

ИММУНОТЕРАПИЯ РАКА ЖЕЛУДКА

Д.Ж. Мансорунов¹, А.А. Алимов¹, Н.В. Апанович¹, А.Ю. Кузеванова¹, Т.А. Богуш²,
И.С. Стилиди², А.В. Карпукхин¹

¹ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. академика Н.П. Бочкова»;

Россия, 115522 Москва, ул. Москворечье 1;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;

Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24

Контакты: Данзан Жаргалович Мансорунов gah3ah@gmail.com

Рак желудка (РЖ) занимает 5-е место среди злокачественных новообразований по заболеваемости в мире. Смертность от РЖ высока, так как в большинстве случаев заболевание диагностируется на поздних стадиях, с отдаленными метастазами, 5-летняя выживаемость больных РЖ не превышает 25–30 %. Стандартом терапии РЖ является хирургическое вмешательство с химиотерапией. На поздних стадиях РЖ наблюдается высокая резистентность к химиотерапии, в связи с чем существует острая необходимость в принципиально новой терапии. В последнее время активно проводятся исследования терапии РЖ ингибиторами контрольных точек иммунитета. На данный момент наиболее изучены моноклональные антитела против PD-1 (Programmed cell death 1, CD279)/PD-L1 (Programmed death-ligand 1, CD274), CTLA-4 (Cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4, CD152). В статье рассмотрены характеристики молекул PD-1, PD-L1, CTLA-4 и их значение в супрессии T-клеточного ответа, а также противоопухолевый эффект ингибиторов контрольных точек иммунитета. Проанализированы результаты клинических исследований терапии РЖ моноклональными антителами против PD-1/PD-L1, CTLA-4. Ингибиторы контрольных точек иммунитета находят применение как в качестве первой, так и последующих линий терапии. Отрицательной стороной иммунотерапии являются иммуноопосредованные нежелательные явления, которые могут поражать ткани почек, сердца, желудочно-кишечного тракта, печени, легких, кожи, эндокринных желез. Рассмотрены биомаркеры эффективности терапии РЖ ингибиторами контрольных точек иммунитета, среди которых можно выделить экспрессию PD-L1, микросателлитную нестабильность, профиль экспрессии генов, мутационную нагрузку опухоли и состав микробиоты кишечника.

Ключевые слова: иммунотерапия, рак желудка, PD-1, PD-L1

DOI: 10.17650/1726-9784-2019-18-4-06-16

GASTRIC CANCER IMMUNOTHERAPY

D.Zh. Mansorunov¹, A.A. Alimov¹, N.V. Apanovich¹, A.Yu. Kuzevanova¹, T.A. Bogush², I.S. Stilidi², A.V. Karpukhin¹

¹Bochkov Research Centre for Medical Genetics; 1 Moskvorechye St., Moscow 115522, Russia;

²N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation;
24 Kashirskoye Shosse, Moscow 115478, Russia

Gastric cancer (GC) takes 5th place among the malignant neoplasms by incidence in the world. Mortality from GC is high, since in most cases the disease is diagnosed in the late stages, with distant metastases, the five-year survival in GC does not exceed 25–30 %. The standard for GC therapy is surgery with chemotherapy. There is a high resistance to chemotherapy in the late stages of GC, and this circumstance requires a fundamentally new therapy. Recently, studies have been actively conducted on the therapy of GC with the immune control point inhibitors. At the moment, the most studied are monoclonal antibodies against PD-1 (Programmed cell death 1, CD279)/PD-L1 (Programmed death-ligand 1, CD274), CTLA-4 (Cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4, CD152). The article discusses the characteristics of PD-1, PD-L1, CTLA-4 molecules and their significance in suppressing the T-cell response, as well as the antitumor effect of immune control point inhibitors. The results of clinical studies of GC therapy with monoclonal antibodies against PD-1/PD-L1, CTLA-4 were analyzed. The immune control point inhibitors are used as both first-line therapy and subsequent ones. The negative side of immunotherapy is immune-mediated adverse events that can affect the tissues of the kidneys, heart, gastrointestinal tract, liver, lungs, skin and endocrine glands. Biomarkers of the effectiveness of the immune control point inhibitors for GC are considered, among which one can distinguish PD-L1 expression, microsatellite instability, gene expression profile, tumor mutational load and composition of the intestinal microbiome.

Key words: immunotherapy, gastric cancer, PD-1, PD-L1

Введение

Рак желудка (РЖ) является одним из самых распространенных злокачественных новообразований, занимая 5-е место в мире по заболеваемости. Ежегодно в мире регистрируют около 1 млн случаев РЖ, в России зарегистрировано более 37 тыс. в 2017 г. [1]. Смертность от РЖ составляет свыше 700 тыс. в год, так как в большинстве случаев заболевание диагностируют на поздних стадиях, с отдаленными метастазами [2].

Хирургическое вмешательство в комбинации с химиотерапией является стандартом лечения РЖ. На поздних стадиях РЖ пациентам проводится в основном консервативная терапия. На данный момент комбинированные схемы химиотерапии предпочтительнее, так как при их применении показатели общей выживаемости (ОВ) и частоты объективного ответа выше в сравнении с монотерапией. Тем не менее комбинированные схемы химиотерапии не показывают обнадеживающих результатов, поскольку их эффективность ограничена, а токсичность высока. Прогноз для больных РЖ остается неблагоприятным, 5-летняя выживаемость не превышает 25–30 %. Таким образом, существует необходимость внедрения в клиническую практику более эффективных противоопухолевых препаратов. В последнее время наиболее перспективным нововведением в терапии злокачественных новообразований стала терапия ингибиторами контрольных точек иммунитета, которая показала высокую эффективность лечения многих типов опухолей, в том числе при РЖ.

Иммунологические контрольные «точки» (ИКТ) — это система ингибиторных механизмов, которые регулируют активацию иммунного ответа, препятствуя запуску аутоиммунных процессов, а также модулируют его, уменьшая вызванные иммунными клетками повреждения в органах и тканях [3]. Таким образом, ИКТ играют важную роль в поддержании физиологического гомеостаза. В норме рецепторы ИКТ экспрессируются на поверхности активированных Т-клеток, что формирует отрицательную обратную связь и ослабляет Т-клеточный ответ. Опухоли часто используют механизмы уклонения от иммунной системы, одним из которых является экспрессия на своей поверхности лигандов контрольных точек иммунитета. Для преодоления этого явления разработаны моноклональные антитела (МКА), блокирующие лиганды или рецепторы ИКТ, которые ингибируют негативную Т-клеточную стимуляцию, в результате чего развивается Т-клеточный ответ. Таким образом, противоопухолевый эффект достигается в результате активации собственной иммунной системы, а не посредством воздействия на опухолевые клетки. Поскольку описанный механизм универсален, ингибирование ИКТ МКА может иметь клинический эффект при лечении различных типов

опухолей. На данный момент наиболее изучены МКА против PD-1 (Programmed cell death 1, CD279)/PD-L1 (Programmed death-ligand 1, CD274), CTLA-4 (Cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4, CD152), они применяются в качестве монотерапии или в составе комбинированной терапии для лечения РЖ и кардиоэзофагеального рака (КЭР).

