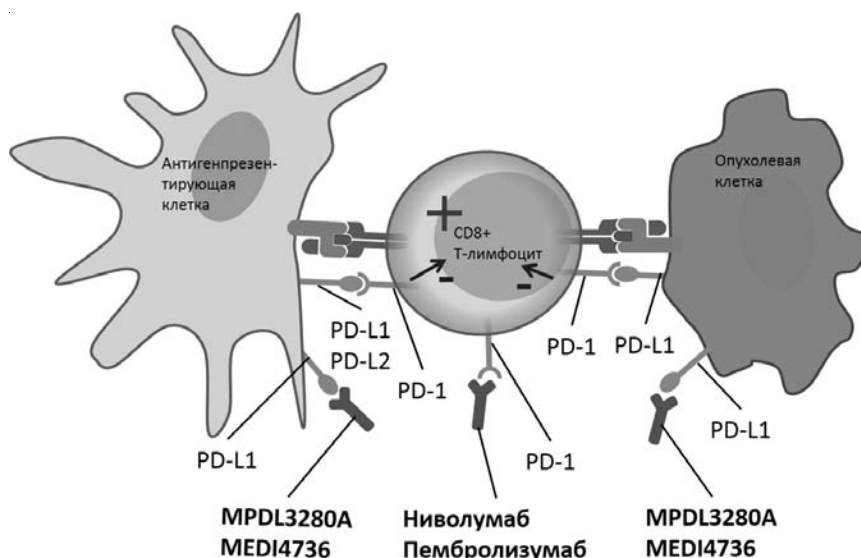


Рис. 2. Механизм действия анти-PD-1 и анти-PD-L1 антител.

мабом с химиотерапией дакарбазином или паклитаксолом и карбоплатином у больных диссеминированной меланомой кожи после терапии ипилимумабом (и ингибиторами BRAF при наличии мутации). Опубликованы данные промежуточного анализа эффективности у первых 120 пациентов в группе ниволумаба и 47 пациентов в группе химиотерапии после периода наблюдения не менее 6 месяцев. Частота объективных ответов на фоне терапии ниволумабом составила 32% против 11% на фоне химиотерапии, медиана времени достижения объективного ответа оказалась равной 2,1 и 3,5 месяцам соответственно. Медиана длительности эффекта для ниволумаба не достигнута (от 1,4 + до 10 + мес.), причем у 95% эффект сохраняется на момент анализа. В то же время медиана длительности эффекта на фоне химиотерапии составила 3,6 месяца [11]. На основании этих данных, учитывая высокую частоту и длительность эффектов у получавших ранее терапию больных диссеминированной меланомой кожи, препарат получил ускоренное одобрение FDA в декабре 2014 г.

В конце 2014 г. также представлены первые результаты другого исследования III фазы, в котором ниволумаб сравнивается с дакарбазином у больных меланомой кожи без мутации BRAF, ранее не получавших лекарственную терапию по поводу метастатического процесса. В исследование включено 418 пациентов. На момент проведения анализа ниволумаб показал свое превосходство над дакарбазином как в однолетней выживаемости (72.9% против 42.1%, HR=0.42; $p < 0,001$), выживаемости без прогрессирования (медиана 5.1 против 2.2 мес., $p < 0,001$), так и в частоте объективных ответов (40.0% против 13.9% соответственно, $p < 0,001$). Причем это преимущество наблюдалось во всех группах, в т.ч. и стратифицированных по наличию экспрессии PD-L1 в опухоли. Частота нежелательных явлений 3-4 степени также была в пользу ниволумаба (11.7% против 7.6%) [12]. В настоящее время проводится также исследование по сравнению ниволу-

маба или комбинации его с ипилимумабом против монотерапии ипилимумабом в качестве первой линии терапии при диссеминированной меланоме.

