



## ИММУНОТЕРАПИЯ ПОЧЕЧНО-КЛЕТОЧНОГО РАКА. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЙ

© *О.Е. Молчанов*

ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. акад. А.М. Гранова» Минздрава России, Санкт-Петербург

*Для цитирования:* Молчанов О.Е. Иммуноterapia почечно-клеточного рака. Современное состояние проблемы и перспективные направления исследований // Урологические ведомости. – 2018. – Т. 8. – № 3. – С. 67–79. doi: 10.17816/uroved8367-79

Дата поступления: 24.07.2018

Статья принята к печати: 20.09.2018

В обзоре рассмотрены современные варианты иммунотерапии больных с диссеминированными формами почечно-клеточного рака. Приведены данные экспериментальных исследований, касающиеся дефектов иммунокомпетентных клеток и механизмов, блокирующих нормальный иммунный ответ у носителей опухолей. Проанализированы данные завершенных клинических исследований блокаторов коингибирующих молекул и цитокинов у больных почечно-клеточным раком.

**Ключевые слова:** почечно-клеточный рак; иммуноterapia; канцерогенез; иммунокомпетентные клетки; цитокины; коингибирующие молекулы.

## IMMUNOTHERAPY OF RENAL CELL CARCINOMA: CURRENT STATE OF THE PROBLEM AND PROMISING AREAS OF RESEARCH

© *O.E. Molchanov*

Russian Research Center of Radiology and Surgical Technologies named after academician A.M. Granov, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia

*For citation:* Molchanov OE. Immunotherapy of renal cell carcinoma: Current state of the problem and promising areas of research. *Urologicheskie ведомosti*. 2018;8(3):67-79. doi: 10.17816/uroved8367-79

Received: 24.07.2018

Accepted: 20.09.2018

This review considers current variants of immunotherapy in patients with disseminated renal cell carcinoma. Data from experimental studies concerning defects in immunocompetent cells and mechanisms that block the normal immune response in patients with tumors are presented. Data of completed clinical trials of blockers of co-inhibiting molecules and cytokines in patients with renal cell carcinoma are analyzed.

**Keywords:** renal cell carcinoma; immunotherapy; carcinogenesis; immunocompetent cells; cytokines; co-inhibiting molecules.

Почечно-клеточный рак составляет, по данным различных авторов, 2–4 % от всех опухолей взрослых. Ежегодно в мире регистрируется 338 000 новых случаев и 114 000 больных умирает от этого заболевания [1]. Около 70 % опухолей имеют гистологическую структуру светлоклеточного рака. Средний возраст первичного выявления — 64 года. У 30 % больных при первичном обращении обнаруживают отдаленные метастазы. Еще у 30 % они возникают в течение первого года после радикальной операции. Метастазы являются причиной смерти в 40 % случаев [2].

Почечно-клеточный рак был моделью, на которой оценивали эффективность вновь разрабатываемых препаратов с иммуномодулирующим и ангиостатическим действием. Это было связано с крайне низкой чувствительностью этой опухоли к химиотерапии. Последующие молекулярно-биологические исследования показали, что выбор оказался правильным.

В последние два десятилетия разработка новых препаратов, прогностических систем, тактики и стратегии лечения онкологических больных ба-

зируется на исследованиях в области молекулярного канцерогенеза и иммунобиологии опухолей. В 2011 г. группа авторов предложила классификацию фундаментальных свойств злокачественной клетки. Она включает десять позиций: 1) резистентность к апоптозу; 2) пониженная чувствительность к регуляторам пролиферации; 3) самодостаточность в пролиферативных сигналах; 4) дерегуляция клеточной энергетики; 5) противодействие иммунологической деструкции; 6) способность к инвазии и метастазированию; 7) способность стимулировать неоангиогенез; 8) нелимитированный пролиферативный потенциал; 9) способность инициировать опухоль-ассоциированное воспаление; 10) наличие мутаций и микросателлитная нестабильность [3]. Эти свойства обеспечиваются перекрестными механизмами, что обуславливает плейотропные эффекты лекарственных препаратов, нередко выявляемые уже в процессе коммерческого использования. В процессе канцерогенеза запускаются все основные механизмы злокачественной трансформации, но выраженность их различна и зависит от особенностей регуляции в тканях, из которых развиваются опухоли. Ключевую роль в канцерогенезе почечно-клеточного рака играют процессы, связанные со стимуляцией ангиогенеза и противодействием иммунологической деструкции, что определяет тактику лечения и позволяет планировать дальнейшие клинические исследования [4].

#### ***Иммунологические дефекты, развивающиеся в процессе канцерогенеза***

Успех иммунотерапии определяется возможностью эффективного противодействия влиянию опухоли на нормальное функционирование компонентов иммунной системы. Иммунный ответ подавляется за счет нескольких механизмов: продукции гуморальных факторов, блокирующих функции иммунокомпетентных клеток и увеличивающих инвазивность и ангиогенный потенциал; изменения фенотипа лимфоцитов и миелоцитов; индукции апоптоза иммунокомпетентных клеток; нарушения рецепции и трансдукции сигналов в Т-лимфоцитах и антигенпрезентирующих клетках (АПК).

**1. Синтез гуморальных факторов, подавляющих функции иммунокомпетентных клеток и увеличивающих инвазивность и ангиогенный потенциал.** В процессе канцерогенеза опухолевая ткань продуцирует ряд гуморальных факторов, обеспечивающих ее выживание в условиях агрессивного микроокружения. Среди них существен-

ная роль принадлежит цитокинам и хемокинам (IL-10, TGF- $\beta$ , IL-6, IL-8), MMP и ганглиозидам. Цитокины (IL-4, IL-6, IL-10, TGF- $\beta$ ) продуцируются злокачественными клетками. Они выступают в качестве аутокринных и паракринных регуляторов опухолевого роста. В канцерогенезе их роль заключается в стимуляции аттракции клеток иммунной системы, увеличении степени злокачественности опухоли за счет модулирования экспрессии интегринов, индукции адгезии и стимуляции миграции, а также в формировании микрометастазов за счет неоангиогенеза [5].

Матриксные металлопротеиназы (MMP) — семейство циклинзависимых эндопептидаз, включающее более 20 ферментов. В настоящее время выделяют восемь классов в зависимости от химической структуры [6]. В физиологических условиях MMP экспрессируются только тогда, когда требуется ремоделирование тканей (эмбриональное развитие, заживление ран, оссификация). В процессе канцерогенеза большинство опухолей секретируют MMP в межклеточное пространство, причем степень экспрессии коррелирует со стадией, инвазивностью и прогнозом заболевания [7]. MMP регулируют процессы ангиогенеза, клеточной пролиферации, апоптоз, иммуносупрессию, а также инвазивность и метастатический потенциал опухолей. В ряде клинических и экспериментальных исследований показано влияние MMP-2, 9, 14, 19 на ангиогенез и клеточную пролиферацию, что связано с расщеплением экстрацеллюлярного матрикса, высвобождением факторов роста (VEGF, b FGF) и энзиматической активацией индукторов ангиогенеза (TGF- $\alpha$ ) [8]. Регуляция инвазивности и метастазирования, а также иммуносупрессивные свойства обусловлены расщеплением рецепторов эффекторных цитокинов (IL-2R, IFN- $\alpha$ ), интегринов (CD44) и компонентов базальной мембраны (ламинин, коллаген) [9]. Механизм иммуносупрессорного действия ганглиозидов зависит от ингибирования сигнальной трансдукции в цитотоксических Т-лимфоцитах (CTL) и подавления продукции цитокинов Th1. Высокая концентрация ганглиозидов в периферической крови коррелирует с неблагоприятным прогнозом у больных с нейробластомой, меланомой и почечно-клеточным раком [10].