Иммунологические контрольные точки PD-1/PD-L1

PD-1 представляет собой мембранный белок, биологическая функция которого заключается в поддержании Т-клеточного ответа в рамках физиологического диапазона. В ответ на цитолитическую и эффекторную функции Т-клеток рецептор PD-1 регулирует их активацию посредством взаимодействия со своими лигандами PD-L1 и -L2 (CD273), в результате чего запускается апоптоз CD8⁺ цитотоксических Т-лимфоцитов [4]. Предполагается, что PD-1 после взаимодействия с PD-L1 и -L2 передает сигнал через тирозин-фосфатазу SHP2 (Src homology region 2 domain-containing phosphatase-2) для ослабления активации Т-клеток. Активация SHP2 ингибирует сигнальный путь PI3K/Akt, посредством дефосфорилирования CD28, а также напрямую ослабляет передачу сигналов Т-клеточного рецептора (TCR) (см. рисунок). На существенную роль PD-1 в поддержании иммунной толерантности может указывать то, что при делециях в гене *Pdcd1*, кодирующем белок PD-1, развиваются аутоиммунные патологии, например волчаночноподобная аутоиммунная патология у старых мышей линии C57BL/6 и аутоиммунная дилатационная кардиомиопатия у мышей линии BALB/c [5].

PD-1 экспрессируется на поверхности активированных Т- и В-лимфоцитов, моноцитов, макрофагов, дендритных клеток, NK-клеток. Стоит отметить высокую экспрессию PD-1 у регуляторных CD4⁺Foxp3⁺-Т-лимфоцитов и их значительную роль в супрессии иммунного ответа. Воспалительные цитокины, такие как интерферон γ (IFN- γ), интерлейкины (IL), имеющие общую γ -цепь (IL-2, -7, -15 и -21), могут усиливать экспрессию PD-1 [6]. В опухолевом микроокружении большая часть Т-клеток дифференцируется в истощенные Т-клетки, продуцирующие меньше эффекторных цитокинов и в меньшей степени способные элиминировать клетки опухоли. В них наблюдается повышенная экспрессия ингибиторных рецепторов, таких как PD-1, LAG-3 (lymphocyte activation gene 3 protein), TIM3 (T-cell immunoglobulin domain and mucin domain protein 3), CTLA-4, BTLA (band T lymphocyte attenuator) и TIGIT (T-cell immunoglobulin and immunoreceptor tyrosine-based inhibitory motif domain) [7].

Лиганд PD-L1 экспрессируется на поверхности Т-, В-лимфоцитов, макрофагов, дендритных клеток и в некоторых тканях, например тканях плаценты.

Экспрессия PD-L1 усиливается IFN- γ , IL-4, -10, ростовыми факторами стволовых клеток, бактериальными липополисахаридами, эндотелиальным фактором роста (VEGF) и фактором, индуцируемым гипоксией 1- α . Помимо перечисленного, в клетках опухоли экспрессию PD-L1 могут активировать такие сигнальные пути, как IFN- γ /JAK2/IFN, ALK/STAT3, PI3K и MEK/ERK/STAT1 [8].

Противоопухолевый эффект блокады PD-1 МКА заключается в предотвращении опосредованного PD-1 ослабления передачи сигналов TCR, что у CD8⁺-Т-клеток увеличивает активацию, а у регуляторных Т-клеток уменьшает. С учетом универсальности данного механизма блокаторы PD-1 успешно применяются для лечения большого количества злокачественных новообразований, в том числе и РЖ. На данный момент проводится множество клинических исследований ингибиторов PD-1, демонстрирующих разный клинический эффект.

В исследовании KEYNOTE-012 впервые для лечения РЖ применено антитело против PD-1 пембролизумаб в качестве 2-й и последующих линий на поздних стадиях при метастатическом РЖ, экспрессирующем PD-L1 (PD-L1⁺). При частоте объективного ответа 22 % была достигнута медиана ОВ 11,4 мес [9].

Во II фазе исследования KEYNOTE-059 выделяются 3 когорты пациентов с РЖ/КЭР поздних стадий (см. таблицу). В 1-й когорте, самой многочисленной, находились под наблюдением 259 пациентов, получавших монотерапию пембролизумабом в качестве 3-й и последующих линий терапии. Медиана ОВ составила 5,6 мес. Указанные результаты исследования позволили получить в 2017 г. одобрение Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (U.S. Food and Drug Administration) для применения пембролизумаба в качестве 3-й линии терапии метастатического РЖ/КЭР с экспрессией PD-L1 [10].

Клинические исследования ингибиторов контрольных точек иммунитета в качестве терапии РЖ/КЭР

Clinical trials of immune checkpoint inhibitors in GC/GEJC

Исследование Study	ФЗ Phase	Схема лечения Treatment regimen	Линия ХТ Chemo- therapy line	Биомаркер отбора Biomarker for selection	Частота ОО, % Overall response rate, %		ВБП, мес. PFS, mths	ОВ, мес OS, mths
ATTRACTION-02 (NCT02267343)	3	Ниволумаб vs плацебо Nivolumab vs placebo	≥ 2	-	11		1,6	5,3
					0			
KEYNOTE-061 (NCT02370498)	3	Пембролизумаб vs паклитаксел Pembrolizumab vs paclitaxel	≥ 2	PD-L1 ⁺	16		1,5	9,1
					14			
KEYNOTE-062 (NCT02494583)	3	Пембролизумаб Pembrolizumab	1	PD-L1 ⁺ HER2 ⁻	CPS ≥ 1	15	2	10,6
					CPS ≥ 10	25		
		Пембролизумаб + цисплатин + 5-ФУ Pembrolizumab + cisplatin + 5-FU	1	PD-L1 ⁺ HER2 ⁻	CPS ≥ 1	49	6,9	12,5
					CPS ≥ 10	53		
		Цисплатин + 5-ФУ Cisplatin + 5-FU	1	PD-L1 ⁺ HER2 ⁻	CPS ≥ 1	37	6,4	11,1
					CPS ≥ 10	38		
KEYNOTE-059 (когорта 1 cohort 1) (NCT02335411)	2	Пембролизумаб Pembrolizumab	≥ 3	-	Общая: 12 Total: 12 PD-L1 ⁺ : 16 PD-L1 ⁻ : 6	Общая: 2,0 Total: 2.0 PD-L1 ⁺ : 2.1 PD-L1 ⁻ : 2.0	Общая: 5,6 Total: 5.6 PD-L1 ⁺ : 5.8 PD-L1 ⁻ : 4.9	
KEYNOTE-059 (когорта 2 cohort 2) (NCT02335411)	2	Пембролизумаб + цисплатин + 5-ФУ или капецитабин Pembrolizumab + cisplatin + 5-FU or capecitabine	1	HER2 ⁻	Общая: 60 Total: 60 PD-L1 ⁺ : 69 PD-L1 ⁻ : 38	6,6	13,8	