Другой ингибитор PD-1 пембролизумаб также получил в 2014 году ускоренное одобрение FDA на основании данных, полученных при рандомизированном сравнении доз (2 мг/кг и 10 мг/кг каждые 3 недели) в расширенной когорте исследования I фазы KEYNOTE-001 у 173-х больных диссеминированной меланомой кожи после терапии ипилимумабом. Исследователи наблюдали частоту объективных эффектов 26% при обеих дозах препарата, причем 86% эффектов продолжались на момент анализа [13]. Всего в данном исследовании, учитывая нерандомизированную когорту, в которой часть пациентов не получали ранее ипилимумаб, включено 411 больных меланомой. При совокупном анализе однолетняя выживаемость составила 71%, а частота объективных ответов 40% у больных, не получавших ипилимумаб, и 28% у пациентов с рефрактерностью к этому препарату. Частота нежелательных явлений 3-4 степени составила 12% [14].

Весьма многообещающими представляются данные исследования I фазы комбинации антител против CTLA-4 и PD-1 ипилимумаба и ниволумаба. Больные диссеминированной меланомой с прогрессированием после 1-3 линий лекарственной терапии получали оба препарата последовательно (N=33) или одновременно (N=53). Согласно опубликованным результатам в группе с одновременным лечением объективные эффекты наблюдались у 40% больных, при этом на максимальном дозовом уровне – у 53%, тогда как при последовательном назначении препаратов частота объективных ответов составила 20% [15]. В 2014 г. представлены результаты длительного наблюдения когорты с одновременным применением препаратов. Частота полных клинических регрессов составила 17%, а 1- и 2-годичная выживаемость – 85% и 79%, что для диссеминированной меланомы является беспре-

центно высоким результатом. Стоит, однако, заметить, что токсичность комбинации оказалась также высока. Частота нежелательных явлений 3-4 степени составила 62% [16].

Особый интерес представляет целый ряд работ, опубликованных в 2014 году, касающихся применения иммунотерапии ингибиторами PD-1/PD-L1 при опухолях различных локализаций помимо меланомы кожи.

В нескольких исследованиях показаны первичные результаты по оценке эффективности ингибиторов PD-1/PD-L1 при диссеминированном немелкоклеточном раке легкого (НМРЛ). Ниволумаб в дозе 3 мг/кг в качестве 1-й линии терапии у 20 пациентов с НМРЛ показал частоту объективных ответов 30%, причем на момент анализа 5 из 6 ответов продолжались. При этом из 15-ти образцов опухолей в 9-ти обнаружена экспрессия PD-L1. Частота объективных ответов составила 67% у пациентов с экспрессией PD-L1, тогда как ни одного эффекта не наблюдалось при отсутствии экспрессии маркера [17]. Также были представлены данные длительного наблюдения 129 больных метастатическим НМРЛ, получавших ниволумаб в различных дозах после предшествующей терапии (54% получали ранее ≥ 3 линий лечения) в рамках исследования I фазы. В зависимости от дозовых уровней медиана общей выживаемости (МОВ) варьировала от 9,2 до 14,9 месяцев, а 1- и 2-годичная выживаемость в пределах 32-56% и 12-45% соответственно. Частота объективных ответов составила 17% (22/129), а медиана длительности ответа – 17 месяцев [18].

Подобные результаты показаны в исследованиях пембролизумаба. Частота объективных ответов на фоне терапии препаратом в первой линии лечения у 45 больных неоперабельным НМРЛ с экспрессией PD-L1 составила 36%. Нежелательные явления всех степеней наблюдались у 52% больных, всего в одном случае отмечено нежелательное явление 3 степени [19]. В другой работе исследовалась активность различных доз препарата у 221 ранее леченного больного НМРЛ. Частота объективных ответов составила 21% (24% у пациентов с экспрессией PD-L1 в опухоли и 8% у больных без нее). Частота токсичности всех степеней и 3/4 степени оказалась 48% и 6% соответственно, что характеризует препарат как достаточно безопасный. Наблюдались 3 случая пневмонита 3-4 степени [20].