**2. Изменение фенотипа лимфоцитов и миелоцитов.** Под действием факторов опухоли и микроокружения изменяются функциональные свойства ряда иммунокомпетентных клеток, наиболее из-

ученными из которых на данный момент являются опухоль-ассоциированные макрофаги (ТАМ), супрессорные клетки миелоидного происхождения (MDSCs) и Т-регуляторные клетки (Treg).

В микроокружении опухоли существует две субпопуляции макрофагов (МФ) — М1 и М2. М1 — классически активируемые МФ, поляризация которых из предшественников происходит под действием липополисахарида, IFN- $\gamma$  и TNF- $\alpha$ . М2 (ТАМ) — сборное название группы клеток макрофагального ряда, индукция которых осуществляется под влиянием IL-4, IL-13, IL-10, TGF- $\beta$ , Fc-рецепторов, комплемента и глюкокортикоидов [11]. М2 образуются из моноцитов периферической крови, рекрутированных в очаг хемокиновыми лигандами (CCL-2, MCP-1), колониестимулирующими факторами (M-CSF, CSF-1) и сосудистым эндотелиальным фактором роста (VEGF), концентрация которых повышена в зонах с низким давлением кислорода [12]. В зонах хронической гипоксии в макрофагах синтезируются гипоксией индуцированные факторы (HIF-1 и HIF-2). Они дерепрессируют синтез ряда белков, повышающих инвазивный и ангиогенный потенциал опухоли [13, 14].

MDSCs представляют собой гетерогенную группу клеток, образующихся из кроветворного предшественника CD31<sup>+</sup>CD11b<sup>+</sup>CD15<sup>+</sup> под действием гуморальных факторов, синтезируемых опухолью (VEGF, IL-3, IL-4, IL-6, GM-CSF). Они имеют фенотип CD11b<sup>+</sup>CD15<sup>+</sup>IL-4R $\alpha$ <sup>+</sup> и накапливаются в большом количестве в селезенке и крови онкологических больных [15, 16]. MDSCs — ключевые компоненты в индукции иммуносупрессии на фоне хронического воспаления. В их присутствии снижается литическая активность NK, презентация антигенов DC, стимулируется поляризация предшественников МФ в сторону М2 [15].

Treg-субпопуляция составляет примерно 5–10 % от общего числа периферических лимфоцитов здорового человека. Впервые Treg-клетки описаны S. Sakaguchi et al. в 1995 г. [17]. В настоящее время им отводят ключевую роль в предотвращении развития аутоиммунных реакций и иммуносупрессии в процессе канцерогенеза. У онкологических больных число их повышается, что приводит к ускорению прогрессирования заболевания и снижению эффективности проводимого лечения [18].

**3. Индукция апоптоза иммунокомпетентных клеток.** Число Т-лимфоцитов в организме регулируется с помощью нескольких вариантов

программированной клеточной гибели: I тип — апоптоз, II тип — аутофагия. В свою очередь, апоптоз Т-лимфоцитов также подразделяется на два типа: индуцированная активацией клеточная смерть (AICD) и автономная смерть активированных клеток (ACAD) [19]. Ключевым моментом AICD является активация «рецепторов смерти». Это приводит к образованию пор в митохондриях и высвобождению эффекторных молекул. ACAD (спонтанная клеточная гибель, клеточная гибель в условиях дефицита пролиферативных сигналов) связана с дисбалансом экспрессии про- и антиапоптотических генов группы BCL-2, регулирующих проницаемость митохондриальной мембраны [20].

Одним из ключевых механизмов регуляции интенсивности клеточной гибели служит кросс-толерантность [21]. Кросс-презентация — процесс, при котором специализированные АПК поглощают, расщепляют и экспрессируют опухолевые антигены в комплексе с МНС I на поверхности мембраны, представляя их CTL. В отличие от прямой презентации, когда антиген поглощается непосредственно АПК, представляется Т-лимфоцитам без дополнительных клеточных посредников и, как правило, в очаге, кросс-презентация включает экзоцитоз специализированными АПК и презентацию в комплексе с МНС в лимфоидной ткани. При этом возможны два варианта развития событий. В одном случае запускается процесс созревания Th0 (кросс-прайминг) и генерация адекватного иммунного ответа, в другом — Th0 подвергаются апоптозу по типу ACAD или AICD. Созревание и активация полноценных DC сопровождается несколькими событиями: 1) повышением уровня экспрессии костимулирующих молекул (CD80, CD86); 2) секрецией цитокинов и хемокинов (TNF- $\alpha$ , IL-15, IL-12, IL-6, IL-8, IFN- $\gamma$ ); 3) миграцией в лимфоидные ткани; 4) подавлением фагоцитоза, процессинга и презентации новых антигенов. Нарушение одного из этих процессов приводит к неадекватному иммунному ответу. Как известно, большинство опухолей не обладают антигенами, которые существенно отличались бы от нормальных антигенов и способны были бы запускать иммунный ответ. Поэтому для созревания АПК необходима адекватная экспрессия TLR и наличие «сигналов опасности». В качестве последних выступают: 1) белки-шапероны (HSP 70, HSP 90, кальретикулин); 2) фосфатидилсеринные остатки интегринов; 3) хроматиновые белки (HMGB1); 4) пентрак-

сины (PTX3); 5) РНК и ДНК; 6) мочевиная кислота; 7) цитокины и хемокины (IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, IL-10, IL-15, TNF- $\alpha$ , MCP1, MIP-2, VEGF) [21]. В случае формирования адекватного иммунного ответа опухолевые антигены представляются в лимфоидных тканях Т-клеткам различных субпопуляций по МНС I, МНС II или CD1 пути. При нарушении «созревания» иммунокомпетентных клеток формируется кросс-толерантность.

**4. Нарушение рецепции и трансдукции сигналов в Т-лимфоцитах и АПК.** В классической многоступенчатой модели генерации специфического иммунного ответа при опухолевом росте задействованы NK, DC, Th и CTL. Незрелые дендритные клетки (iDC) поглощают компоненты разрушенных NK опухолевых клеток, мигрируют в лимфоидные органы, где превращаются в зрелые DC. Это происходит при появлении «сигналов опасности», выделяемых разрушенными опухолевыми клетками, и цитокинов, секретируемых NK: TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ . Далее, под действием цитокинов (IL-12, IL-15, IL-18, IL-2, IFN- $\gamma$ ) и в результате контактного взаимодействия происходит презентация антигена Th1, CTL, их созревание, пролиферация, активация, миграция к опухолевым клеткам. Помимо комплекса МНС II — пептид, АПК генерирует еще три группы костимулирующих молекул: семейство B7, семейство TNF- $\alpha$  и цитокины [22–25].