Окончание таблицы

The end of Table

Исследование Study	ФЗ Phase	Схема лечения Treatment regimen	Линия ХТ Chemo- therapy line	Биомаркер отбора Biomarker for selection	Часто- та ОО, % Overall response rate, %	ВБП, мес. PFS, mths	ОВ, мес OS, mths
KEYNOTE-059 (когорта 3 cohort 3) (NCT02335411)	2	Пембролизумаб Pembrolizumab	1	PD-L1 ⁺ HER2 ⁻	26	3,3	20,7
CheckMate 032 (NCT01928394)	1/2	N3: ниволумаб 3 мг/кг N3: nivolumab 3 mg/kg	≥2	—	N3 общая: 12 N3 total: 12 PD-L1 ⁺ : 19 PD-L1 ⁻ : 12	N3: 1,4	N3: 6,2
		N113: ниволу- маб 1 мг/кг + ипилимуаб 3 мг/кг N113: nivolumab 1 mg/kg + ipilimumab 3 mg/kg	≥2	—	N113 общая: 24 N113 total: 24 PD-L1 ⁺ : 40 PD-L1 ⁻ : 22	N113: 1,4	N113: 6,9
		N311: ниволу- маб 3 мг/кг + ипилимуаб 1 мг/кг N311: nivolumab 3 mg/kg + ipilimumab 1 mg/kg	≥2	—	N311 общая: 8 N311 total: 8 PD-L1 ⁺ : 23 PD-L1 ⁻ : 0	N311: 1,6	N311: 4,8
JAVELIN Solid Tumor (1-я линия 1 st line) (NCT01772004)	1b	Авелумаб Avelumab	1	—	Общая: 6,7 Total: 6,7 PD-L1 ⁺ : 7,7 PD-L1 ⁻ : 3,9	Общая: 2,8 Total: 2,8 PD-L1 ⁺ : 3,0 PD-L1 ⁻ : 2,7	Общая: 11,1 Total: 11,1 PD-L1 ⁺ : 15,9 PD-L1 ⁻ : 10,4
JAVELIN Solid Tumor (2-я линия 2 nd line) (NCT01772004)	1b	Авелумаб Avelumab	≥2	—	6,7	1,4	6,6
KEYNOTE-012 (NCT01848834)	1	Пембролизумаб Pembrolizumab	≥1	PD-L1 ⁺	22	1,9	11,4
KEYNOTE-098 (NCT02443324)	1	Рамуцирумаб + пембролизумаб Ramucirumab + pembrolizumab	1	—	14	5,6	—
			≥2	—	7	2,6	6,2

Примечание. 5-ФУ – 5-фторурацил; PD-L1 – запрограммированный лиганд гибели клетки; HER2 – 2-й рецептор фактора роста эпидермиса; CPS – комбинированный положительный балл.

Note. 5-FU – 5-fluorouracil; PD-L1 – Programmed death-ligand 1; HER2 – Human epidermal growth factor receptor 2; CPS – combined positive score.

В рандомизированном исследовании III фазы KEYNOTE-061 была исследована эффективность пембролизумаба в сравнении с паклитакселом у пациентов с метастатическим PD-L1⁺ РЖ/КЭР после 1-й линии химиотерапии (см. таблицу). Пембролизумаб не показал значительного улучшения эффективности лечения в сравнении с паклитакселом, поскольку медиана ОВ составила 9,1 мес vs 8,3 мес соответственно [11].

Альтернативным подходом к лечению пациентов с целью улучшения исхода заболевания с приемлемой токсичностью является адьювантная и неадьювантная терапия РЖ II–III стадии. Применение ингибиторов PD-1 до метастазирования РЖ может усилить их иммуноопосредованный противоопухолевый эффект. В результате химиолучевой неадьювантной терапии может быть индуцирована экспрессия PD-L1, возможно увеличение количества опухолеинфильтрирующих

лимфоцитов, что положительно влияет на эффективность ингибиторов PD-1. В рандомизированном исследовании CheckMate-577 III фазы 760 пациентов с РЖ/КЭР получали ингибитор PD-1 ниволумаб после химиолучевой терапии и операции. Результаты исследования на данный момент не опубликованы [12].

Менее активно ведутся исследования ингибиторов PD-L1, таких как авелумаб, дурвалумаб и атезолизумаб (см. таблицу). В фазе 1b исследования JAVELIN Solid Tumor 150 пациентов с РЖ/КЭР поздних стадий, поделенные на 2 группы (в качестве 1-й, 2-й и последующих линий терапии), получали монотерапию авелумабом. Частота объективного ответа была 6,7 % в 2 группах, при этом медиана ОВ в 1-й группе была 11,1 мес, во 2-й – 6,6 мес [13].

По данным приведенных исследований, у больных РЖ/КЭР поздних стадий с экспрессией PD-L1 частота объективного ответа и ОВ значительно выше, чем у лиц с опухолями без экспрессии PD-L1. Экспрессия PD-L1 и отсутствие экспрессии HER2 могут быть ассоциированы с повышенной частотой объективного ответа вне зависимости от схемы лечения. Например, во 2-й когорте больных исследования KEYNOTE-059 частота объективного ответа при применении пембролизумаба с химиотерапией достигает 69 % в случаях с экспрессией PD-L1, но без экспрессии HER2. В то же время в 3-й когорте исследования KEYNOTE-059 при монотерапии пембролизумабом РЖ/КЭР с экспрессией PD-L1, но без экспрессии HER2 частота объективного ответа составляет 26 % [14]. Исследование KEYNOTE-062, в котором изучали в качестве 1-й линии монотерапию пембролизумабом, комбинация пембролизумаба с химиотерапией и химиотерапия показали схожие результаты по частоте объективного ответа и показателям выживаемости [15]. Терапия ингибиторами ИКТ в качестве 1-й линии повышает медиану ОВ, в приведенных исследованиях ее значение составляет от 10,6 мес в исследовании KEYNOTE-062 до 20,7 мес в 3-й когорте исследования KEYNOTE-059. При применении ингибиторов ИКТ в качестве 2-й и последующих линий терапии медиана ОВ варьирует от 4,8 мес в исследовании CheckMate 032 до 9,1 мес в исследовании KEYNOTE-061.