Первые результаты продолжающегося исследования I фазы анти-PD-L1 антитела MEDI4736 показали активность препарата при НМРЛ у ранее получавших и не получавших лечение пациентов. Из 13 больных у 5 наблюдалось существенное уменьшение опухоли, у 3-х – достигшее критериев частичного регресса [21].

Несмотря на очевидную эффективность ингибиторов PD-1/PD-L1 при НМРЛ, пока ни один из них не одобрен к применению при этом заболевании, роль этих препаратов продолжает изучаться. В настоящее время проводятся исследования III фазы 4-х препаратов данной группы (ниволумаба, пембролизумаба, MEDI4736, MPDL3280A) при НМРЛ.

Опубликованы результаты исследования II фазы ниволумаба в различных дозах у 168 больных раком почки, ранее получавших лечение (70% пациентов получали 2 и более линий терапии). Частота объективных ответов составила 20-22% при применении препарата в разных дозах. Причем, при периоде наблюдения >16 месяцев на фоне лечения минимальной из изучавшихся доз медиана длительности ответа составила 15,7 мес., а МОВ 18,2 мес., тогда как для других доз медианы не были достигнуты [22].

Впервые показана эффективность MPDL3280A (анти-тела против PD-L1, одного из лигандов рецептора PD-1) при метастатическом уротелиальном раке мочевого пузыря после предшествующей терапии (у 71% – не менее 2 линий). Из 20 пациентов, у которых выявлена экспрессия PD-L1 в опухоли, у 10 (50%) наблюдался объективный ответ (у 1 полный и у 9 частичный регресс) [23].

Также впервые представлены результаты применения пембролизумаба при диссеминированном раке желудка. В когорте исследования Ib фазы среди ранее получавших химиотерапию пациентов описана частота объективных ответов 30-32% (в зависимости от региона), что превосходит эффективность всех имеющихся на сегодняшний день опций в лечении этих больных [24].

Это далеко не все данные об эффективности иммунотерапии ингибиторами молекул, регулирующих клеточный иммунитет при различных опухолях, опубликованные в прошедшем году. Продолжаются исследования этих препаратов в комбинациях с другими методами лечения.

По-прежнему остается открытым вопрос о предиктивных маркерах эффективности иммунотерапии. Экспрессия PD-L1 в опухоли очевидно обладает предиктивным значением. В множестве работ показано, что отсутствие экспрессии белка связано с низкой вероятностью объективного ответа при лечении антителами против PD-1/PD-L1. Однако, достаточно выраженные и длительные эффекты все же наблюдаются и у пациентов с PD-L1-негативными опухолями. Кроме того, определение экспрессии этого белка в опухоли представляет ряд проблем, связанных с вариабельностью ее во времени, в зависимости от лечения, экспрессией на клетках стромы. До сих пор отсутствует унификация способов и критериев оценки экспрессии PD-L1 в клинических исследованиях. Таким образом, на сегодняшний день большинством исследователей отвергается значение данного маркера для отбора пациентов, подлежащих терапии ингибиторами PD-1/PD-L1 [25]. Маркер требует стандартизации методики определения и дальнейшей валидации в крупных исследованиях.

Поиск предиктивных факторов эффективности иммунотерапии развивается и в другом направлении. Ряд работ показал существенную роль мутированных нео-антигенов опухоли в развитии иммунного ответа. Так, Snyder A. и соавт. провели полноэкзомное секвенирование образцов опухолей больных меланомой, получавших терапию анти-CTLA-4 антителами и пилимумабом или тремелимумабом. Оказалось, что клиническая эффективность

лечения коррелировала с мутационной нагрузкой в опухоли (большее число мутаций было связано с наличием эффекта терапии). Однако, этот показатель не позволял сам по себе предсказать результат лечения. Исследователи пошли дальше: на основании данных мутационного анализа были смоделированы нео-антигенные эпитопы, презентруемые в комплексе с МНС-I. Анализ набора нео-антигенов в опухолях позволил определить сигнатуры, характерные для опухолей пациентов, ответивших на лечение [26].