Система трансдукции сигнала Т-лимфоцита включает Т-рецепторный комплекс, костимулирующие и коингибирующие молекулы, киназы, амплифицирующие этот сигнал, и транскрипционные

факторы. Взаимодействие рецепторного комплекса с молекулами МНС II в связке с опухолевыми пептидами на поверхности DC, а также CD4<sup>+</sup> или CD8<sup>+</sup> с МНС II активирует протеинкиназы, которые иницируют каскад фосфорилирования, приводящий к усилению экспрессии транскрипционных факторов (NF- $\kappa$ B, NFAT) и генерации эффекторных сигналов [26]. Костимулирующие (CD28, ICOS, CD27, CD137, OX40, LIGHT-R) и коингибирующие молекулы (CTLA-4, PD-1) модулируют процессы активации Т-лимфоцита, определяя, будет ли ответ адекватным, или клетка войдет в состояние анергии. В процессе представления антигена Т-лимфоциту происходит последовательное взаимодействие рецепторов на мембранах двух контактирующих клеток, что обуславливает созревание Th и CTL [27].

Дефекты трансдукции сигнала в иммунокомпетентных клетках, вовлеченных в противоопухолевый иммунный ответ, выявляются на разных уровнях: от мембранной рецепции до регуляции транскрипции эффекторных генов (табл. 1). Еще в 80-х гг. прошлого века установлено, что у лимфоцитов, находящихся под влиянием микроокружения опухоли, снижены клоногенный потенциал, пролиферативная и литическая активность. При этом все эти изменения в меньшей степени выражены в клетках периферической крови больных-опухоленосителей. Культивация *in vitro* опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов приводит к восстановлению их функциональной активности, что говорит о вторичном, индуцированном характере выявляемых изменений [28].

Таблица 1

### Дефекты иммунокомпетентных клеток, вызванные влиянием микроокружения опухоли

Table 1

#### Defects in immunocompetent cells caused by the influence of the tumor microenvironment

Клетка	Компонент	Последствия
DC	МНС I, II	↓презентации антигена
	B7.1 (CD80)	кросс-толерантность
	B7.2 (CD86)	кросс-толерантность
NK	ζ-цепь TCR	↓распознавания антигена
CTL	ζ-цепь TCR	↓распознавания антигена
	α/β-цепи IL-2R (рецептор IL-2)	↓активации
	Гранзим B	↓эффекторных функций
	Компоненты тирозинкиназ	↓трансдукции сигнала
	Ингибитор фактора транскрипции NFκB (IκB)	↓ экспрессии эффекторных компонентов



**Блокаторы коингибирующих молекул в лечении больных почечно-клеточным раком**

Многообразие факторов, подавляющих нормальный иммунный ответ, а также перекрестные механизмы, затрагивающие различные компоненты канцерогенеза, определяют целесообразность использования нескольких препаратов с разными точками приложения. В последние годы ренессанс иммунотерапии связан с появлением препаратов, блокирующих коингибирующие молекулы. Созревание и активация полноценных дендритных клеток возможна лишь при адекватном прохождении сигнала за счет контактного и дистантного взаимодействия опухолевой клетки, антигенпрезентирующей клетки и Т-лимфоцита (табл. 2) [29].

В 1996 г. в экспериментальном исследовании продемонстрировано, что блокада комплекса CD28/CTLA-4 способствовала регрессу опухолей [30]. Эта публикация положила начало работам по созданию моноклональных антител, блокирующих этот механизм. CTLA-4 экспрессируется исключительно на Т-лимфоцитах, преимущественно на CD4<sup>+</sup> [31]. В опухоли активация CTLA-4 приводит к подавлению функций CD4<sup>+</sup> и активации Treg [32]. CTLA-4 является главным лигандом CD80/86, экспрессированных на антигенпрезентирующих клетках [33]. На основе моноклональных антител, блокирующих CTLA-4, созданы Ипилимумаб (IgG1, Bristol-Myers Squibb) и Тремелиумаб (IgG2, AstraZeneca/Medimmune) [34, 35].

PD-L1 характеризуется высокой степенью экспрессии на опухолевых клетках и опухоль-инфильтрирующих Т-лимфоцитах (TIL), ассоциирующейся

с плохим прогнозом заболевания [36]. Его продукцию регулирует IFN-γ. Экспрессия PD-L2 зависит от IL-4. Он выявляется на дендритных клетках и макрофагах. PD-1, так же как и CTLA-4, редуцирует литическую активность иммунокомпетентных клеток, но, в отличие от последнего, экспрессируется на большем числе субпопуляций, включая В, NK, CD4<sup>+</sup>- и CD8<sup>+</sup>-лимфоциты [37].

К настоящему времени проведено несколько клинических испытаний у больных диссеминированным почечно-клеточным раком, в которых использовались блокаторы коингибирующих молекул. Ниволумаб (IgG4, Bristol-Myers Squibb) продемонстрировал высокую степень эффективности в рамках III фазы испытаний (CheckMate 025). В исследование были включены 420 больных, которые в первой линии получали Пазопаниб или Суинитиниб. В качестве препарата сравнения выступал Эверолимус. Ниволумаб вводили в дозе 3 мг/кг каждые две недели, Эверолимус — 10 мг ежедневно. По шкале MSKCC 35 % больных относились к группе неблагоприятного прогноза, 50 % — промежуточного и 15 % — благоприятного. Медиана выживаемости в группе получавших Эверолимус составила 19,6 мес., Ниволумаб — 25 мес. Объективный ответ в исследуемой группе получен в 25 %. Продолжительность ответа — 12 месяцев. В подгруппе с высокой степенью экспрессии PD-L1 (≥1 %) медиана выживаемости составила 21,8 мес., с низкой (<1 %) — 27,4 мес. [38].

В исследовании эффективности Атезолизумаба (anti-PD-L1, IgG1, Genetech) в группе из 70 больных почечно-клеточным раком в рамках Ia фазы были

Таблица 2

**Компоненты дистантного и контактного взаимодействия иммунологического синапса**

Table 2

**Elements of distant and contact interaction at the immunologic synapse**

Опухолевая клетка	Т-лимфоцит	DC	Костимуляция (+) Коингибирование (-)
Контактные взаимодействия			
MHC I	TCR	MHC II	-
PD-L1/L2	PD-1	PD-L1	-
-	PD-L1	PD-1	-
CD80	CD28	CD80/86	+
-	CTLA-4	CD80/86	-
-	CD40L	CD40	+
Дистантные взаимодействия			
-	IL-2, IL-12, IFN-γ		
IL-6, VEGF, TGF-β		-	

Таблица 3

## Дефекты иммунокомпетентных клеток, вызванные влиянием микроокружения опухоли

Table 3

## Combined treatment regimens for patients with renal cell cancer

Фаза	Комбинация	Исследуемая группа	Статус исследования
III	Авелумаб + Акситиниб vs Сунитиниб	Светлоклеточный рак, 1-я линия	Набор больных
III	Ниволумаб + Ипилимумаб vs Сунитиниб	1-я линия	Набор закончен
III	Пембролизумаб + Акситиниб vs Сунитиниб	1-я линия	Продолжается набор
III	Атезолизумаб + Бевацизумаб vs Сунитиниб	1-я линия	Набор закончен
II	Пембролизумаб + PEG-IFN vs Пембролизумаб + Ипилимумаб	2-я линия	Продолжается набор
III	Атезолизумаб + Бевацизумаб vs Сунитиниб vs Атезолизумаб	1-я линия	Продолжается набор

продемонстрированы обнадеживающие результаты. Медиана выживаемости составила 28,9 мес., безрецидивная выживаемость — 5,6 мес., частота объективных ответов — 15 % [39].