Иммунологическая контрольная точка CTLA-4

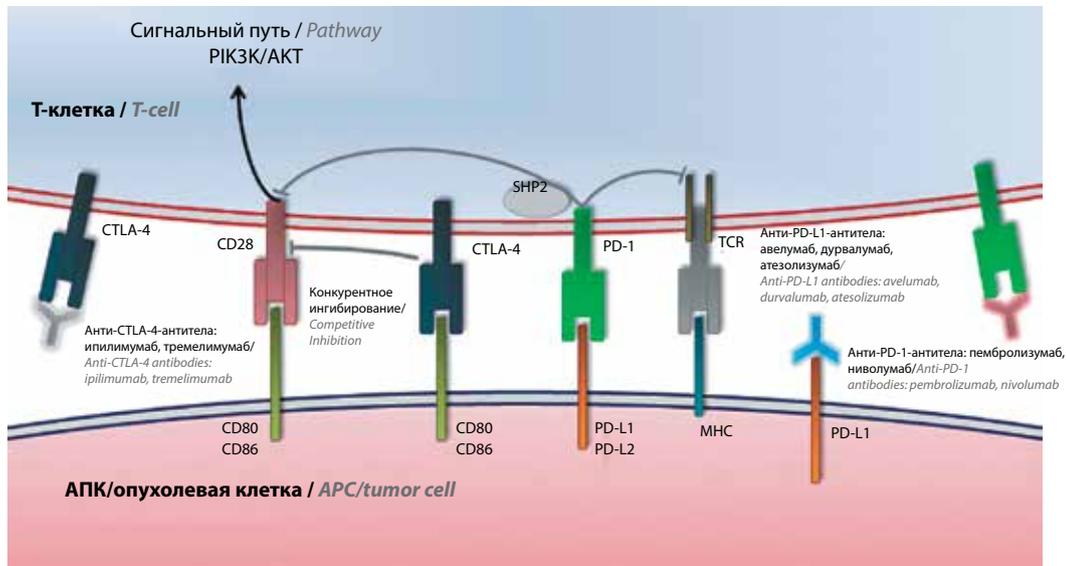
Рецептор CTLA-4 также связан с регулированием Т-клеточного ответа. Активация TCR индуцирует экспрессию CTLA-4, что приводит к ослаблению передачи сигнала TCR. Данный процесс происходит посредством конкуренции с костимулирующей молекулой CD28 за лиганды CD80 (B7-1) и CD86 (B7-2), к которым у CTLA-4 более высокая аффинность по сравнению с CD28 [16]. Отличие заключается в том, что CD28 активирует Т-клеточный ответ, а CTLA-4 ингибирует.

Содержащийся во внутриклеточных везикулах CTLA-4 при активации Т-клетки доставляется в иммунологический синапс, при этом скорость доставки коррелирует с силой сигнала TCR. В иммунологическом синапсе CTLA-4 связывается с CD80/CD86, тем самым вытесняя CD28 (см. рисунок). Таким образом, CTLA-4 ослабляет опосредованную CD28 позитивную костимуляцию, что приводит к снижению активности Т-клеток. Для терапии злокачественных опухолей МКА против CTLA-4 основными механизмами являются блокада CTLA-4 и дальнейшее связывание освобожденных лигандов CD80/CD86 с CD28, вызывающее активацию Т-клеток. Блокада CTLA-4 приводит к экспансии CD8⁺-Т-клеток в микроокружении опухоли, но не во вторичных лимфоидных органах [5]. Для монотерапии РЖ/КЭР МКА против CTLA-4 тремелимуабом в качестве 2-й и последующих линий объективный ответ был зарегистрирован лишь у 1 из 18 пациентов, хотя его длительность достигла 32,7 мес. В целом монотерапия тремелимуабом оказывает большую токсичность и меньшую эффективность, чем терапия против PD-1/PD-L1 [17].

Ингибиторы контрольных точек иммунитета в составе комбинированной терапии

Несмотря на значительный прогресс в лечении РЖ, достигнутый с помощью монотерапии ингибиторами ИКТ, терапевтическая эффективность иммунотерапии ограничена вследствие компенсаторной активации других сигнальных путей. В настоящее время в онкологии наблюдается высокий интерес к исследованиям комбинаций ингибиторов ИКТ с другими методами лечения для достижения лучшего противоопухолевого эффекта. Наиболее активно исследуются МКА против PD-1/PD-L1 в комбинации с химиотерапией, антиангиогенной терапией, МКА против CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4), LAG-3 (Lymphocyte-activation gene 3), IDO (Indoleamine-pyrrrole 2,3-dioxygenase).

В исследовании CheckMate 032 изучена комбинированная терапия МКА против PD-1 и CTLA-4 в качестве 2-й и последующих линий терапии РЖ/КЭР поздних стадий (см. таблицу). В этом исследовании пациенты делились на 3 когорты в зависимости от получаемой терапии: 1) ниволумаб (анти-PD-1) (3 мг/кг); 2) ниволумаб (1 мг/кг) + ипилимумаб (анти-CTLA-4) (3 мг/кг); 3) ниволумаб (3 мг/кг) + ипилимумаб (1 мг/кг). Комбинированная терапия не показала обнадеживающих результатов в сравнении с монотерапией ниволумабом, поскольку медиана выживаемости в 1-й когорте составляла 6,2, во 2-й – 6,9, а в 3-й – 4,8 мес. Эти данные ставят под сомнение целесообразность применения комбинированной терапии ниволумаб + ипилимумаб у предлеченных пациентов с РЖ/КЭР [18].



Механизм взаимодействия рецепторов PD-1 и CTLA-4 со своими лигандами. Взаимодействие PD-1 с PD-L1 и PD-L2 активирует тирозин-фосфатазу SHP2, которая ингибирует сигнальный путь PI3K/Akt и передачу сигналов T-клеточного рецептора (TCR). CTLA-4 вытесняет CD28 и связывается с лигандами CD80 и CD86, что приводит к снижению активности T-клеток. Ингибиторы контрольных точек иммунитета, связываясь с рецептором или лигандом, препятствуют взаимодействию рецептор–лиганд и этим способствуют усилению T-клеточного иммунного ответа. АПК – антигенпрезентирующая клетка

The mechanism of PD-1 and CTLA-4 receptor interaction with their ligands. The interaction of PD-1 with PD-L1 and PD-L2 activates SHP2 tyrosine phosphatase, which inhibits the PI3K/Akt signaling pathway and T cell receptor (TCR) signaling. CTLA-4 displaces CD28 and binds with CD80 and CD86 ligands, resulting in decreased T-cell activity. Immune checkpoint inhibitors bind to the receptor or ligand and block the receptor–ligand interaction, that contribute to the enhancing of the T-cell immune response. APC – antigen-presenting cell

Проводится множество исследований ингибиторов ИКТ в сочетании с химиотерапией. Например, во 2-й когорте исследования KEYNOTE-059 25 пациентов с HER2- РЖ/КЭР поздних стадий получали лечение пембролизумабом в комбинации с химиотерапией 5-ФУ/цисплатином в качестве 1-й линии (см. таблицу). Частота объективного ответа составляла 69 % у PD-L1⁺, 38 % у PD-L1⁻, медиана выживаемости достигла 13,8 мес. Однако не совсем ясен механизм взаимодействия ингибиторов ИКТ и химиотерапевтических препаратов, что является предметом дальнейших исследований [14].