В предклинических работах на моделях опухолей у мышей получено подтверждение значимости нео-антигенов, формирующихся на основе опухоль-специфических мутаций, как мишеней Т-лимфоцитов при развитии противоопухолевого иммунного ответа. В этих экспериментах также проводились полноэкзомное секвенирование опухолей и компьютерный анализ потенциальных мутантных нео-антигенов, представляемых в комплексе с МНС-I. Иммунизация животных смоделированными таким путем пептидами приводила к развитию противоопухолевого иммунного ответа [27, 28]. Более того, оказалось, что при введении животным антител против CTLA-4 или PD-1 происходит активация клонов Т-лимфоцитов, изначально существовавших в опухоли, специфически распознающих эти нео-антигены, что и обуславливает противоопухолевый ответ [27]. Эти данные проливают свет на биологические механизмы иммунотерапии опухолей и, кроме того, открывают потенциальные возможности для создания индивидуальных противоопухолевых вакцин на основе нео-антигенов.

В подтверждение этой концепции опубликованы результаты научной работы, в которой использован принципиально новый подход на практике. В опухоли больной холангиокарциномой путем секвенирования выявлены 26 опухоль-специфических мутаций. В опухоль-инфильтрирующих лимфоцитах обнаружены CD4+ Т-клетки, распознающие один из мутированных нео-антигенов. Введение обогащенных (25% клеток, специфичных к нео-антигену) аутологичных Т-лимфоцитов пациентке привело к умеренному регрессу и длительной стабилизации опухолевого процесса, а повторное введение уже обогащенных до 95% специфичных клеток при прогрессировании вновь позволило добиться выраженного регресса [29]. Причем ранее пациентка уже получала лечение опухоль-инфильтрирующими Т-лимфоцитами, не подвергнутыми селекции, без существенного эффекта.

Учитывая высочайшую сложность и наукоемкость описанного подхода, трудно ожидать, что в ближайшее время он войдет в клиническую практику, однако, эти данные открывают большие перспективы для будущего развития иммунотерапии опухолей. Теоретически, учитывая патогенетическую роль мутаций в канцерогенезе, иммунотерапия, направленная на нео-антигены, потенциально может быть эффективна при любых злокачественных новообразованиях.

До недавнего времени успешный опыт применения культивированных *ex vivo* опухоль-инфильтрирующих Т-

лимфоцитов в терапевтических целях практически полностью ограничивался исследованиями, проведенными при меланоме кожи [30], тогда как при других злокачественных новообразованиях лишь в отдельных случаях удавалось получить Т-лимфоциты, способные распознавать и уничтожать опухолевые клетки [31].

В 2014 г. впервые положительные результаты получены при применении методики у больных раком шейки матки. В работе проводили селекцию опухоль-инфильтрирующих Т-лимфоцитов по реактивности против онкобелков E6 и E7 вируса папилломы человека, известного как патогенетический фактор развития рака шейки матки, опухолей головы и шеи. Реактивность Т-клеток к этим онкобелкам наблюдалась в 6 из 8 случаев. Эффектов у 2 пациентов, которым вводились лимфоциты, не реактивные к E6/E7, отмечено не было. В то же время у остальных 6-ти пациентов зафиксировано 2 полных регресса, которые продолжались на момент анализа 18 и 11 месяцев, и 1 частичный регресс [32]. Эти данные, помимо доказательства эффективности методики при раке шейки матки, показывают важную роль вирусных антигенов как мишеней для иммунотерапии опухолей.