Проведен ряд исследований по оценке безопасности и эффективности блокаторов коингибирующих молекул (ипилимумаб, BMS936559) [40, 41]. Но, исходя из особенностей канцерогенеза почечно-клеточного рака, наиболее перспективными представляются комбинированные режимы, где блокаторы коингибирующих молекул сочетаются с цитокинами, ингибиторами ангиогенеза и тирозинкиназ. В большинстве проводимых исследований продолжается набор больных и проводится промежуточная оценка эффективности лечения (табл. 3) [42].

#### Цитокины в лечении больных почечно-клеточным раком

Другим направлением иммунотерапии почечно-клеточного рака является цитокинотерапия. Исследования последних лет показывают, что потенциал ее далеко не исчерпан. Связано это с появлением молекулярно-биологических данных, позволяющих обоснованно создавать эффективные комбинации цитокинов с химио- и таргетными препаратами [43]. Наибольшее распространение в клинике получили препараты, созданные на основе IL-2, IFN- $\alpha$  и TNF- $\alpha$ .

IL-2 — один из ключевых цитокинов в организме, обладающий плеiotропным эффектом, запускаящий целый каскад иммунологических реакций, обеспечивающих адекватный иммунный ответ. IL-2 был описан в 1976 г. [44]. Его появление привело к революционному изменению подходов к лечению больных с диссеминированными формами почечно-клеточного рака и меланомы. К на-

стоящему времени разработано несколько препаратов на основе рекомбинантного IL-2. Некоторые из них получают с использованием *E. coli*: Пролейкин (Альдеслейкин), Тецелейкин, Биолейкин; другие — на основе дрожжевых технологий: Ронколейкин, Альбулейкин. Наибольшее распространение получили Пролейкин (Альдеслейкин) в США и Европе и Ронколейкин в Российской Федерации [2]. Эти препараты характеризуются рядом структурных отличий. Пролейкин (Альдеслейкин) относится к белкам-мутеинам: в его молекуле отсутствует N-терминальный аланин (Ala1) и цистеин в положении 125 (Cys125) заменен на серин (Ser125). Ронколейкин® не отличается по аминокислотному составу от эндогенного IL-2 и является его полным структурным аналогом.

Строение, функции и распределение рецептора IL-2 обеспечивают реализацию его биологических функций и обуславливают особенности клинических эффектов препаратов, созданных на его основе. Рецептор IL-2 (IL-2R) состоит из трех субъединиц: IL-2R $\alpha$  (CD25), IL-2R $\beta$  (CD122) и IL-2R $\gamma$  (CD132). Тример  $\alpha\beta\gamma$  обладает высокой аффинностью к IL-2. IL-2R $\alpha$  (CD25) экспрессирован на многих иммунологических клетках, включая T-регуляторные (Treg), CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, В-лимфоциты и зрелые DC. Кроме того, его обнаруживают на эндотелиальных клетках [45–47]. Экспрессия  $\alpha$ -цепи в 8–10 раз выше, чем  $\beta$  и  $\gamma$ . Ее основная функция заключается в первичном связывании IL-2, следствием чего являются конформационные изменения, приводящие к образованию комплекса  $\alpha\beta\gamma$  и трансдукции сигнала внутрь клетки. Аффинность связывания повышается по мере увеличения числа компонентов рецептора. IL-2R $\alpha$  обладает

низкой аффинностью к IL-2, а комплекс  $\alpha\beta\gamma$  — максимальной. Экспрессия IL-2Ra быстро повышается при поступлении сигналов с T-клеточного рецептора (TCR) и костимулирующих молекул. Высокий уровень конститутивной экспрессии IL-2Ra отмечается на Treg, что обеспечивает их активацию при повышении концентрации IL-2. Недифференцированные T-клетки, NK и клетки памяти с фенотипом CD8<sup>+</sup> характеризуются высокой степенью конститутивной экспрессии  $\beta$ - и  $\gamma$ -субъединиц и возможностью быстрого синтеза  $\alpha$ -субъединицы при появлении IL-2 [48]. Таким образом, при экзогенном введении IL-2 создается ситуация «конкуренции» между эффекторными и T-регуляторными клетками, что определяет необходимость использования дополнительных компонентов, подавляющих иммуносупрессивное звено, и оценки баланса между субпопуляциями перед началом лечения.

Взаимодействие IL-2 с рецепторным комплексом (IL-2 $\alpha\beta\gamma$  или IL-2 $\beta\gamma$ ) вызывает активацию JAK-киназ (JAK1, JAK3) и, как следствие, фосфорилирование активаторов транскрипции (STAT1, STAT3, STAT5A, STAT5B) и запуск сигнального пути PI3-AKT. Эти сигнальные пути приводят к синтезу факторов, обеспечивающих пролиферацию, дифференцировку, активацию и продукцию цитокинов иммунокомпетентными клетками [48].

Клиническое использование IL-2 началось с 1985 г., когда S.A. Rosenberg применил его у больных с метастатическим раком почки и меланомой. В группе больных, состоящих из 25 человек, у 4 с метастатической меланомой и у 3 с почечно-клеточным раком был получен частичный регресс [49]. При лечении использовали дозы от 60 000 до 600 000 МЕ/кг в режиме эскалации с удовлетворительной переносимостью. В рамках II фазы применяли дозировки от 600 000 до 720 000 МЕ/кг каждые 8 часов до 15 болюсных введений. В группе, состоящей из 225 человек, полный ответ получен у 7 % и частичный — у 15 % [50]. В дальнейшем был проведен ряд исследований, в которых IL-2 использовали в режиме монотерапии [51, 52]. В зависимости от особенностей клинической группы медиана выживаемости в этих исследованиях составила от 3 до 27 месяцев. Параллельно с оценкой эффективности терапии изучали факторы, влияющие на исходы лечения и прогноз. Аналогичные исследования были проведены при использовании комбинированного лечения, включавшего интерферон и химиопрепараты. Добавление в схему

лечения на основе пролейкина интерферона или химиопрепаратов не приводило к повышению эффективности.

В настоящее время в связи с появлением таргетных препаратов Пролейкин не используется в качестве первой линии у больных диссеминированными формами почечно-клеточного рака и меланомы. Его применение, согласно рекомендациям NCCN, ограничено второй линией. При этом препарат используется в высокодозном режиме. Для оценки роли высокодозного IL-2 в современном комбинированном лечении больных меланомой и почечно-клеточным раком создан специальный регистр, в котором собирается информация о больных из более чем 40 клинических центров США (PROCLAIM<sup>SM</sup>, Proleukin Observation Registry to Evaluate the Treatment Patterns and Clinical Response in Malignancy) [53]. Он существует с 2011 г. Первоначально в него были включены 370 пациентов, которые получали лечение с 2007 по 2012 г. В настоящее время в этой базе более 1000 человек. Существует два критерия включения больного в эту базу: 1) возраст более 18 лет; 2) введение хотя бы одной дозы IL-2 в режиме высокодозной терапии. Целями PROCLAIM<sup>SM</sup> являются: сбор и анализ информации о современном использовании IL-2, оценка взаимосвязи между различными режимами введения и эффективностью лечения, оценка непосредственных и отдаленных результатов, поиск и изучение прогностических факторов, разработка новых режимов комбинированного лечения с применением IL-2.

