DOI: 10.21294/1814-4861-2020-19-4-123-131
УДК: 616-006.6:612.017.1

Для цитирования: *Янус Г.А., Иевлева А.Г., Суспицын Е.Н., Тюрин В.И., Бизин И.В., Горустович О.А., Ни В.И., Холматов М.М., Лайдус Т.А., Чуйнышена С.А., Алексахина С.Н., Имянитов Е.Н.* Предиктивные маркеры ответа на блокаторы контрольных точек иммунного ответа. Сибирский онкологический журнал. 2020; 19(4): 123–131. – doi: 10.21294/1814-4861-2020-19-4-123-131.
For citation: *Janus G.A., Ievleva A.G., Suspitsyn E.N., Tyurin V.I., Bizin I.V., Gorustovich O.A., Ni V.I., Kholmatov M.M., Laidus T.A., Chuynyshena S.A., Aleksakhina S.N., Imyanitov E.N.* Predictive response markers for immune response blocks. Siberian Journal of Oncology. 2020; 19(4): 123–131. – doi: 10.21294/1814-4861-2020-19-4-123-131.

ПРЕДИКТИВНЫЕ МАРКЕРЫ ОТВЕТА НА БЛОКАТОРЫ КОНТРОЛЬНЫХ ТОЧЕК ИММУННОГО ОТВЕТА

Г.А. Янус[1,2], А.Г. Иевлева[1,2], Е.Н. Суспицын[1,2], В.И. Тюрин[2], И.В. Бизин[2], О.А. Горустович[2], В.И. Ни[2], М.М. Холматов[2], Т.А. Лайдус[2], С.А. Чуйнышена[1], С.Н. Алексахина[2], Е.Н. Имянитов[1,2,3]

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, г. Санкт-Петербург, Россия[1]
Россия, 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2. E-mail: evgeny@imyanitov.spb.ru[1]
НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, г. Санкт-Петербург, Россия[2]
Россия, 197758, г. Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, 68[2]
Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, г. Санкт-Петербург, Россия[3]
Россия, 191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41[3]

Аннотация

Несмотря на беспрецедентный успех применения ингибиторов контрольных точек иммунного ответа в терапии рака легкого, меланомы, гипермутабельных новообразований различной локализации и проч., существенная доля пациентов, получающих препараты этой группы, не демонстрирует ответа на лечение. Предиктивные маркеры, рутинно используемые при отборе больных для прохождения иммунотерапии, в частности уровень экспрессии PD-L1 и наличие микросателлитной нестабильности, имеют определённые ограничения. За последнее десятилетие было предложено множество иных биомаркеров, призванных предсказать эффект на назначение иммунотерапии: внутриопухолевая мутационная нагрузка, состав лимфоцитарного инфильтрата; аллельная композиция главного комплекса гистосовместимости; соотношения между количеством различных форменных элементов крови и ее биохимическими показателями; особенности микрофлоры ЖКТ и т. д. Эти маркеры могут прямо или косвенно отражать иммуногенность самой опухоли, а также состояние системного и внутриопухолевого иммунитета. Предсказательная сила, достоверность и степень их близости к практическому применению чрезвычайно различны. При подготовке данного обзора был проведен поиск литературы последних лет, касающейся изучения предикторов эффективности ингибиторов контрольных точек иммунного ответа, в журналах, входящих в базы данных Pubmed, Web of Science, Scopus.

Ключевые слова: аденокарцинома, предиктивные маркеры, ингибиторы контрольных точек иммунного ответа, PD-L1, PD1, CTLA4.

Янус Григорий Аркадьевич, evgeny@imyanitov.spb.ru

PREDICTIVE RESPONSE MARKERS FOR IMMUNE RESPONSE BLOCKS

G.A. Janus[1,2], A.G. Ievleva[1,2], E.N. Suspitsyn[1,2], V.I. Tyurin[2], I.V. Bizin[2], O.A. Gorustovich [2], V.I. Ni[2], M.M. Kholmatov[2], T.A. Laidus[2], S.A. Chuynyshena[1], S.N. Aleksakhina[2], E.N. Imyanitov[1,2,3]

St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russia[1]
2, Litovskaya Street, 194100, St. Petersburg, Russia.
E-mail: evgeny@imyanitov.spb.ru[1]
N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, St. Petersburg, Russia[2]
68, Leningradskaya Street, Pesochny, St. Petersburg, Russia[2]
I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg, Russia[3]
41, Kirochnaya Street, 191015, St. Petersburg, Russia[3]

Abstract

Despite the unprecedented success in using immune checkpoint inhibitors in the treatment of lung cancer, melanoma, hypermutable tumors of various localization, etc., a significant proportion of patients receiving these drugs do not respond to treatment. Predictive markers routinely used in the selection of patients for immunotherapy, in particular, the level of expression of PD-L1 and the presence of microsatellite instability, have certain limitations. Over the past decade, many other biomarkers designed to predict response to immunotherapy have been proposed, namely: tymor mutation burden, composition of lymphocytic infiltrate; allelic composition of the major histocompatibility complex; relationship between the numbers of different formed elements of blood as well as between its biochemical parameters; microflora of the digestive tract, etc. These markers can directly or indirectly reflect the immunogenicity of the tumor itself, as well as the state of systemic and intratumoral immune response. The predictive power and reliability of these markers are extremely different. When preparing this review, we conducted a literature search for recent studies regarding predictors of efficacy for immune checkpoint inhibitors published in the journals included in the databases, such as Pubmed, Web of Science, and Scopus.

Key words: adenocarcinoma, predictive markers, immune response checkpoint inhibitors, PD-L1, PD1, CTLA4.