Еще в 2013 году первые многообещающие результаты были получены при исследовании терапии Т-лимфоцитами с химерным рецептором к CD19 – антигену В-клеток, экспрессируемому клетками лимфом, хронического лимфолейкоза и острого лимфобластного лейкоза. В прошедшем году опубликованы данные дальнейших исследований по применению этой методики у больных В-клеточным острым лимфобластным лейкозом, резистентных к химиотерапии. В двух работах включено 16 и 30 больных. Полного ответа удалось достигнуть у 88% и 90% больных соответственно, причем очевидный эффект терапии наблюдался уже в течение недели после введения Т-лимфоцитов [33, 34]. Эффекты были длительными: в одном исследовании 6-месячная бессобытийная и общая выживаемость составила 67% и 78% соответственно [34]. Основные виды токсичности, наблюдавшиеся у всех пациентов на фоне лечения, – В-клеточная аплазия, синдром выброса цитокинов – были контролируемы при помощи терапии гамма-глобулином и антителом, блокирующим рецептор интерлейкина-6, тоцилизумабом. Эти результаты позволяют надеяться на успех в лечении больных данной патологией, однако, как и все другие виды терапии Т-лимфоцитами, методика пока доступна только в клинических исследованиях и может быть воспроизведена только в специализированных академических центрах.

Также в прошлом году опубликованы первичные данные по общей выживаемости в исследовании III фазы, в котором сравнивалась эффективность онколитической вакцины T-VEC и подкожного введения гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (ГМ-КСФ) при нерезектабельной или метастатической меланоме кожи. Вакцина представляет собой генетически измененный вирус простого герпеса, способ-

ный к экспрессии ГМ-КСФ и преимущественной репликации в опухолевых клетках. После введения в опухолевый очаг вирус разрушает опухолевые клетки и создает высокую концентрацию ГМ-КСФ, который в свою очередь привлекает антиген-презентирующие клетки. Последние перерабатывают продукты распада злокачественных клеток и представляют их Т-лимфоцитам. В исследование включено 436 больных. Первичная цель – преимущество в частоте длительных (≥ 6 мес.) эффектов – была достигнута (16% против 2%, $p < 0,0001$). В целом частота объективных ответов на фоне вакцины составила 26% (11% полных регрессов) против 6% (1% полных регрессов). Отмечено преимущество вакцины в МОВ на 4,4 месяца (23,3 против 18,9 мес.), не достигшее, однако, статистической достоверности ($p = 0,051$) [35].

Таким образом, данные, полученные при изучении противоопухолевой иммунотерапии в прошедшем году, подтвердили высокую эффективность препаратов, блокирующих супрессивные регуляторные механизмы клеточного иммунного ответа при неоперабельной меланоме, показали перспективность этого подхода в адъювантной терапии. Расширен спектр других злокачественных новообразований помимо меланомы, при которых иммунотерапия доказывает свою активность. Глубже стали знания о биологии противоопухолевого иммунитета и факторах, определяющих эффективность лечения.

На сегодняшний день иммунотерапия опухолей все еще находится на раннем этапе своего развития, наблюдается пока только раскрытие ее потенциала. Но этот потенциал уже способен изменить взгляды на будущее лекарственной терапии онкологических заболеваний.