Изучение информации, собранной с помощью PROCLAIM<sup>SM</sup>, позволило сделать вывод, что чаще всего курс во второй линии состоит из двух циклов. Цикл представляет собой введение препарата в дозе 600 000–720 000 МЕ/кг каждые 8 часов в течение 5 дней (14 введений). Второй цикл высокодозной терапии повторяется в среднем через 9 дней. В 2016 г. были опубликованы данные, касающиеся лечения больных метастатическим почечно-клеточным раком и меланомой. В исследование были включены 382 больных почечно-клеточным раком. Медиана выживаемости в группе составила 21 месяц. Объективный ответ получен у 17,8 % больных (3,9 % — полный ответ; 13,8 % — частичный ответ). Стабилизация заболевания достигнута у 38,1 %. Анализ результатов высокодозной терапии IL-2 после ингибиторов костимулирующих молекул или таргетных пре-

Таблица 4

**PROCLAIM<sup>SM</sup>. Выживаемость в группе больных почечно-клеточным раком, получавших высокодозный IL-2, таргетные препараты и блокаторы коингибирующих молекул**

Table 4

**PROCLAIM<sup>SM</sup> survival rates in patients with renal cell cancer receiving high-dose IL-2, targeted drugs, and blockers of co-inhibitory molecule signaling**

Лечение после высокодозного IL-2	Число больных	Медиана общей выживаемости, мес.	1, 2, 3-летняя выживаемость (%)
Таргетная терапия	190	35,5	81, 63, 50
Таргетная терапия + блокаторы коингибирующих молекул	13	Не достигнута	100, 80, 80
Блокаторы коингибирующих молекул	12	Не достигнута	90, 79, 79
Нет дополнительного лечения	196	Не достигнута	76, 65, 65

паратов позволяет сделать вывод, что подобные комбинации приводят к увеличению показателей общей выживаемости (табл. 4) [54].

В отличие от Пролейкина, российский препарат Ронколейкин в клинических исследованиях показал свою эффективность в режиме низких и средних доз в составе комбинированной иммунной и иммунохимиотерапии. Связано это с низкой токсичностью препарата, полученного с использованием дрожжевых технологий, что уменьшает ограничения по комбинации с другими противоопухолевыми видами лечения.

У больных почечно-клеточным раком препарат используется в комбинации с интерфероном, фактором некроза опухолей, циклофосфамидом и в ряде случаев с ингибиторами ангиогенеза. Такое сочетание позволяет достичь отдаленных результатов, сопоставимых с таргетными препаратами и блокаторами коингибирующих молекул. В группе из 300 человек, получавших лечения с 2000 г., удалось достичь медианы выживаемости 25 месяцев. У больных с благоприятным прогнозом по шкале MSKCC — 42 месяца [55, 56].

Интерферон-α (IFN-α) — другой цитокин, который широко использовался в лечении больных диссеминированными формами почечно-клеточного рака. IFN-α — плеiotропный цитокин, обладающий иммуномодулирующими, противовирусными, антипролиферативными и антиангиогенными свойствами, а также способствующий созреванию антигенпрезентирующих клеток. При использовании IFN-α частота объективного ответа составляет 15 % (0–29 %). В рамках III фазы клинических испытаний, где проводилось сравнение эффективности комбинации IFN-α с винбластином и винбластин в монорежиме, удалось

достичь медианы выживаемости 67,6 недели в исследуемой группе и 37,8 недели — в контрольной [57]. В настоящее время IFN-α в режиме монотерапии практически не применяется у больных почечно-клеточным раком. В современных схемах лечения он играет роль модификатора ингибиторов ангиогенеза.

Препараты, созданные на основе других цитокинов (IFN-γ, TNF-α), не испытывались в рамках многоцентровых исследований у больных почечно-клеточным раком. Имеются лишь данные о результатах отдельных пилотных исследований.

#### **Перспективы повышения эффективности иммунотерапии у больных почечно-клеточным раком**

Ближайшие перспективы повышения эффективности иммунотерапии в настоящее время связаны с тремя направлениями исследований: 1) поиск эффективных комбинаций иммунотропных препаратов друг с другом, с таргетными, химиопрепаратами и лучевой терапией; 2) поиск предикторов эффективности лечения; 3) модификация системы оценки непосредственных результатов лечения, разработанной в эпоху химиотерапии. В отдаленной перспективе повышение эффективности связано с использованием молекулярных конструкций, которые могли бы селективно активировать отдельные субъединицы цитокиновых рецепторов или увеличивать локальную концентрацию цитокина [44–46]. Методы локального введения препаратов могут рассматриваться в качестве одной из опций, повышающих доступность и эффективность лечения.

Химиотерапевтические препараты могут повышать эффективность иммунотерапии за счет нескольких механизмов: повышения иммуноген-



ности опухоли, генерации «сигналов опасности», прямой и непрямой иммуностимуляции.

Злокачественные клетки характеризуются низкой степенью экспрессии МНС I и молекул, которые распознаются NK (NKG2D, NCR3). Использование химиотерапевтических (5-фторурацил, доксорубин, идарубин, оксалиплатин, гемцитабин) и таргетных (цетуксимаб, гефитиниб, дабрафениб, эрлотиниб, трамепиниб) препаратов способствует увеличению антигенности опухоли за счет восстановления экспрессии МНС I, а также генетической нестабильности опухолевых клеток, приводящей к увеличению числа опухолевых антигенов.

Применение химиотерапевтических препаратов в стандартных дозировках приводит к прямой деструкции опухолевых клеток и формированию молекулярных паттернов, ассоциированных с повреждением (DAMP, damage-associated molecular patterns), что сопровождается генерацией «сигналов опасности» и нормальным созреванием DC.

Механизмы непряой иммуностимуляции реализуются как при стандартных, так и при метрономных режимах. В клинических исследованиях и в эксперименте продемонстрировано, что ряд химиопрепаратов (5-фторурацил, циклофосфамид, доцетаксел, паклитаксел, гемцитабин, оксалиплатин) и таргетных препаратов (бевацизумаб, дазатиниб, лапатиниб, сорафениб, сунитиниб) подавляет функции и снижают число TAM, MDSCs и Treg. Прямая иммуностимуляция реализуется за счет повышения числа и активности иммунокомпетентных клеток (M1-макрофаги, NK, CD8<sup>+</sup>), а также восстановления нормальной кросс-презентации в DC. Такими свойствами обладают циклофосфамид, гемцитабин, паклитаксел, пеметрексед, а также ингибиторы тирозинкиназ (дазатиниб, иматиниб, сорафениб) [43].