Введение

Внедрение ингибиторов контрольных точек иммунного ответа (CTLA4 и PD1/PD-L1) стало крупным достижением в терапии меланомы, рака легкого и некоторых других разновидностей опухолей. На данный момент к этой группе лекарственных средств относится семь препаратов, одобренных FDA (Food and Drug Administration, https://www.fda.gov). Механизм действия данных препаратов основывается на реактивации собственного противоопухолевого иммунного ответа пациента за счет блокировки иммуносупрессорных молекул CTLA4, PD1 или PD-L1. Так как ингибиторы контрольных точек иммунного ответа демонстрируют высокую эффективность лишь у ограниченной доли пациентов, обладают широким спектром тяжелых побочных эффектов и отличаются высокой стоимостью, крайне актуальной становится разработка предиктивных маркеров ответа на иммунотерапию. В настоящее время в рутинной клинической практике используются два подобных биомаркера: уровень белковой экспрессии PD-L1 и статус микросателлитной нестабильности/нарушения функции системы репарации неспаренных оснований ДНК (MSI-H/dMMR).

Экспрессия белков-мишеней

Иммуногистохимический анализ экспрессии PD-L1 был впервые применен для оценки статуса потенциального предиктивного биомаркера в одном из ранних клинических испытаний пембролизумаба [1]. Стратификация пациентов по уровню экспрессии PD-L1 позволила выделить группу PD-L1-негативных опухолей (<5 % опухолевых клеток, демонстрирующих мембранное окрашивание), в которой не наблюдалось ответа на лечение, и PD-L1-позитивных новообразований (≥5 % опухолевых клеток, демонстрирующих мембранное окрашивание), в которой частота объективных ответов составила 36 %. Следует отметить, что уровень PD-L1 может варьировать в широком диапазоне и при более высоких значениях экспрессии возрастает частота ответа на лечение. Так, в ходе клинического испытания пембролизумаба у больных немелкоклеточным раком легкого, KEYNOTE-001, все случаи были разделены на группы по уровню экспрессии PD-L1. Больные с отсутствием экспрессии PD-L1 (<1 %) продемонстрировали 8 % объективных ответов, а при наличии экспрессии и делении опухолей на квартили по уровню PD-L1 ответ на лечение наблюдался у 13,

19, 30 и 45 % больных соответственно [2]. Таким образом, даже самый высокий уровень PD-L1 не гарантирует ответа на PD1/PD-L1 ингибиторы, а отсутствие экспрессии в некоторых случаях может сопровождаться выраженным клиническим эффектом.

Дополнительный уровень сложности в определении этого биомаркера возникает в связи с высокой пространственно-временной изменчивостью экспрессии PD-L1 в пределах одного и того же опухолевого очага, между биопсиями и послеоперационным материалом, между первичным очагом и метастазами, до и после терапевтических вмешательств [3, 4]. Наконец, на данный момент существует множество антител, с помощью которых оценивается уровень экспрессии PD-L1. Известно, что три из наиболее широко применяемых разновидностей антител (22C3, 28-8 и SP263) относительно схожи по своим техническим характеристикам, а SP142 систематически демонстрирует более низкую чувствительность в отношении экспрессии PD-L1 на опухолевых клетках. В некоторых опухолях основная доля экспрессии PD-L1 приходится на опухолевые клетки, в то время как в других новообразованиях PD-L1 в значительных количествах представлен на иммунных клетках и клетках стромы. В связи с этим для опухолей различных локализаций используются разные системы оценки экспрессии. Следует отметить, что оценка окрашивания иммунных клеток технически затруднительна и демонстрирует значительную вариабельность у различных специалистов. Применение разных антител и разных подходов к оценке уровня экспрессии имеет существенное влияние на определение статуса опухолей, демонстрирующих пограничные значения PD-L1 [4].

Благодаря применению *in situ* РНК-гибридизации и секвенированию транскриптома удалось показать, что экспрессии PD-L1 на уровне мРНК и белка хорошо коррелируют между собой [5], однако до настоящего времени попытки перейти к анализу экспрессии мРНК PD-L1 с помощью количественной ПЦР или иных методов генетического анализа были предприняты лишь немногочисленными исследовательскими группами. В целом оценки уровня PD-L1, определяемого при помощи ОТ-ПЦР и ИГХ-анализа, согласуются между собой и демонстрируют сходные клинико-морфологические ассоциации [6].

Так как экспрессия PD-L1 неспособна надежно предсказать результат применения ингибиторов PD1/PD-L1, ведется поиск иных предиктивных маркеров, специфичных для данной группы иммунопрепаратов. Прежде всего, к ним относится уровень экспрессии других молекул, имеющих непосредственное отношение к функционированию PD-L1: PD-L2 и PD1. В недавнем крупном ретроспективном исследовании было показано, что уровень экспрессии мРНК PD1 лучше коррелирует с ответом на PD1-ингибиторы, чем мРНК и белковая экспрессия PD-L1 [7]. Высокая экспрессия PD-L2 независимо от PD-L1 ассоциирована с ответом на лечение PD1/PD-L1 ингибиторами [8]. Если взаимодействие PD-L1 и PD1 происходит в пределах микроокружения опухоли, то связывание CTLA4 с B7, препятствующее «праймингу» наивных лимфоцитов, происходит в лимфоидных органах. Кроме того, патофизиологически значимая экспрессия CTLA4 на антиген-презентирующих клетках низка и непостоянна, а экспрессия B7, напротив, практически убиквитарна. Это крайне затрудняет изучение CTLA4 и B7 в качестве специфических маркеров ответа на ипилимумаб [9].