Список литературы

1. Couzin-Frankel J. Breakthrough of the year 2013. Cancer immunotherapy // Science. – 2013. – Vol.342. – №6165. – P.1432-1433.
2. Волков Н.М. Иммунотерапия рака - вжнейшее достижение мировой науки в 2013 году // Практическая онкология. – 2014. – Том 15, №1. – С.1-6.
3. Hodi F, O'Day S, McDermott D. et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma // N.Engl.J.Med. – 2010. – Vol.363. – №8. – P.711-723.
4. Robert C, Thomas L, Bondarenko I. et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma // N.Engl.J.Med. – 2011. – Vol.364. – №26. – P.2517-2526.
5. Eggermont A, Chiarion-Sileni V, Grob J.J. et al. Ipilimumab versus placebo after complete resection of stage III melanoma: Initial efficacy and safety results from the EORTC 18071 phase III trial // J. Clin. Oncol. – 2014. – Vol.32. – Suppl.5. – Abstr.LBA9008.
6. Keir M, Butte M, Freeman G. et al. PD-1 and its ligands in tolerance and immunity // Annu.Rev.Immunol. – 2008. – Vol.26. – P.677-704.
7. Dong H, Strome S, Salomao D. et al. Tumor-associated B7-H1 promotes T-cell apoptosis: a potential mechanism of immune evasion // Nat.Med. – 2002. – Vol.8. – №8. – P.793-800.
8. Iwai Y, Ishida M, Tanaka Y. et al. Involvement of PD-L1 on tumor cells in the escape from host immune system and tumor immunotherapy by PD-L1 blockade // Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A. – 2002. – Vol.99. – №19. – P.12293-12297.
9. Topalian S, Hodi F, Brahmer J. et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer // N.Engl.J.Med. – 2012. – Vol.366. – №26. – P.2443-2454.
10. Sznol M, Kluger H, Hodi S. et al. Survival and long-term follow-up of safety and response in patients (pts) with advanced melanoma (MEL) in a phase I trial of nivolumab (anti-PD-1; BMS-936558; ONO-4538) // J Clin Oncol. – 2013. – Vol.31. – №18_suppl (June 20 Supplement). – Abstr. CRA9006.
11. Weber J, Minor D, D'Angelo S. et al. A phase III randomized, open-label study of nivolumab (anti-PD-1; BMS-936558; ONO-4538) versus investigator's choice chemotherapy (ICC) in patients with advanced melanoma after prior anti-CTLA-4 therapy // Ann. Oncol. – 2014. – Vol.25. – Suppl.4. – Abstr.LBA3_PR.
12. Robert C, Long G. V., Brady B. et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation // N.Engl.J.Med. – 2015. – Vol.372. – №4. – P.320-330.
13. Robert C, Ribas A, Wolchok J.D. 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. – Vol.384. – №9948. – P.1109-1117.
14. Ribas A, Hodi S, Kefford R. et al. Efficacy and safety of the anti-PD-1 monoclonal antibody MK-3475 in 411 patients (pts) with melanoma (MEL) // J. Clin. Oncol. – 2014. – Vol.32. – Suppl.5. – Abstr.LBA9000.
15. Wolchok J., Kluger H, Callaban M. et al. Nivolumab plus ipilimumab in advanced melanoma // N.Engl.J.Med. – 2013. – Vol.369. – №2. – P.122-133.
16. Kluger H, Sznol M, Callaban M. et al. Survival, response duration, and activity by BRAF mutation (MT) status in a phase 1 trial of nivolumab (anti-PD-1, BMS-936558, ONO-4538) and ipilimumab (IPI) concurrent therapy in advanced melanoma (MEL) // Ann. Oncol. – 2014. – Vol.25. – suppl.4. – iv374-iv393. – Abstr.10850.
17. Gettinger S, Shepherd F, Antonia S. et al. First-line nivolumab (anti-PD-1; BMS-936558, ONO-4538) monotherapy in advanced NSCLC: Safety, efficacy, and correlation of outcomes with PD-L1 status // J. Clin. Oncol. – 2014. – Vol.32. – Suppl.5. – Abstr.8024.