В процессе канцерогенеза опухолевая ткань продуцирует ряд гуморальных факторов, обеспечивающих ее выживание в условиях агрессивного микроокружения. Среди них существенная роль принадлежит хемокинам, матриксным металлопротеиназам и низкомолекулярным регуляторам. Согласно современной структурно-функциональной классификации хемокины относятся к цитокинам и в зависимости от положения остатков цистеина в их молекулах подразделяются на четыре основные группы: CXС ( $\alpha$ -хемокины), CC ( $\beta$ -хемокины),

C ( $\gamma$ -хемокины) и CX3C ( $\delta$ -хемокины), где X — любой аминокислотный остаток. В эксперименте показано, что разветвленная «хемокиновая сеть» присутствует в злокачественных клетках как минимум в виде 23 различных гистотипов. Опухолевая ткань продуцирует преимущественно CXС-хемокины. В канцерогенезе их роль заключается в стимуляции аттракции клеток иммунной системы, увеличении степени злокачественности опухоли за счет модулирования экспрессии интегринов, индукции адгезии и стимуляции миграции, а также в формировании микрометастазов за счет неоангиогенеза. Опухолевые клетки способны продуцировать как проангиогенные, так и ангиостатические хемокины, причем для последних более характерна индуцибельная экспрессия. Основные проангиогенные хемокины — интерлейкин-8 (IL-8) и гранулоцитарный хемотаксический протеин-2. Основные ангиостатические хемокины — тромбоцитарный фактор-4 (PF4), монокин, индуцируемый IFN- $\gamma$ , IFN- $\gamma$ -индуцированный протеин (IP-10). Все три вида интерферонов (IFN- $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ) индуцируют синтез IP-10, а IL-12 и IL-18 стимулируют экспрессию IFN- $\gamma$ . Этот механизм лежит в основе ангиостатического эффекта указанных цитокинов [5].

Низкомолекулярные регуляторы, синтезируемые опухолевыми клетками, также способствуют опухолевой прогрессии. Среди них к настоящему времени хорошо изучены метаболиты арахидоновой кислоты и нуклеотиды. Полиненасыщенная жирная арахидоновая кислота входит в состав мембранных фосфолипидов и высвобождается из них под действием фосфолипаз A2 и C. Далее она метаболизируется в простагландины и тромбоксаны. Ключевым ферментом этого пути является циклооксигеназа, существующая в двух изоформах — COX-1 и COX-2. Для COX-1 характерен конститутивный синтез. Гиперэкспрессия COX-2 наблюдается при альтерации и в опухолевых клетках. COX-2 экспрессируется в клетках при колоректальном раке, раке легкого и раке предстательной железы. Простагландины (PG) корригируют практически все процессы канцерогенеза: ангиогенез, иммуномодуляцию, пролиферацию и апоптоз. Интенсивный ангиогенез выявляется во всех опухолях с высоким содержанием COX-2. В его регуляции принимают участие PGE1, PGE2, PGI2, механизм действия которых связан с гиперэкспрессией и увеличением времени полужизни VEGF, bFGF, IL-8.

Под действием активаторов ангиогенеза (VEGF, bFGF) формируются опухоль-ассоциированные макрофаги, супрессорные клетки миелоидного происхождения и плазмцитоподобные дендритные клетки. Это приводит к подавлению эффекторных компонентов иммунной системы и прогрессированию опухолевого процесса. В свою очередь, эти клетки сами становятся источником стимуляторов ангиогенеза и матриксных металлопротеиназ. Таким образом, создается ситуация, при которой компоненты различных механизмов канцерогенеза стимулируют друг друга. В ряде клинических работ установлено снижение эффективности ингибиторов ангиогенеза на фоне высокого уровня плазмцитоподобных и Т-регуляторных клеток [58].

Совместное применение ингибиторов ангиогенеза из группы блокаторов матриксных металлопротеиназ улучшает отдаленные результаты лечения больных диссеминированными формами почечно-клеточного рака [59].

Одним из ключевых аспектов повышения эффективности иммунотерапии почечно-клеточного рака выступает поиск и апробация предикторов, которые позволили бы точнее отбирать больных для проведения того или иного варианта лечения. Как показали исследования, оценка экспрессии PD-L1 при лечении больных почечно-клеточным раком не критична для достижения клинического эффекта. Отсутствие экспрессии этого компонента не означает, что применение Ниволумаба невозможно. В то же время на эффективность лечения оказывают влияние такие показатели, как мутационная нагрузка и лимфоидная инфильтрация [38].

Перспективными направлениями стратегии мониторинга иммунотерапии являются: 1) оценка биомаркеров опухоли и опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов (PD-L1, PD-L2, CD3, CD4, CD8, CTLA-4, PD-1, CD45RO, CD25, FOXP3, LAG-3, CD11b, CD57, CD68; микросателлитная нестабильность, мутационная нагрузка, сигнелс Т- и В-клеточных рецепторов); 2) проточная цитометрия (детекция и характеристика циркулирующих опухолевых клеток (CTCs); фенотипическая и функциональная характеристика иммунокомпетентных клеток: активированных (Ki-67, CTLA-4, PD-1, LAG-3, TIM-3, ICOS); регуляторных (CD4, CD25, CD127, FOXP3, Ki-67, CD45RA); клеток памяти (CD45RO); супрессорных клеток

миелоидного происхождения (CD14<sup>+</sup>HLA-DR<sup>low</sup>); 3) мониторинг функциональной активности антигенспецифических Т-лимфоцитов [60]. В ФГБУ «РНЦРХТ» им. акад. А.М. Гранова на основе иммунологического мониторинга разработана система прогнозирования отдаленных результатов лечения больных диссеминированным почечно-клеточным раком [59].

Данные, полученные при исследовании эффективности и безопасности блокаторов PD-L1, дают возможность заключить, что система оценки непосредственных результатов лечения, разработанная для химиотерапии (RECIST), мало применима для современной иммунотерапии. Эффект от иммунотропных препаратов в ряде случаев наступает позже, чем при использовании цитостатиков. Кроме того, они провоцируют перифокальное воспаление, что приводит к визуальному увеличению метастатических очагов, оцениваемых при компьютерно-томографическом исследовании. Этот факт послужил толчком для серии работ, посвященных модификации шкалы RECIST, а для обозначения этого феномена был введен термин «псевдопрогрессирование» [61].

В настоящее время иммунотерапия представляет собой самый динамично развивающийся метод лечения онкологических больных. Благодаря особенностям канцерогенеза почечно-клеточного рака этот вид опухоли можно использовать в качестве хорошей модели для отработки современных методов лечения. Оптимальные режимы комбинированного лечения и создание конструкций, повышающих вероятность формирования адекватного иммунного ответа в ближайшее время, позволят осуществить серьезный прорыв в лечении больных с диссеминированными формами.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN2012. *Int J Cancer*. 2015;136(5):359-386. doi: 10.1002/ijc.29210.
2. Abe H, Kami T. Recent advances in the treatment of metastatic renal cell carcinoma. *Int J Urol*. 2013;20(10):944-955. doi: 10.1111/iju.12187.
3. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*. 2011;144(5):646-674. doi: 10.1016/j.cell.2011.02.013.
4. Harshman LC, Drake CG, Choueiri TK. PD-1 blockade in renal cell carcinoma: to equilibrium and beyond. *Cancer Immunol Res*.