Показатели иммуногенности опухоли: мутационная нагрузка и количество неоантигенов

Несинонимичные соматические мутации служат потенциальным источником мутантных белков – неоантигенов, которые могут распознаваться Т-клетками как чужеродные и активировать иммунный противоопухолевый ответ. Именно с этим фактом связана высокая чувствительность к терапии ингибиторами контрольных точек иммунного ответа меланомы, рака легкого, MSI-позитивного рака толстой кишки, а также карцином с наследственными и соматическими дефектами в генах POLE/POLD1 – разновидностей опухолей с максимальным количеством соматических мутаций [10, 11]. Предиктивная значимость мутационной нагрузки была впервые продемонстрирована для анти-CTLA4 терапии при меланоме в работах A. Snyder et al. и E.M. Van Allen et al. и для анти-PD1 антител при раке легкого в исследовании N.A. Rizvi et al. [12–14]. В первом исследовании в когорте из 64 больных, чьи опухоли были подвергнуты полноэкзомному секвенированию, мутационная нагрузка свыше 100 несинонимичных мутаций ассоциировалась с продолжительным (более 6 мес) ответом на лечение ингибиторами CTLA4 с увеличенной общей продолжительностью жизни. В похожей работе E.M. Van Allen et al. также была выявлена зависимость между количеством соматических мутаций и предсказанных неоантигенов (более 100) и ответом на ипилимумаб в группе из 110 случаев меланомы. Количество антигенных неоэпитопов, повторяющихся у хотя бы двух больных, ответивших на лечение, и при этом не присутствующих у больных без эффекта от терапии, составило всего 0,04 % от всех обнаруженных неоантигенов. На примере анализа данных полноэкзомного секвенирования у больных раком лёгкого и меланомой была показана значимость ещё одного параметра – степени внутриопухолевой гетерогенности неоантигенов – для формирования ответа на ингибиторы контрольных точек иммунного ответа [15]. Оказалось, что в случаях хорошего ответа на терапию преобладают клональные

(т.е. присутствующие во всех клетках опухоли) неоантигены, а доля «гетерогенных» антигенов не превышает 1–5 %.

В настоящее время оценка мутационной нагрузки опухоли совершенствуется в двух основных направлениях. Очевидно, что проведение полноэкзомного секвенирования каждой опухоли в ближайшее время останется недостижимым по экономическим причинам. Поэтому ведутся активные работы над созданием панелей для таргетного секвенирования, захватывающих сравнительно небольшие, но репрезентативные в отношении мутационной нагрузки участки генома (обычно порядка 1,5–3 млн п.н.) [16].

Очень важное направление исследований, пусть и остающихся пока еще с трудом транслируемыми в рутинную клиническую практику, – попытки более точно предсказать значимость потенциальных неоантигенов на основе способности мутантных белков связываться с молекулами ГКГС I типа [17]. Помимо получения информации об имеющихся в опухолевом экзоме повреждениях, необходимым условием для такого анализа является предварительное установление генотипа HLA I пациента. Любопытно, что гомозиготность по локусам HLA уменьшает потенциальное число неоэпитопов, которые могла бы презентировать иммунной системе опухолевая клетка. Действительно, пациенты с гомозиготными генотипами HLA I в целом хуже отвечают на ингибиторы контрольных точек иммунного ответа. Кроме того, некоторые гаплотипы HLA ассоциированы с благоприятным или плохим ответом на иммунотерапию [18].

Моногенные предикторы ответа

Помимо общей мутационной нагрузки, маркерами чувствительности или резистентности к иммунотерапии могут служить соматические мутации в определённых генах. Например, в работе N. Riaz et al. удалось установить связь между соматическими мутациями в генах SERPINB3 и SERPINB4 и высокой вероятностью длительного ответа меланомы на ипилимумаб [19]. Еще один недавно обнаруженный маркер благоприятного ответа на иммунотерапию – мутации в деметилазе TET1 [20]. Напротив, соматические мутации в генах STK11, PTEN и генах каскада гамма-интерферона ассоциированы с плохим ответом на лечение [21–23]. Фактическая значимость всех этих находок остаётся пока неясной, так как они нуждаются в независимом подтверждении. Очень интересно исследование S.J. Patel et al. (2017), в котором была сделана попытка идентифицировать новые гены, соматические дефекты которых нарушают противоопухолевый иммунный ответ вне связи с какими-либо предварительными гипотезами за счет применения систематической инактивации белок-кодирующих генов на основе технологии CRISPR-CAS [24]. Таким образом, удалось подтвердить значимость уже известных генов, связанных с презентацией антигенов, подтвердить несколько более «сомнительных» маркеров, ассоциированных с сигнальным каскадом гамма-интерферона, и обнаружить несколько совершенно неожиданных «кандидатов».

В ряде работ удалось показать, что соматическая инактивация компонентов системы процессирования и презентации антигенов ассоциирована с отсутствием эффекта от ингибиторов контрольных точек иммунного ответа. Хотя эти мутации редко становятся причиной первичной устойчивости меланом к иммунотерапии, они часто ассоциированы с возникновением вторичной резистентности [13, 24]. Напротив, в случае немелкоклеточного рака легкого потери гетерозиготности аллелей HLA – частое явление, затрагивающее преимущественно новообразования с высокой мутационной нагрузкой, выраженной экспрессией PD-L1 и инфильтрацией цитотоксическими Т-клетками [25]. Возможно, этот феномен лежит в основе первичной резистентности подобных опухолей к ингибиторам PD1/PD-L1, но техническая сложность оценки статуса локусов ГКГС до сих пор препятствует проверке данной гипотезы.

Системный иммунный статус

Для оценки системного иммунного статуса предпринимались попытки проанализировать параметры стандартного клинического анализа крови (абсолютное количество нейтрофилов, лимфоцитов и их соотношение, количество эозинофилов и др.), иммунологические маркеры крови (преобладание определённых субпопуляций лимфоцитов, наличие антител к NY-ESO1 и др.), а также генетические особенности индивида (генотипы HLA и других вовлечённых в иммунный ответ генов).