В последнее время исследуются схемы комбинированной терапии ингибиторами ИКТ и антиангиогенными препаратами, поскольку неоангиогенез играет важную роль в развитии опухолей, и ингибирование разных сигнальных путей может дать синергетический эффект. Среди антиангиогенных препаратов наиболее активно исследуются МКА против VEGF/VEGFR. Исследование 1-й фазы KEYNOTE-098, в котором изучали комбинации пембролизумаба (анти-PD-1) с рамцирумабом (анти-VEGFR2), не привело к обнадеживающим результатам, так как при применении в качестве 2-й и последующих линий медиана выживаемости достигла 6,2 мес (см. таблицу) [19].

Несмотря на множество положительных результатов, у комбинированной терапии, включающей ингибиторы ИКТ, имеются и минусы, среди которых

повышение риска возникновения иммуноопосредованных нежелательных явлений и токсичности комбинированной терапии, что существенно ограничивает ее применение [20].

Дополнительные контрольные точки иммунитета

Помимо PD-1/PD-L1 и CTLA-4 на регуляцию T-клеточного ответа оказывают влияние множество молекул, подразделяющихся на 2 группы: 1) костимуляторы OX40, GITR, 4-1BB, CD40, CD27 и ICOS; 2) коингибиторы LAG3, TIM3, TIGIT и VISTA. Эти белки входят в суперсемейства иммуноглобулина и фактора некроза опухоли [5]. Механизм их действия не до конца ясен, а терапевтический потенциал на данный момент активно изучается. Проводятся клинические исследования комбинированной терапии РЖ антителами против LAG-3 (Lymphocyte-activation gene 3) с блокаторами PD-1, CTLA-4. Дополнительным способом усилить противоопухолевый ответ является комбинация ингибиторов ИКТ с антителами-агонистами, активирующими костимуляторные рецепторы на поверхности T-клеток. Например, исследуется комбинация ниволумаба с антителом-агонистом GITR (glucocorticoid-induced TNFR-related protein) для лечения РЖ поздних стадий [21]. Для дальнейшего улучшения эффективности терапии позднего РЖ существует необходимость более глубокого исследования ИКТ.

Ингибиторы ИКТ являются одним из многообещающих открытий последних лет в терапии онкологических заболеваний. В целом они показали свою эффективность лечения РЖ/КЭР. В настоящее время проводится большое количество исследований ингибиторов ИКТ в качестве терапии РЖ. Среди наиболее перспективных выделяют их комбинации с таргетными препаратами и химиотерапией. К сожалению, в силу многих обстоятельств терапия ингибиторами ИКТ не имеет клинического эффекта у большого числа пациентов с РЖ/КЭР. В связи с этим иммунотерапию необходимо назначать пациентам, отобранным с учетом различных свойств опухоли.

Биомаркеры эффективности блокаторов иммунных контрольных точек при раке желудка

Злокачественные новообразования желудка имеют разные гистологические и молекулярные характеристики, которые могут определять эффективность ответа на терапию ингибиторами ИКТ. Исследование этих характеристик необходимо для более широкого внедрения иммунотерапии.

Экспрессия PD-L1 является одним из самых исследуемых предиктивных биомаркеров ответа пациента на лечение блокаторами PD-1/PD-L1. PD-L1 экспрессируется примерно в 30 % случаев РЖ и КЭР, но не экспрессируется в ткани желудка в норме [22]. Было обнаружено, что экспрессия PD-L1 коррелирует с глубиной инвазии опухоли, размером опухоли, метастазированием в лимфоузлы и отдаленные органы, наличием в опухоли вируса Эпштейна–Барр (ВЭБ), микросателлитной нестабильности. Оценку экспрессии PD-L1 на опухолевых клетках осуществляют при помощи таких методов, как иммуногистохимия, проточная цитометрия и полимеразная цепная реакция в реальном времени [23]. Как правило, используют метод иммуногистохимии, применяя антитела против PD-L1 с окрашиванием мембран как опухолевых, так и иммунных клеток. При этом экспрессия PD-L1 определяется при помощи комбинированного положительного балла (CPS), который является отношением количества клеток опухоли, лимфоцитов и макрофагов с экспрессией PD-L1 к общему числу опухолевых клеток, выраженному в процентах [24]. В разных исследованиях минимальный порог комбинированного положительного балла варьирует от >1 до >50 %. У опухолей с экспрессией PD-L1 частота объективного ответа значительно выше, чем у опухолей без экспрессии PD-L1. Например, в 1-й когорте исследования KEYNOTE-059 частота объективного ответа была 16 % у опухолей PD-L1⁺ и 6 % у PD-L1⁻ [10]. Поскольку на сегодняшний день данные об экспрессии PD-L1 в качестве предиктивного маркера эффективности иммунотерапии противоречивы, существует необходимость в исследовании дополнительных предиктивных биомаркеров.

В 2014 г. исследователями The Cancer Genome Atlas (TCGA) были определены 4 подтипа РЖ и КЭР, связанных с молекулярными особенностями опухоли. Исследование проводили на 295 образцах РЖ и КЭР, используя различные геномные и молекулярные методы. На основании этих данных выделены следующие подтипы: опухоли, ассоциированные с ВЭБ⁺, опухоли с микросателлитной нестабильностью (MSI); опухоли без геномной нестабильности и опухоли с хромосомной нестабильностью [25].

В свою очередь, The Asian Cancer Research Group разработала альтернативную классификацию, в которой также выделяют 4 подтипа РЖ: опухоли с MSI, опухоли без MSI и без мутации в TP53 (MSS/TP53⁻), опухоли без MSI, содержащие клетки в состоянии эпителиально-мезенхимальной трансформации (EMT/MSS); опухоли без MSI, с инактивирующей мутацией в TP53 (MSS/TP53⁺) [26].

Вышеуказанные классификации могут использоваться при прогнозировании эффективности иммунотерапии РЖ ингибиторами ИКТ. Более чувствительны к терапии PD-1/PD-L1-блокаторами опухоли, ассоциированные с ВЭБ-инфекцией, и РЖ с MSI, присутствующий в обеих классификациях [27].