- 2014;2(12):1132-1141. doi: 10.1158/2326-6066.CIR-14-0193.
5. Kulbe H, Levinson N, Balkwill F, Wilson JL. The chemokine network in cancer – much more than directing cell movement. *Int J Dev Biol.* 2004;48(5-6):489-496. doi: 10.1387/ijdb.041814hk.
  6. Rundhaug J. Matrix metalloproteinases, angiogenesis, and cancer. *Clin Cancer Res.* 2003;9(3):551-554.
  7. Egeblad M, Werb Z. New functions of metalloproteinases in cancer progression. *Nat Rev Cancer.* 2002;2(3):161-174. doi: 10.1038/nrc745.
  8. Folgueras A, Pendas A, Sanchez L, Lopez-Otin T. Matrix metalloproteinases in cancer: from new functions to improved inhibition strategies. *Int J Dev Biol.* 2004;48(5-6):411-424. doi: 10.1387/ijdb.041811af.
  9. Hynes R. A reevaluation of integrins as regulators of angiogenesis. *Nat Med.* 2002;8(9):918-921. doi: 10.1038/nm0902-918.
  10. Fredman P, Hedberg K, Brezicka T. Gangliosides as therapeutic targets for cancer. *BioDrugs.* 2003;17(3):155-167. doi: 10.2165/00063030-200317030-00002.
  11. Mantovani A, Sozzani S, Locati M, et al. Macrophage polarization: tumor-associated macrophages as a paradigm for polarized M2 mononuclear phagocytes. *Trends Immunol.* 2002;23(11):549-555. doi: 10.1016/s1471-4906(02)02302-5.
  12. Sica A, Bronte V. Altered macrophage differentiation and immune dysfunction in tumor development. *J Clin Invest.* 2007;117(5):155-166. doi: 10.1172/jci31422.
  13. Lamagna C, Aurrand-Lions M, Imhof B. Dual role of macrophages in tumor growth and angiogenesis. *J Leuc Biol.* 2006;80(4):705-13. doi: 10.1189/jlb.1105656.
  14. Talks KL, Turley H, Gatter KC, et al. The expression and distribution of the hypoxia-inducible factors HIF-1alpha and HIF-2alpha in normal human tissues, cancers, and tumor-associated macrophages. *Am J Pathol.* 2000;157(2):411-421. doi: 10.1016/s0002-9440(10)64554-3.
  15. Umemura N, Saio M, Suwa T, et al. Tumor-infiltrating myeloid-derived suppressor cells are pleiotropic-inflamed monocytes/macrophages that bear M1- and M2-type characteristics. *J Leuc Biol.* 2008;83(5):1136-1144. doi: 10.1189/jlb.0907611.
  16. Kim R, Emi M, Tanabe K, Arihiro K. Potential functional role of plasmacytoid cells in cancer immunity. *Immunology.* 2007;121(2):149-157. doi: 10.1111/j.1365-2567.2007.02579.x.
  17. Sakaguchi S, Sakaguchi N, Asano M, et al. Immunologic self-tolerance maintained by activated T cells expressing IL-2 receptor alpha-chains (CD25). Breakdown of a single mechanism of self-tolerance causes various autoimmune diseases. *J Immunol.* 1995;155:1151-1164.
  18. Wolf A, Wolf D, Steurer M, et al. Increase of regulatory T cells in the peripheral blood of cancer patients. *Clin Cancer Res.* 2003;9(2):606-612.
  19. Lu B, Finn O. T-cell death and cancer immune tolerance. *Cell Death Differ.* 2007;15(1):70-79. doi: 10.1038/sj.cdd.4402274.
  20. Arnold R, Brenner D, Becker M, et al. How T lymphocytes switch between life and death. *Eur J Immunol.* 2006;36(7):1654-1658. doi: 10.1002/eji.200636197.
  21. Heath WR, Kurts C, Miller J, Carbone FR. Cross-tolerance: a pathway for inducing tolerance to peripheral tissue antigens. *J Exp Med.* 1998;187(10):1549-1553. doi: 10.1084/jem.187.10.1549.
  22. Reis e Sousa C. Activation of dendritic cells: translating innate into adaptive immunity. *Curr Opin Immunol.* 2004;16(1):21-25. doi: 10.1016/j.coi.2003.11.007.
  23. Watts TH. TNF/TNFR family members in costimulation of T cell response. *Annu Rev Immunol.* 2005;23(1):23-68. doi: 10.1146/annurev.immunol.23.021704.115839.
  24. Acuto O, Michel F. CD28-mediated co-stimulation: a quantitative support for TCR signaling. *Nat Rev Immunol.* 2003;3(12):939-951. doi: 10.1038/nri1248.
  25. Greenwald RJ, Freeman GJ, Sharpe AH. The B7 family revisited. *Annu Rev Immunol.* 2005;23(1): 515-548. doi: 10.1146/annurev.immunol.23.021704.115611.
  26. Davis MM. A new trigger for T cells. *Cell.* 2002;110(3):285-287. doi: 10.1016/s0092-8674(02)00865-6.
  27. Inman BA, Frigola X, Dong H, Kwon E. Costimulation, coinhibition and cancer. *Curr Cancer Drug Targ.* 2007;7(1):15-30. doi: 10.2174/156800907780006878.
  28. Yoshimura A. Signal transduction of inflammatory cytokines and tumor development. *Cancer Sci.* 2006;97(6):439-447. doi: 10.1111/j.1349-7006.2006.00197.x.
  29. Ma W, Gilligan BM, Yuan J, Li T. Current status and perspectives in translational biomarker research for PD-1/PD-L1 immune checkpoint blockade therapy. *J Hematol Oncol.* 2016;9(1):47-62. doi: 10.1186/s13045-016-0277-y.
  30. Leach DR, Krummel MF, Allison JP. Enhancement of antitumor immunity by CTLA-4 blockade. *Science.* 1996;271(5256):1734-6. doi: 10.1126/science.271.5256.1734.
  31. Fallarino F, Fields PE, Gajewski TF. B7-1 engagement of cytotoxic T lymphocyte antigen 4 inhibits T cell activation in the absence of CD28. *J Exp Med.* 1998;188(1):205-210. doi: 10.1084/jem.188.1.205.
  32. Hodi FS, Mihm MC, Soiffer RJ, et al. Biologic activity of cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 antibody blockade in previously vaccinated metastatic melanoma and ovarian carcinoma patients. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2003;100(8):4712-4717. doi: 10.1073/pnas.0830997100.
  33. Topalian SL, Drake CG, Pardoll DM. Immune checkpoint blockade: a common denominator approach to cancer therapy. *Cancer Cell.* 2015;(2794):450-461. doi: 10.1016/j.ccell.2015.03.001.
  34. Robert C, Thomas L, Bondarenko I, et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N Engl J Med.* 2011;364(26):2517-2526. doi: 10.1056/nejmoa1104621.