Во многих работах были выявлены ассоциации между повышенной общей продолжительностью жизни, удлинением времени до прогрессирования на фоне лечения ингибиторами контрольных точек иммунного ответа и такими характеристиками клинического анализа крови, как низкое абсолютное количество нейтрофилов, отношение количества нейтрофилов к лимфоцитам менее 3, низкое количество моноцитов, высокая доля лимфоцитов, высокая концентрация эозинофилов и т. д. [26, 27]. Зачастую подобные показатели объединяют в комплексные индексы, обладающие предиктивным/прогностическим значением [27]. Изменение некоторых из этих параметров в ходе лечения ингибиторами контрольных точек иммунного ответа также коррелировало с эффектом терапии [28].

К иммунологическим параметрам периферической крови, связанным с эффективностью ингибиторов контрольных точек иммунного ответа, относятся количество CD8+ и CD4+ Т-лимфоцитов [26, 29]; количество миелоидных супрессорных клеток и регуляторных FOXP3+ Т-клеток [30]; уро-

вень CD45RO+CD8+ Т-клеток памяти [31]; уровень CTLA4 в сыворотке крови [32]; уровень IL-2 рецептора альфа (IL-2Rα, sCD25) [33] и другие факторы. Для многих из этих показателей предиктивное значение имеет не столько их базовый уровень, сколько динамика в ходе терапии [26, 29].

Внутриопухолевый иммунный статус

В последние годы предпринимается множество попыток комплексной и всесторонней классификации внутриопухолевого иммунного ландшафта. В наиболее масштабной из подобных работ, проведенной в рамках The Cancer Genome Atlas, все новообразования удалось подразделить на 6 различных иммунофенотипов [34]. Безусловно, подобные исследования имеют глубокое фундаментальное значение, однако пока наиболее простым для оценки и вместе с тем наиболее значимым параметром внутриопухолевого иммунного статуса является инфильтрация опухоли CD8+ позитивными Т-лимфоцитами.

Большую популярность приобрела упрощенная практическая классификация, согласно которой опухоли делятся на 4 группы по наличию Т-лимфоцитарной инфильтрации (tumor infiltrating lymphocytes, TILs) и экспрессии PD-L1 [35]. TILs+/PD-L1+ опухоли – высокоиммуногенны и с высокой вероятностью ответят на иммунотерапию; TILs-/PD-L1+ опухоли окажутся резистентными к иммунотерапии, если иммунное микроокружение не будет трансформировано каким-то иным терапевтическим вмешательством; TILs+/PD-L1- опухоли могут служить кандидатами для лечения ингибиторами контрольных точек иммунного ответа, не затрагивающими систему PD1/PD-L1. Наконец, TILs-/PD-L- опухоли представляют собой «иммунологическую пустыню», неспособную ответить на какую-либо иммунотерапию.

Действительно, Т-лимфоцитарная инфильтрация, отражающая, как предполагается, распознавание опухолевых клеток иммунной системой, является признаком хорошего прогноза при раке лёгкого, толстой кишки и меланоме [36]. Количество Т-лимфоцитов в меланомах до лечения не коррелировало с клинической активностью ипилимумаба, однако более чем у половины пациентов, ответивших на терапию, наблюдалось увеличение плотности лимфоцитов в биопсиях, сделанных спустя три недели после начала лечения [37]. Эффект ингибитора PD1 пембролизумаба в исследовании P.C. Tumeh et al. (2014) был ассоциирован как с инфильтрацией меланомы CD8+ клетками до начала лечения, так и с приростом их количества в результате терапии [38]. В недавнем исследовании показано, что хороший ответ немелкоклеточных опухолей легкого на блокаду контрольных точек иммунного ответа ассоциирован с большим количеством неактивных Т-клеток в опухоли (с низкой экспрессией гранзима B и Ki67) [39]. Безусловно, уточнение состава лимфоцитарного инфильтрата, а также изучение свойств иммунных клеток позволяет улучшить предиктивную значимость оценки внутриопухолевого иммунитета. Например, недавно было продемонстрировано наличие двух фенотипов CD8+ Т-киллеров, инфильтрирующих меланомы и различающихся по наличию экспрессии фактора транскрипции TCF7. В противоопухолевом иммунном ответе могла участвовать лишь TCF7+ категория данных клеток [40].

Хотя традиционно состав иммунного инфильтрата опухоли изучается при помощи иммуногистохимии, было предпринято множество попыток заменить морфологический анализ исследованием транскрипции. Изучение экспрессии РНК обладает рядом преимуществ перед ИГХ: оно допускает большую стандартизацию, объективность и оценку статуса большего разнообразия молекул. Действительно, для ряда значимых для иммунофенотипирования белков пока не существует достаточно надежных антител [40]. В нескольких исследованиях было продемонстрировано влияние экспрессии различных транскриптов, характеризующих иммунный статус опухолевого микроокружения, на эффективность терапии ингибиторами CTLA4 [13, 37]. Большое значение имеет недавняя работа, в которой удалось установить экспрессионный профиль из 18 генов, функционально связанных с активацией гамма-интерферона, ассоциированный с хорошим ответом на иммунотерапию [41]. В другом исследовании, основанном на секвенировании транскриптома отдельных клеток меланомы, был установлен экспрессионный паттерн, связанный с устойчивостью к анти-PD-1 терапии [42]. Вполне закономерной представляется недавно выявленная взаимосвязь ответа на ингибиторы контрольных точек иммунного ответа с повышенной экспрессией компонентов иммунопротеасомы (PSMB8, PSMB9) [43].

Еще одним ожидаемым маркером эффективности иммунотерапии оказалось повышенное разнообразие репертуара Т-клеточных рецепторов лимфоцитов, инфильтрирующих опухоль [44].