Примерно 10 % случаев РЖ ассоциировано с ВЭБ-инфекцией. При этом подтипе РЖ выявлены выраженная лимфоидная инфильтрация стромы и высокая плотность опухолеинфильтрирующих лимфоцитов. РЖ, ассоциированный с ВЭБ⁺, с высокой частотой случаев возникает на слизистой оболочке дна и тела желудка. При ВЭБ-подтипе РЖ индуцируются Т-клеточный ответ и повышение экспрессии PD-L1 и -L2, прогноз для данного подтипа РЖ благоприятнее, чем для остальных подтипов РЖ [28].

Также одним из потенциальных маркеров является MSI. Она обнаруживается примерно в 25 % случаев РЖ. MSI возникает из-за мутаций в генах системы репарации неспаренных оснований, таких как *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* или *PMS2* [29]. В результате в опухоли накапливается на порядок больше соматических мутаций в отличие от опухолей с неизменной системой репарации. Это приводит к образованию неоантигенов на поверхности опухолевой клетки, что является причиной повышенной иммуногенности. Также в опухолях с MSI наблюдается большее количество опухолеинфильтрирующих лимфоцитов. В исследовании KEYNOTE-059 было обнаружено, что в РЖ с MSI повышена экспрессия PD-L1, а ответ на терапию PD-1-ингибиторами был лучше, чем РЖ без MSI [10].

В РЖ с хромосомной нестабильностью или с геномной стабильностью, в совокупности составляющих приблизительно 65 % всех случаев РЖ, гиперэкспрессия PD-L1 не обнаружена, более того, наблюдается низкая частота объективного ответа на терапию PD-1/PD-L1-ингибиторами.

Помимо экспрессии PD-L1, маркером эффективности иммунотерапии может быть профиль экспрессии генов, связанных с иммунным ответом. Поскольку IFN- γ является ключевым цитокином, вырабатываемым активированными Т-клетками, была исследована экспрессия генов, ассоциированных с его сигнальным путем, в 9 типах солидных опухолей. В результате обнаружен IFN- γ -ассоциированный профиль экспрессии 10 генов (*IFNG*, *STAT1*, *CCR5*, *CXCL9*, *CXCL10*, *CXCL11*, *IDO1*, *PRF1*, *GZMA*, *MHCII* *HLA-DRA*), повышенная экспрессия которых ассоциирована с увеличением частоты объективного ответа на ингибирование PD-1 [30]. Также в исследовании KEYNOTE-028 изучали корреляцию эффективности применения пембролизумаба в соответствии с профилем экспрессии 18 генов T-cell – inflamed 20 типов солидных опухолей. В этот профиль входят гены, связанные с цитолитической активностью, презентацией антигенов, провоспалительные цитокины, маркеры Т-клеток, иммуномодуляторные факторы. Наблюдалась повышенная частота объективного ответа при высоком уровне экспрессии отдельных генов, включая *PD-L1* [31].

Мутационная нагрузка опухоли потенциально может быть маркером чувствительности к ингибиторам ИКТ. Опухоли с соматическими мутациями в генах репарации ДНК имеют более высокую мутационную нагрузку по сравнению с «диким» типом, что влечет за собой возникновение неоантигенов и усиленный иммунный ответ [32]. Исследование мутационной нагрузки опухоли проводят методом массового параллельного секвенирования, подразделяя ее на 3 группы: низкая (1–5 мутаций на 1 млн пар оснований), средняя (6–19 мутаций на 1 млн пар оснований), высокая (>20 мутаций на 1 млн пар оснований) [33]. В опухолях желудка выделяют 5 наиболее часто мутирующих генов: *TP53* (59,09 %), *DRD2* (14,29 %), *CDH1* (13,64 %), *AKAP9* (14,93 %), *ATM* (11,69 %), также показана высокая корреляция между мутациями в гене *TP53* и мутационной нагрузкой опухоли [32]. Среди множества типов опухолей более высокая частота объективного ответа на терапию антителами против PD-1/PD-L1 наблюдается у опухолей с высокой мутационной нагрузкой [34]. Одним из факторов возникновения РЖ является *Helicobacter pylori*, вызывающая хроническое воспаление слизистой оболочки желудка. Инфицированные *H. pylori* в 1–3 % случаев заболевают РЖ. Показано, что *H. pylori* участвует в активации костимуляторных молекул CD80/CD86 в эпителиальных клетках желудка, вследствие чего индуцируется Т-клеточный ответ. В опухолях, ассоциированных с *H. pylori*, повышена экспрессия PD-L1, что может указывать на потенциальную эффективность применения ингибиторов PD-1/PD-L1 [35].

Существуют предиктивные маркеры, не относящиеся непосредственно к опухоли. Одним из них является микробиом кишечника. Показано, что у больных меланомой с превалированием бактерий *Ruminococcaceae* и *Faecalibacterium* в составе микробиома кишечника повышены противоопухолевый иммунный ответ и эффективность иммунотерапии, что выражается в увеличении ОБ. С другой стороны, при повышенном количестве бактерий порядка *Bacteroidales* наблюдается снижение противоопухолевого иммунитета. В последнее время активно исследуется возможность модулировать противоопухолевую эффективность ингибиторов ИКТ посредством изменения состава микробиома кишечника [36].

Нежелательные явления

Несмотря на преимущества терапии ингибиторами ИКТ, она обладает рядом недостатков. Одним из них выступает наличие серьезных нежелательных явлений. Самые частые нежелательные явления, связанные с лечением ИКТ: усталость, скелетно-мышечные боли, снижение аппетита, зуд, диарея, тошнота и сыпь. Частота встречаемости серьезных нежелательных явлений при применении монотерапии ингибиторов PD-1/PD-L1 у пациентов с РЖ и КЭР колеблется от 10 до 20 %, при этом наиболее часто встречаются усталость, анемия, повышение уровня аспартат- и аланинаминотрансферазы [21].

Так как терапия ингибиторами ИКТ направлена на механизмы, препятствующие поражению собственных тканей иммунной системой, возникают иммуноопосредованные нежелательные явления, которые могут поражать ткани почек, сердца, желудочно-кишечного тракта, печени, легких, кожи, эндокринных желез [37]. В клинических исследованиях у пациентов с РЖ и КЭР наиболее частыми серьезными иммуноопосредованными нежелательными явлениями были колит и пневмонит. При терапии антителами против CTLA-4 и комбинированной терапии частота нежелательных явлений выше в сравнении с монотерапией антителами против PD/PD-L1 [38]. У небольшого числа пациентов нежелательные явления приводили к длительным осложнениям и даже летальному исходу.