35. Ribas A, Kefford R, Marshall MA, et al. Phase III randomized clinical trial comparing tremelimumab with standard-of-care chemotherapy in patients with advanced melanoma. *J Clin Oncol*. 2013;31(5):616-622. doi: 10.1200/jco.2012.44.6112.
36. Taube JM, Klein A, Brahmer JR, et al. Association of PD-1, PD-1 ligands, and other features of the tumor immune microenvironment with response to anti-PD-1 therapy. *Clin Cancer Res*. 2014;20(19):5064-5074. doi: 10.1158/1078-0432.ccr-13-3271.
37. Keir ME, Liang SC, Guleria I, 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.
38. Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, et al. Nivolumab versus everolimus in advanced renal cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2015;373(19):1803-1813. doi: 10.1056/NEJMoa1510665.
39. McDermott DF, Sosman JA, Sznol M, et al. Atezolizumab, an anti-programmed death-ligand 1 antibody, in metastatic renal cell carcinoma: long-term safety, clinical activity, and immune correlates from phase Ia study. *J Clin Oncol*. 2016;34(8):833-842. doi: 10.1200/jco.2015.63.7421.
40. Yang JC, Hughes M, Kammula U, et al. Ipilimumab (anti-CTLA-4 antibody) causes regression of metastatic renal cell cancer associated with enteritis and hypophysitis. *J Immunother*. 2007;30(8):825-830. doi: 10.1097/cji.0b013e318156e47e.
41. Brahmer JR, Tykodi SS, Chow LQ, et al. Safety and activity of anti-PD-L1 antibody in patients with advanced cancer. *N Engl J Med*. 2012;366(26):2455-2465. doi: 10.1056/NEJMoa1200694.
42. Hughes PE, Caenepeel S, Wu LC. Targeted therapy and checkpoint immunotherapy combinations for the treatment of cancer. *Trends Immunol*. 2016;37(7):462-476. doi: 10.1016/j.it.2016.04.010.
43. Galuzzi L, Zitvogel L, Kroemer G. Immunological mechanisms underneath the efficacy of cancer therapy. *Cancer Immunol Res*. 2016;4(11):895-902. doi: 10.1158/2326-6066.CIR-16-0197.
44. Morgan DA, Ruscetti FW, Gallo R. Selective *in vitro* growth of T lymphocytes from normal human bone marrows. *Science*. 1976;193(4257):1007-1008.
45. Brisslert M, Bokarewa M, Larsson P, et al. Phenotypic and functional characterization of human CD25<sup>+</sup> B cells. *Immunology*. 2006;117(4):548-557. doi: 10.1111/j.1365-2567.2006.02331.x.
46. Kronin V, Vremec D, Shortman K. Dose the IL-2 receptor alpha chain induced on dendritic cells has a biological function? *Int Immunol*. 1998;10(2):237-240.
47. Krieg C, Letourneau S, Pantaleo G, Boyman O. Improved IL-2 immunotherapy by selective stimulation of IL-2 receptor on lymphocytes and endothelial cells. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2010;107(26):11906-11911. doi: 10.1073/pnas.1002569107.
48. Malek TR. The biology of Interleukin-2. *Annu Rev Immunol*. 2008;26:453-479. doi: 10.1146/annurev.immunol.26.021607.090357.
49. Rosenberg SA, Lotze MT, Muul LM, et al. Observations of the systemic administration of autologous lymphokine-activated killer cells and recombinant Interleukin-2 to patients with metastatic cancer. *N Engl J Med*. 1985;313(23):1485-1492. doi: 10.1056/NEJM198512053132327.
50. Rosenberg SA. IL-2: the first effective immunotherapy for human cancer. *J Immunol*. 2014;192(12):5451-5458. doi: 10.4049/jimmunol.1490019.
51. Donskov F, von der Maase H. Impact of immune parameters on long-term survival in metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2006;24(13):1997-2005. doi: 10.1200/JCO.2005.03.9594.
52. Mekhail TM, Abou-Jawde RM, BouMerhi G, et al. Validation and extension of Memorial Sloan-Kettering prognostic factors model for survival in patients with previously untreated metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2005;23(4):832-841. doi: 10.1200/JCO.2005.05.179.
53. Kaufman HL. Cancer immunotherapy with interleukin-2 – The PROCLAIM<sup>SM</sup> Registry. *Oncol Hematol Rev*. 2016;12(2):77-79. doi: 10.17925/ohr.2016.12.02.77.
54. Clark J, McDermott DF, Dutcher JP, et al. Extension of overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma who received HD IL-2 followed by targeted therapy and/or immune checkpoint from PROCLAIM registry. *J Clin Oncol*. 2016;34(15 Suppl):4548. doi: 10.1200/jco.2016.34.15\_suppl.4548.
55. Молчанов О.Е. Современные прогностические системы в оценке эффективности системной химиоиммунотерапии почечно-клеточного рака с использованием рекомбинантного интерлейкина-2 // Вестник Санкт-Петербургского университета. – 2013. – Серия 11. – Вып. 2. – С. 141-148. [Molchanov OE. Current prognostic models in the estimation of the effectiveness of systemic chemoimmunotherapy with interleukin-2 in patients with renal cell carcinoma. *Vestnik St. Petersburg University*. 2013; Seriya 11 (Issue 2):141-147. (In Russ.)]
56. Молчанов О.Е., Школьник М.И. Прогностическое значение иммунологических показателей у больных с опухолями мочеполовой системы // Медицина и образование в Сибири. – 2014. – № 6. [Molchanov OE, Shkol'nik MI. Prognostическое значение иммунологических показателей у больных с опухолями мочеполовой системы. *Медицина и образование в Сибири*. 2014;(6). (In Russ.)] Доступно по: [http://www.ngmu.ru/cozo/mos/article/text\\_full.php?id=1594](http://www.ngmu.ru/cozo/mos/article/text_full.php?id=1594). Ссылка активна на 15.09.2018.
57. Pyrhonen S, Salminen E, Ruutu M, et al. Prospective randomized trial of interferon alfa-2a plus vinblastine versus vinblastine alone in patients with advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 1999;17(9):2859-2867. doi: 10.1200/jco.1999.17.9.2859.
58. Osada T, Chong G, Tansik R, et al. The effect of anti-VEGF therapy on immature myeloid cell and dendritic cells in cancer patients. *Cancer Immunol Immunother*. 2008;57(8):1115-1124. doi: 10.1007/s00262-007-0441-x.
59. Молчанов О.Е., Гранов А.М. Способ лечения диссеминированного почечно-клеточного рака / Патент 2409382. Россий-



- ская Федерация. – № 2009129923/15. Заявлено 5.08.2009; опубликовано 20.01.2011. [Molchanov OE, Granov AM. Sposob lechenija disseminirovannogo pochechno-kletochnogo raka / Patent 2409382. Russian Federation. No 2009129923/15. Stated 5.08.2009; published 20.01.2011. (In Russ.)] Доступно по: <http://www.freepatent.ru/images/patents/51/2409382/patent-2409382.pdf>. Ссылка активна на 15.09.2018.
60. Ma W, Gilligan BM, Yuan J, Li T. Current status and perspectives in translational biomarker research for PD-1/PD-L1 immune checkpoint blockade therapy. *J Haematol Oncol.* 2016;9(1):47-62. doi: 10.1186/s13045-016-0277-y.
61. Chiou VL, Burotto M. Pseudoprogression and immune-related response in solid tumors. *J Clin Oncol.* 2015;33(31):3541-3544. doi: 10.1200/jco.2015.61.6870.

---

*Сведения об авторе:*

**Олег Евгеньевич Молчанов** — д-р мед. наук, руководитель отдела фундаментальной медицины, руководитель группы молекулярно-биологического прогнозирования и индивидуализации лечения. ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. акад. А.М. Гранова» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: molchanovo@mail.ru.

*Information about the author:*

**Oleg E. Molchanov** — Doctor of Medical Sciences, Head (Department of Fundamental Medicine), Head (Group of Molecular Biological Prediction and Individualization of Treatment). Russian Research Center of Radiology and Surgical Technologies named after Academician A.M. Granov, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: molchanovo@mail.ru.