Новые направления

Неожиданным открытием последних лет явилось установление модулирующего влияния микрофлоры ЖКТ на эффективность блокаторов контрольных точек иммунного ответа. Так, в недавней работе выяснилось, что присутствие микроорганизмов *S. parasanguinis* и *B. massiliensis* ассоциировано с ответом на ингибиторы контрольных точек, а наличие представителей семейства *Peptostreptococcaceae*, напротив, является предиктором резистентности [45]. Хотя подобные сведения явно носят предварительный характер, косвенное подтверждение значимости микрофлоры дают эпидемиологические исследования, согласно которым применение антибиотиков в

период получения иммунотерапии или незадолго до/после лечения ассоциировано со снижением противоопухолевого эффекта [46]. Крайне интересно недавнее наблюдение, согласно которому онкологические пациенты, проходящие иммунотерапию и получившие прививки против гриппа, а также перенесшие эпизод заболевания гриппом или гриппоподобным синдромом, продемонстрировали увеличение общей выживаемости [47]. Возможно, что противовирусные вакцины (вакцины против гриппа) способны радикально менять внутриопухолевый иммунный статус опухоли, конвертируя «иммунологические пустыни» в высокоиммуногенное микроокружение: в эксперименте наиболее эффективным оказалось внутриопухолевое введение вакцины [48].

Заключение

Таким образом, ни один из известных предиктивных маркеров не позволяет с абсолютной уверенностью предсказать чувствительность к терапии ингибиторами контрольных точек иммунного ответа, а многие из предложенных тестов (полноэкзомный анализ, определение субпопуляций иммунных клеток) достаточно сложны и могут быть выполнены только в специализированных лабораториях. Интересна тенденция к замене с трудом стандартизируемых ИГХ-методик молекулярно-генетическими тестами. Очевидно, что на практике имеет смысл применение определенных комбинаций предиктивных маркеров, информативных и не слишком сложных в определении, для отбора больных для прохождения иммунотерапевтического лечения. Однако подбор оптимального состава таких комбинаций, уточнение подходов и систем оценки статуса биомаркеров, введение пороговых значений соответствующих показателей пока еще только начинаются.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. *Topalian S.L., Hodi F.S., Brahmer J.R., Gettinger S.N., Smith D.C., McDermott D.F., Powderly J.D., Carvajal R.D., Sosman J.A., Atkins M.B., Leming P.D., Spigel D.R., Antonia S.J., Horn L., Drake C.G., Pardoll D.M., Chen L., Sharfman W.H., Anders R.A., Taube J.M., McMiller T.L., Xu H., Korman A.J., Jure-Kunkel M., Agrawal S., McDonald D., Kollia G.D., Gupta A., Wigginton J.M., Sznol M.* Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. N Engl J Med. 2012; 366(26): 2443–54. doi: 10.1056/NEJMoa1200690.

2. *Garon E.B., Rizvi N.A., Hui R., Leighl N., Balmanoukian A.S., Eder J.P., Patnaik A., Aggarwal C., Gubens M., Horn L., Carcereny E., Ahn M.J., Felip E., Lee J.S., Hellmann M.D., Hamid O., Goldman J.W., Soria J.C., Dolled-Filhart M., Rutledge R.Z., Zhang J., Lunceford J.K., Rangwala R., Lubiniecki G.M., Roach C., Emancipator K., Gandhi L.; KEYNOTE-001 Investigators*. Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2015 May 21; 372(21): 2018–28. doi: 10.1056/NEJMoa1501824.

3. *Fournel L., Wu Z., Stadler N., Damotte D., Lococo F., Boulle G., Ségal-Bendirdjian E., Bobbio A., Icard P., Trédaniel J., Alifano M., Forgez P.* Cisplatin increases PD-L1 expression and optimizes immune check-point blockade in non-small cell lung cancer. Cancer Lett. 2019 Nov 1; 464: 5–14. doi: 10.1016/j.canlet.2019.08.005.

4. *Lantuejoul S., Sound-Tsao M., Cooper W.A., Girard N., Hirsch F.R., Roden A.C., Lopez-Rios F., Jain D., Chou T.Y., Motoi N., Kerr K.M., Yatabe Y., Brambilla E., Longshore J., Papotti M., Sholl L.M., Thunnissen E., Rekhtman N., Borczuk A., Bubendorf L., Minami Y., Beasley M.B., Botling J., Chen G., Chung J.H., Dacic S., Hwang D., Lin D., Moreira A., Nicholson A.G., Noguchi M., Pelosi G., Poleri C., Travis W., Yoshida A., Daigneault J.B., Wistuba I.I., Mino-Kenudson M.* PD-L1 Testing for Lung Cancer in 2019: Perspective From the IASLC Pathology Committee. J Thorac Oncol. 2020 Apr; 15(4): 499–519. doi: 10.1016/j.jtho.2019.12.107.

5. *Conroy J.M., Pabla S., Nesline M.K., Glenn S.T., Papanicolau-Sengos A., Burgher B., Andreas J., Giamo V., Wang Y., Lenzo F.L., Bshara W., Khalil M., Dy G.K., Madden K.G., Shirai K., Dragnev K., Tafe L.J., Zhu J., Labriola M., Marin D., McCall S.J., Clarke J., George D.J., Hang T., Zibelman M., Ghatalia P., Araujo-Fernandez I., de la Cruz-Merino L., Singavi A., George B., MacKinnon A.C., Thompson J., Singh R., Jacob R., Kasuganti D., Shah N., Day R., Galluzzi L., Gardner M., Morrison C.* Next generation sequencing of PD-L1 for predicting response to immune checkpoint inhibitors. J Immunother Cancer. 2019 Jan 24; 7(1): 18. doi: 10.1186/s40425-018-0489-5.