Заключение

Ингибиторы ИКТ являются важным достижением последних лет в противоопухолевой терапии. Терапия некоторых злокачественных новообразований ингибиторами ИКТ показывает обнадеживающие результаты, значительно улучшая прогноз пациентов. Ингибирование ИКТ в качестве терапии РЖ поздних стадий целесообразно, поскольку зачастую РЖ резистент к химиотерапии. В числе применяемых ингибиторов ИКТ значится пембролизумаб, который одобрен FDA

в 2017 г. по результатам исследования KEYNOTE-059 в качестве 3-й линии терапии метастатического РЖ/КЭР с экспрессией PD-L1. Также с участием пациентов, больных РЖ, проводится большое количество клинических исследований других схем терапии, включающих ингибиторы ИКТ. Среди наиболее перспективных выделяют их комбинации с таргетными препаратами и химиотерапией. Вместе с тем необходим поиск различных биомаркеров эффективности ингибиторов ИКТ для достижения лучших результатов лечения. Помимо экспрессии

PD-L1 и MSI имеется множество других перспективных биомаркеров, среди которых можно выделить профиль экспрессии генов и мутационную нагрузку опухоли, состав микробиома кишечника. Отдельно стоит отметить микробиом кишечника, так как изменение его состава может привести к повышению эффективности иммунотерапии. Более того, большого внимания заслуживает микроокружение опухоли, поскольку оно оказывает значительное влияние на противоопухолевый иммунный ответ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018. 250 с. [Kaprin A.D., Starinsky V.V., Petrova G.V. Malignant neoplasms in Russia in 2017 (morbidity and mortality). Moscow: P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Center, Ministry of Health of Russia, 2018. 250 p. (In Russ.)].
2. Ferlay J., Soerjomataram I., Ervik M. et al. GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012; I.O.IARC CancerBase No. 11 Available at: <https://publications.iarc.fr/Databases/Iarc-Cancerbases/GLOBOCAN-2012-Estimated-Cancer-Incidence-Mortality-And-Prevalence-Worldwide-In-2012-V1.0-2012>.
3. Боголюбова А.В., Ефимов Г.А., Друцкая М.С., Недоспасов С.А. Иммунотерапия опухолей, основанная на блокировке иммунологических контрольных «точек» («чекпойнтов»). Медицинская иммунология 2015;17(5):395–406. DOI: 10.15789/1563-0625-2015-5-395-406. [Bogolyubova A.V., Efimov G.A., Drutskaya M.S., Nedospasov S.A. Cancer immunotherapy based on the blockade of immune checkpoints. Medical Immunology 2015;17(5):395–406. (In Russ.)].
4. Latchman Y., Wood C.R., Chernova T. et al. PD-L2 is a second ligand for PD-1 and inhibits T cell activation. *Nat Immunol* 2001;2(3):261–8. DOI: 10.1038/85330.
5. Spencer C.W., Colm R.D., James P.A. Fundamental Mechanisms of Immune Checkpoint Blockade Therapy. *Cancer Discov* 2018;8(9):1069–86. DOI: 10.1158/2159–8290.CD-18–0367.
6. Massari F., Antoni M., Ciccarese C. et al. PD-1 blockade therapy in renal cell carcinoma: current studies and future promises. *Cancer Treat Rev* 2015;41(2):114–21. DOI: 10.1016/j.ctrv.2014.12.013.
7. Jiang Y., Li Y., Zhu B. T-cell exhaustion in the tumor microenvironment. *Cell Death Dis* 2015;18(6):1792. DOI: 10.1038/cddis.2015.162.
8. Dong Y., Sun Q., Zhang X. PD-1 and its ligands are important immune checkpoints in cancer. *Oncotarget* 2017;8(2):2171–86. DOI: 10.18632/oncotarget.13895.
9. Muro K., Chung H.C., Shankaran V. 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):717–26. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)00175-3.
10. Fuchs C.S., Doi T., Jang R.W. 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):180013. DOI: 10.1001/jamaoncol.2018.0013.
11. Shitara K., Özgüroğlu M., Bang Y.J. et al. Pembrolizumab versus paclitaxel for previously treated, advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (KEYNOTE-061): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2018;392(10142):123–33. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31257-1.
12. Kelly R.J., Lockhart A.C., Jonker D.J. et al. CheckMate 577: A randomized, double-blind, phase 3 study of nivolumab (Nivo) or placebo in patients (Pts) with resected lower esophageal (E) or gastroesophageal junction (GEJ) cancer. *J Clin Oncol* 2017;35(Suppl. 4):TPS212. DOI: 10.1200/JCO.2017.35.4_suppl.TPS212.
13. Chung H.C., Arkenau H.T., Lee J. 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.
14. Bang Y.J., Kang Y.K., Catenacci D.V. et al. Pembrolizumab alone or in combination with chemotherapy as first-line therapy for patients with advanced gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma: results from the phase II nonrandomized KEYNOTE-059 study. *Gastric Cancer* 2019;22(4):828–37. DOI: 10.1007/s10120-018-00909-5.
15. Taberero J., van Cutsem E., Bang Y.J. et al. Pembrolizumab with or without chemotherapy versus chemotherapy for advanced gastric or gastroesophageal junction (G/GEJ) adenocarcinoma: The phase III KEYNOTE-062 study. *J Clin Oncol* 2019;37(Suppl. 18):LBA4007-LBA4007. DOI: 10.1200/JCO.2019.37.18_suppl.LBA4007.
16. Linsley P.S., Greene J.L., Brady W. et al. Human B7-1 (CD80) and B7-2 (CD86) bind with similar avidities but distinct kinetics to CD28 and CTLA-4 receptors. *Immunity* 1994;1(9):793–801. DOI: 10.1016/S1074-7613(94)80021-9.
17. Ralph C., Elkord E., Burt D.J. et al. Modulation of lymphocyte regulation for cancer therapy: a phase II trial of tremelimumab in advanced gastric and esophageal adenocarcinoma. *Clin Cancer Res* 2010;16(5):1662–72. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-09-2870.
18. Janjigian Y.Y., Bendell J., Calvo E. et al. CheckMate-032 Study: efficacy and safety of nivolumab and nivolumab plus ipilimumab in patients with metastatic esophagogastric cancer. *J Clin Oncol* 2018;36(28):2836–44. DOI: 10.1200/JCO.2017.76.6212.
19. Chau I., Penel N., Arkenau H.T. et al. Safety and antitumor activity of ramucirumab plus pembrolizumab