18. *Brabmer J., Horn L., Gandhi L. et al.* Nivolumab (anti-PD-1, BMS-936558, ONO-4538) in patients (pts) with advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): Survival and clinical activity by subgroup analysis // *J. Clin. Oncol.* – 2014. – Vol.32. – Suppl.5. – Abstr. 8112.
19. *Rizvi N., Garon E., Patnaik A. et al.* Safety and clinical activity of MK-3475 as initial therapy in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) // *J. Clin. Oncol.* – 2014. – Vol.32. – Suppl.5. – Abstr. 8007.
20. *Garon E., Leighl N., Rizvi N. et al.* Safety and clinical activity of MK-3475 in previously treated patients (pts) with non-small cell lung cancer (NSCLC) // *J. Clin. Oncol.* – 2014. – Vol.32. – Suppl.5. – Abstr.8020.
21. *Brabmer J., Rizvi N., Lutzky J. et al.* Clinical activity and biomarkers of MEDI4736, an anti-PD-L1 antibody, in patients with NSCLC // *J. Clin. Oncol.* – 2014. – Vol.32. – Suppl.5. – Abstr.8021.
22. *Motzer R., Rini B., McDermott D. et al.* Nivolumab for metastatic renal cell carcinoma (mRCC): Results of a randomized, dose-ranging phase II trial // *J. Clin. Oncol.* – 2014. – Vol.32. – Suppl.5. – Abstr.5009.
23. *Powles T., Vogelzang N., Fine G. et al.* Inhibition of PD-L1 by MPDL3280A and clinical activity in pts with metastatic urothelial bladder cancer (UBC) // *J. Clin. Oncol.* – 2014. – Vol.32. – Suppl.5. – Abstr.5011.
24. *Muro K., Bang Y., Shankaran V. et al.* A phase 1b study of pembrolizumab (Pembro; MK-3475) in patients (Pts) with advanced gastric cancer // *Ann. Oncol.* – 2014. – Vol.25(5): 1-41.10.1093/annonc/mdu438.
25. *Patel S. P., Kurzrock R.* PD-L1 Expression as a Predictive Biomarker in Cancer Immunotherapy // *Mol.Cancer Ther.* – 2015. – pii: molcanther.0983.2014. [Epub ahead of print].
26. *Snyder A., Makarov V., Merghoub T. et al.* Genetic basis for clinical response to CTLA-4 blockade in melanoma // *N.Engl.J. Med.* – 2014. – Vol.371. – №23. – P.2189-2199.
27. *Gubin M. M., Zhang X., Schuster H. et al.* Checkpoint blockade cancer immunotherapy targets tumour-specific mutant antigens // *Nature.* – 2014. – Vol.515. – №7528. – P.577-581.
28. *Yadav M., Jhunjhunwala S., Phung Q. et al.* Predicting immunogenic tumour mutations by combining mass spectrometry and exome sequencing // *Nature.* – 2014. – Vol.515. – №7528. – P.572-576.
29. *Tran E., Turcotte S., Gros A. et al.* Cancer immunotherapy based on mutation-specific CD4+ T cells in a patient with epithelial cancer // *Science.* – 2014. – Vol.344. – №6184. – P.641-645.
30. *Rosenberg S. A., Yang J. C., Sherry R. M. et al.* Durable complete responses in heavily pretreated patients with metastatic melanoma using T-cell transfer immunotherapy // *Clin.Cancer Res.* – 2011. – Vol.17. – №13. – P.4550-4557.
31. *Yannelli J. R., Hyatt C., McConnell S. et al.* Growth of tumor-infiltrating lymphocytes from human solid cancers: summary of a 5-year experience // *Int.J. Cancer.* – 1996. – Vol.65. – №4. – P.413-421.
32. *Hinrichs C., Stevanovic S., Draper L. et al.* HPV-targeted tumor-infiltrating lymphocytes for cervical cancer // *J. Clin. Oncol.* – 2014. – Vol.32. – Suppl.5. – Abstr.LBA3008.
33. *Davila M., Riviere I., Wang X. et al.* Efficacy and toxicity management of 19-28z CAR T cell therapy in B cell acute lymphoblastic leukemia // *Sci.Transl.Med.* – 2014. – Vol.6. – №224. – P.224ra25.
34. *Maude S.L., Frey N., Shaw P.A. et al.* Chimeric antigen receptor T cells for sustained remissions in leukemia // *N.Engl.J. Med.* – 2014. – Vol.371. – №16. – P.1507-1517.
35. *Kaufman H., Andtbacka R., Collichio F. et al.* Primary overall survival (OS) from OPTiM, a randomized phase III trial of talimogenelaherpapvec (T-VEC) versus subcutaneous (SC) granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) for the treatment (tx) of unresected stage IIIB/C and IV melanoma // *J. Clin. Oncol.* – 2014. – Vol.32. – Suppl.5. – Abstr.9008a.