6. *Le Goux C., Damotte D., Vacher S., Sibony M., Delongchamps N.B., Schnitzler A., Terris B., Zerbib M., Bieche I., Pignot G.* Correlation between messenger RNA expression and protein expression of immune checkpoint-associated molecules in bladder urothelial carcinoma: A retrospective study. Urol Oncol. 2017 May; 35(5): 257–263. doi: 10.1016/j.urolonc.2017.01.014.

7. *Paré L., Pascual T., Seguí E., Teixidó C., Gonzalez-Cao M., Galván P., Rodríguez A., González B., Cuatrecasas M., Pineda E., Torné A., Crespo G., Martin-Algarra S., Pérez-Ruiz E., Reig Ò., Viladot M., Font C., Adamo B., Vidal M., Gaba L., Muñoz M., Victoria I., Ruiz G., Viñolas N., Mellado B., Maurel J., Garcia-Corbacho J., Molina-Vila M.A., Juan M., Llovet J.M., Reguart N., Arance A., Prat A.* Association between PD1 mRNA and response to anti-PD1 monotherapy across multiple cancer types. Ann Oncol. 2018 Oct 1; 29(10): 2121–2128. doi: 10.1093/annonc/mdy335.

8. *Yearley J.H., Gibson C., Yu N., Moon C., Murphy E., Juco J., Lunceford J., Cheng J., Chow L.Q.M., Seiwert T.Y., Handa M., Tomassini J.E., McClanahan T.* PD-L2 Expression in Human Tumors: Relevance to Anti-PD-1 Therapy in Cancer. Clin Cancer Res. 2017; 23(12): 3158–67. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-16-1761.

9. *Buchbinder E.I., Desai A.* CTLA-4 and PD-1 Pathways: Similarities, Differences, and Implications of Their Inhibition. Am J Clin Oncol. 2016 Feb; 39(1): 98–106. doi: 10.1097/COC.0000000000000239.

10. *Yarchoan M., Johnson B.A.3rd, Lutz E.R., Laheru D.A., Jaffee E.M.* Targeting neoantigens to augment antitumour immunity. Nat Rev Cancer. 2017 Apr; 17(4): 209–222. doi: 10.1038/nrc.2016.154.

11. *Wang F., Zhao Q., Wang Y.N., Jin Y., He M.M., Liu Z.X., Xu R.H.* Evaluation of POLE and POLD1 Mutations as Biomarkers for Immunotherapy Outcomes Across Multiple Cancer Types. JAMA Oncol. 2019. doi: 10.1001/jamaoncol.2019.2963.

12. *Snyder A., Makarov V., Merghoub T., Yuan J., Zaretsky J.M., Desrichard A., Walsh L.A., Postow M.A., Wong P., Ho T.S., Hollmann T.J., Bruggeman C., Kannan K., Li Y., Elipenahli C., Liu C., Harbison C.T., Wang L., Ribas A, Wolchok J.D., Chan T.A.* Genetic basis for clinical response to CTLA-4 blockade in melanoma. N Engl J Med. 2014 Dec 4; 371(23): 2189–2199. doi: 10.1056/NEJMoa1406498.

13. *Van Allen E.M., Miao D., Schilling B., Shukla S.A., Blank C., Zimmer L., Sucker A., Hillen U., Foppen M.H.G., Goldinger S.M., Utikal J., Hassel J.C., Weide B., Kaehler K.C., Loquai C., Mohr P., Gutzmer R., Dummer R., Gabriel S., Wu C.J., Schadendorf D., Garraway L.A.* Genomic correlates of response to CTLA-4 blockade in metastatic melanoma. Science. 2015 Oct 9; 350(6257): 207–211. doi: 10.1126/science.aad0095.

14. *Rizvi N.A., Hellmann M.D., Snyder A., Kvistborg P., Makarov V., Havel J.J., Lee W., Yuan J., Wong P., Ho T.S., Miller M.L., Rekhtman N., Moreira A.L., Ibrahim F., Bruggeman C., Gasmi B., Zappasodi R., Maeda Y., Sander C., Garon E.B., Merghoub T., Wolchok J.D., Schumacher T.N., Chan T.A.* Cancer immunology. Mutational landscape determines sensitivity to PD-1 blockade in non-small cell lung cancer. Science. 2015 Apr 3; 348(6230): 124–8. doi: 10.1126/science.aaa1348.

15. *McGranahan N., Furness A.J., Rosenthal R., Ramskov S., Lyngaa R., Saini S.K., Jamal-Hanjani M., Wilson G.A., Birkbak N.J., Hiley C.T., Watkins T.B., Shafi S., Murugaesu N., Mitter R., Akarca A.U., Linares J., Marafioti T., Henry J.Y., Van Allen E.M., Miao D., Schilling B., Schadendorf D., Garraway L.A., Makarov V., Rizvi N.A., Snyder A., Hellmann M.D., Merghoub T., Wolchok J.D.., Shukla S.A., Wu C.J., Peggs K.S., Chan T.A., Hadrup S.R., Quezada S.A., Swanton C.* Clonal neoantigens elicit T cell immunoreactivity and sensitivity to immune checkpoint blockade. Science. 2016 Mar 25; 351(6280): 1463–9. doi: 10.1126/science.aaf1490.

16. *Buchhalter I., Rempel E., Endris V., Allgäuer M., Neumann O., Volckmar A.L., Kirchner M., Leichsenring J., Lier A., von Winterfeld M., Penzel R., Christopoulos P., Thomas M., Fröhling S., Schirmacher P., Budczies J., Stenzinger A.* Size matters: Dissecting key parameters for panel-based tumor mutational burden analysis. Int J Cancer. 2019; 144(4): 848–58. doi: 10.1002/ijc.31878.