- in treatment naive advanced gastric or gastroesophageal junction (G/GEJ) adenocarcinoma: Preliminary results from a multi-disease phase I study (JVDF). *J Clin Oncol* 2018;36(Suppl. 4):101. DOI: 10.1200/JCO.2018.36.4_suppl.101.
20. Coutzac C., Pernet S., Chaput N., Zaanani A. Immunotherapy in advanced gastric cancer, is it the future? *Crit Rev Oncol Hematol* 2019;133:25–32. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2018.10.007.
 21. Taieb J., Moehler M., Boku N. et al. Evolution of checkpoint inhibitors for the treatment of metastatic gastric cancers: current status and future perspectives. *Cancer Treat Rev* 2018;66:104–13. DOI: 10.1016/j.ctrv.2018.04.004.
 22. Boger C., Behrens H.M., Mathiak M. et al. PD-L1 is an independent prognostic predictor in gastric cancer of western patients. *Oncotarget* 2016;7(17):24269–83. DOI: 10.18632/oncotarget.8169.
 23. Goodman A., Patel S.P., Kurzrock R. PD-1-PD-L1 immune-checkpoint blockade in B-cell lymphomas. *Nat Rev Clin Oncol* 2017;14(4):203–20. DOI: 10.1038/nrclinonc.2016.168.
 24. Kulangara K., Zhang N., Corigliano E. et al. Clinical utility of the combined positive score for programmed death ligand-1 expression and the approval of pembrolizumab for treatment of gastric cancer. *Arch Pathol Lab Med* 2019;143(3):330–7. DOI: 10.5858/arpa.2018-0043-OA.
 25. Bass A.J., Thorsson V., Shmulevich I. et al. Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. *Nature* 2014;513(7517):202–9. DOI: 10.1038/nature13480.
 26. Yu Y. A new molecular classification of gastric cancer proposed by Asian Cancer Research Group (ACRG). *Transl Gastrointest Cancer* 2016;5(1):55–7. DOI: 10.3978/j.issn.2224-4778.2015.12.01.
 27. Battaglin F., Naseem M., Puccini A., Lenz H.J. Molecular biomarkers in gastro-esophageal cancer: recent developments, current trends and future directions. *Cancer Cell Int* 2018;18:99. DOI: 10.1186/s12935-018-0594-z.
 28. Sohn B.H., Hwang J.E., Jang H.J. et al. Clinical significance of four molecular subtypes of gastric cancer identified by the cancer genome atlas project. *Clin Cancer Res* 2017;23(15):4441–9. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-16-2211.
 29. Velho S., Fernandes M.S., Leite M., et al. Causes and consequences of microsatellite instability in gastric carcinogenesis. *World J Gastroenterol* 2014;20(44):16433–42. DOI: 10.3748/wjg.v20.i44.16433.
 30. Ayers M., Lunceford J., Nebozhyn M. et al. IFN- γ -related mRNA profile predicts clinical response to PD-1 blockade. *J Clin Invest* 2017;127(8):2930–40. DOI: 10.1172/JCI91190.
 31. Ott P.A., Bang Y.J., Piha-Paul S.A. et al. T-Cell-Inflamed gene-expression profile, programmed death ligand 1 expression, and tumor mutational burden predict efficacy in patients treated with pembrolizumab across 20 cancers: KEYNOTE-028. *J Clin Oncol* 2019;37(4):318–27. DOI: 10.1200/JCO.2018.78.2276.
 32. Cai H., Jing C., Chang X. et al. Mutational landscape of gastric cancer and clinical application of genomic profiling based on target next-generation sequencing. *J Transl Med* 2019;17(1):189. DOI: 10.1186/s12967-019-1941-0.
 33. Chalmers Z.R., Connelly C.F., Fabrizio D. et al. Analysis of 100,000 human cancer genomes reveals the landscape of tumor mutational burden. *Genome Med* 2017;9(1):34. DOI: 10.1186/s13073-017-0424-2.
 34. Goodman A.M., Kato S., Bazhenova L. et al. Tumor mutational burden as an independent predictor of response to immunotherapy in diverse cancers. *Mol Cancer Ther* 2017;16(11):2598–608. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-17-0386.
 35. Wu Y.Y., Lin C.W., Cheng K.S. et al. Increased programmed death-ligand-1 expression in human gastric epithelial cells in *Helicobacter pylori* infection. *Clin Exp Immunol* 2010;161(3):551–9. DOI: 10.1111/j.1365-2249.2010.04217.x.
 36. Gopalakrishnan V., Spencer C.N., Nezi L. et al. Gut microbiome modulates response to anti-PD-1 immunotherapy in melanoma patients. *Science* 2018;359(6371):97–103. DOI: 10.1126/science.aan4236.
 37. Haanen J., Carbone F., Robert C. et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2017;28:119–42. DOI: 10.1093/annonc/mdx225.
 38. Postow M.A. Managing immune checkpoint-blocking antibody side effects. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2015;76–83. DOI: 10.14694/EdBook_AM.2015.35.76.

Вклад авторов

Д.Ж. Мансорунов: написание текста статьи, обзор публикаций по теме статьи;
 А.А. Алимов: обзор публикаций о молекулярных механизмах действия иммунных контрольных точек;
 Н.В. Апанович: обзор публикаций по теме статьи;
 А.Ю. Кузеванова: обзор публикаций о клиническом применении блокаторов иммунных контрольных точек;
 Т.А. Богущ, И.С. Стилиди: обзор публикаций по теме статьи;
 А.В. Карпукхин: разработка дизайна статьи, обзор публикаций по теме статьи, окончательное редактирование обзора.

Author's contributions:

D.Zh. Mansorunov: article writing, reviewing of publications of the article's theme;
 A.A. Alimov: a review of publications on the molecular mechanisms of action of immune checkpoints;
 N.V. Apanovich: reviewing of publications of the article's theme;
 A.Yu. Kuzevanova: a review of publications on the clinical use of immune checkpoints blockers;
 T.A. Bogush, I.S. Stilidi: reviewing of publications of the article's theme;
 A.V. Karpukhin: developing the research design, reviewing of publications of the article's theme, final review editing.

ORCID авторов/ORCID of authors

Д.Ж. Мансорунов/D. Zh. Mansorunov: <https://orcid.org/0000-0003-1561-2504>
 А.А. Алимов/A. A. Alimov: <https://orcid.org/0000-0002-8495-7728>
 Н.В. Апанович/N.V. Apanovich: <https://orcid.org/0000-0003-4539-5424>
 А.Ю. Кузеванова/A.Yu. Kuzevanova: <https://orcid.org/0000-0001-6156-9725>
 Т.А. Богущ/T.A. Bogush: <https://orcid.org/0000-0002-7673-4284>
 И.С. Стилиди/I.S. Stilidi: <https://orcid.org/0000-0002-5229-8203>
 А.В. Карпукхин/A.V. Karpukhin: <https://orcid.org/0000-0002-7001-9116>

Конфликт интересов. Авторы сообщают об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено при финансовой поддержке Минздрава России в рамках темы НИР № АААА-А19-119022090028-6.
Financing. The study was performed with the financial support of the Ministry of Health of Russia in the framework of research № АААА-А19-119022090028-6.

Статья поступила: 17.09.2019. **Принята в печать:** 28.10.2019.
Article submitted: 17.09.2019. **Accepted for publication:** 28.10.2019.