17. *Zhang J., Caruso F.P., Sa J.K., Justesen S., Nam D.H., Sims P., Ceccarelli M., Lasorella A., Iavarone A.* The combination of neoantigen quality and T lymphocyte infiltrates identifies glioblastomas with the longest survival. Commun Biol. 2019 Apr 23; 2: 135. doi: 10.1038/s42003-019-0369-7.

18. *Chowell D., Krishna C., Pierini F., Makarov V., Rizvi N.A., Kuo F., Morris L.G.T., Riaz N., Lenz T.L., Chan T.A.* Evolutionary divergence of HLA class I genotype impacts efficacy of cancer immunotherapy. Nat Med. 2019 Nov; 25(11): 1715–1720. doi: 10.1038/s41591-019-0639-4.

19. *Riaz N., Havel J.J., Kendall S.M., Makarov V., Walsh L.A., Desrichard A., Weinhold N., Chan T.A.* Recurrent SERPINB3 and SERPINB4 mutations in patients who respond to anti-CTLA4 immunotherapy. Nat Genet. 2016 Nov; 48(11): 1327–1329. doi: 10.1038/ng.3677.

20. *Wu H.X., Chen Y.X., Wang Z.X., Zhao Q., He M.M., Wang Y.N., Wang F., Xu R.H.* Alteration in TET1 as potential biomarker for immune checkpoint blockade in multiple cancers. J Immunother Cancer. 2019 Oct 17; 7(1): 264. doi: 10.1186/s40425-019-0737-3.

21. *Gao J., Shi L.Z., Zhao H., Chen J., Xiong L., He Q., Chen T., Roszik J., Bernatchez C., Woodman S.E., Chen P.L., Hwu P., Allison J.P., Futreal A., Wargo J.A., Sharma P.* Loss of IFN-γ Pathway Genes in Tumor Cells as a Mechanism of Resistance to Anti-CTLA-4 Therapy. Cell. 2016 Oct 6; 167(2): 397–404.e9. doi: 10.1016/j.cell.2016.08.069.

22. *Peng W., Chen J.Q., Liu C., Malu S., Creasy C., Tetzlaff M.T., Xu C., McKenzie J.A., Zhang C., Liang X., Williams L.J., Deng W., Chen G., Mbofung R., Lazar A.J., Torres-Cabala C.A., Cooper Z.A., Chen P.L., Tieu T.N., Spranger S., Yu X., Bernatchez C., Forget M.A., Haymaker C., Amaria R., McQuade J.L., Glitza I.C., Cascone T., Li H.S., Kwong L.N., Heffernan T.P., Hu J., Bassett R.L.Jr., Bosenberg M.W., Woodman S.E., Overwijk W.W., Lizée G., Roszik J., Gajewski T.F., Wargo J.A., Gershenwald J.E., Radvanyi L., Davies M.A., Hwu P.* Loss of PTEN Promotes Resistance to T Cell-Mediated Immunotherapy. Cancer Discov. 2016 Feb; 6(2): 202–16. doi: 10.1158/2159-8290.CD-15-0283.

23. *Skoulidis F., Goldberg M.E., Greenawalt D.M., Hellmann M.D., Awad M.M., Gainor J.F., Schrock A.B., Hartmaier R.J., Trabucco S.E., Gay L., Ali S.M., Elvin J.A., Singal G., Ross J.S., Fabrizio D., Szabo P.M., Chang H., Sasson A., Srinivasan S., Kirov S., Szustakowski J., Vitazka P., Edwards R., Bufill J.A., Sharma N., Ou S.I., Peled N., Spigel D.R., Rizvi H., Aguilar E.J., Carter B.W., Erasmus J., Halpenny D.F., Plodkowski A.J., Long N.M., Nishino M., Denning W.L., Galan-Cobo A., Hamdi H., Hirz T., Tong P., Wang J., Rodriguez-Canales J., Villalobos P.A., Parra E.R., Kalhor N., Sholl L.M., Sauter J.L., Jungbluth A.A., Mino-Kenudson M., Azimi R., Elamin Y.Y., Zhang J., Leonardi G.C., Jiang F., Wong K.K., Lee J.J., Papadimitrakopoulou V.A., Wistuba I.I., Miller V.A., Frampton G.M., Wolchok J.D., Shaw A.T., Jänne P.A., Stephens P.J., Rudin C.M., Geese W.J., Albacker L.A., Heymach J.V.* STK11/LKB1 Mutations and PD-1 Inhibitor Resistance in KRAS-Mutant Lung Adenocarcinoma. Cancer Discov. 2018 Jul; 8(7): 822–835. doi: 10.1158/2159-8290.CD-18-0099.

24. *Patel S.J., Sanjana N.E., Kishton R.J., Eidizadeh A., Vodnala S.K., Cam M., Gartner J.J., Jia L., Steinberg S.M., Yamamoto T.N., Merchant A.S., Mehta G.U., Chichura A., Shalem O., Tran E., Eil R., Sukumar M., Guijarro E.P., Day C.P., Robbins P., Feldman S., Merlino G., Zhang F., Restifo N.P.* Identification of essential genes for cancer immunotherapy. Nature. 2017 Aug 31; 548(7669): 537–542. doi: 10.1038/nature23477.

25. *McGranahan N., Rosenthal R., Hiley C.T., Rowan A.J., Watkins T.B.K., Wilson G.A., Birkbak N.J., Veeriah S., Van Loo P., Herrero J., Swanton C.; TRACERx Consortium.* Allele-Specific HLA Loss and Immune Escape in Lung Cancer Evolution. Cell. 2017; 171(6): 1259–1271.e11. doi: 10.1016/j.cell.2017.10.001.

26. *Martens A., Wistuba-Hamprecht K., Geukes Foppen M., Yuan J., Postow M.A., Wong P., Romano E., Khammari A., Dreno B., Capone M., Ascierto P.A., Di Giacomo A.M., Maio M., Schilling B., Sucker A., Schadendorf D., Hassel J.C., Eigentler T.K., Martus P., Wolchok J.D., Blank C., Pawelec G., Garbe C., Weide B.* Baseline Peripheral Blood Biomarkers Associated with Clinical Outcome of Advanced Melanoma Patients Treated with Ipilimumab. Clin Cancer Res. 2016; 22(12): 2908–18. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-15-2412.

27. *Meyers D.E., Stukalin I., Vallerand I.A., Lewinson R.T., Suo A., Dean M., North S., Pabani A., Cheng T., Heng D.Y.C., Bebb D.G., Morris D.G.* The Lung Immune Prognostic Index Discriminates Survival Outcomes in Patients with Solid Tumors Treated with Immune Checkpoint Inhibitors. Cancers (Basel). 2019 Nov 2; 11(11): 1713. doi: 10.3390/cancers11111713.

28. *Ameratunga M., Chénard-Poirier M., Moreno Candilejo I., Pedregal M., Lui A., Dolling D., Aversa C., Ingles Garces A., Ang J.E., Banerji U., Kaye S., Gan H., Doger B., Moreno V., de Bono J., Lopez J.* Neutrophil-lymphocyte ratio kinetics in patients with advanced solid tumours on phase I trials of PD-1/PD-L1 inhibitors. Eur J Cancer. 2018; 89: 56–63. doi: 10.1016/j.ejca.2017.11.012.

29. *Yuan J., Page D.B., Ku G.Y., Li Y., Mu Z., Ariyan C., Gallardo H.F., Roman R.A., Heine A.I., Terzulli S.L., Ritter E., Gnjatic S., Ritter G., Jungbluth A.A., Allison J.P., Old L.J., Wolchok J.D.* Correlation of clinical and immunological data in a metastatic melanoma patient with heterogeneous tumor responses to ipilimumab therapy. Cancer Immun. 2010 Jan 7; 10: 1.

30. *Sade-Feldman M., Kanterman J., Klieger Y., Ish-Shalom E., Olga M., Saragovi A., Shtainberg H., Lotem M., Baniyash M.* Clinical Significance of Circulating CD33+CD11b+HLA-DR- Myeloid Cells in Patients with Stage IV Melanoma Treated with Ipilimumab. Clin Cancer Res. 2016 Dec 1; 22(23): 5661–5672. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-15-3104.

31. *Tietze J.K., Angelova D., Heppt M.V., Reinholz M., Murphy W.J., Spannagl M., Ruzicka T., Berking C.* The proportion of circulating CD45RO+CD8+ memory T cells is correlated with clinical response in melanoma patients treated with ipilimumab. Eur J Cancer. 2017; 75: 268–279. doi: 10.1016/j.ejca.2016.12.031.

32. *Leung A.M., Lee A.F., Ozao-Choy J., Ramos R.I., Hamid O., O'Day S.J., Shin-Sim M., Morton D.L., Faries M.B., Sieling P.A., Lee D.J.* Clinical Benefit from Ipilimumab Therapy in Melanoma Patients may be Associated with Serum CTLA4 Levels. Front Oncol. 2014; 4: 110. doi: 10.3389/fonc.2014.00110.

33. *Hannani D., Vétizou M., Enot D., Rusakiewicz S., Chaput N., Klatzmann D., Desbois M., Jacquelot N., Vimond N., Chouaib S., Mateus C., Allison J.P., Ribas A., Wolchok J.D., Yuan J., Wong P., Postow M., Mackiewicz A., Mackiewicz J., Schadendorff D., Jaeger D., Zörnig I., Hassel J., Korman A.J., Bahjat K., Maio M., Calabro L., Teng M.W., Smyth M.J., Eggermont A., Robert C., Kroemer G., Zitvogel L.* Anticancer immunotherapy by CTLA-4 blockade: obligatory contribution of IL-2 receptors and negative prognostic impact of soluble CD25. Cell Res. 2015 Feb; 25(2): 208–24. doi: 10.1038/cr.2015.3.

34. *Thorsson V., Gibbs D.L., Brown S.D., Wolf D., Bortone D.S., Ou Yang T.H., Porta-Pardo E., Gao G.F., Plaisier C.L., Eddy J.A., Ziv E., Culhane A.C., Paull E.O., Sivakumar I.K.A., Gentles A.J., Malhotra R., Farshidfar F., Colaprico A., Parker J.S., Mose L.E., Vo N.S., Liu J., Liu Y., Rader J., Dhankani V., Reynolds S.M., Bowlby R., Califano A., Cherniack A.D., Anastassiou D., Bedognetti D., Mokrab Y., Newman A.M., Rao A., Chen K., Krasnitz A., Hu H., Malta T.M., Noushmehr H., Pedamallu C.S., Bullman S., Ojesina A.I., Lamb A., Zhou W., Shen H., Choueiri T.K., Weinstein J.N., Guinney J., Saltz J., Holt R.A., Rabkin C.S.; Cancer Genome Atlas Research Network, Lazar A.J., Serody J.S., Demicco E.G., Disis M.L., Vincent B.G., Shmulevich I.* The Immune Landscape of Cancer. Immunity. 2018; 48(4): 812–30. doi: 10.1016/j.immuni.2018.03.023.

35. *Teng M.W., Ngiow S.F., Ribas A., Smyth M.J.* Classifying Cancers Based on T-cell Infiltration and PD-L1. Cancer Res. 2015 Jun 1; 75(11): 2139–45. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-15-0255.

36. *Barnes T.A., Amir E.* HYPE or HOPE: the prognostic value of infiltrating immune cells in cancer. Br J Cancer. 2017 Aug 8; 117(4): 451–460. doi: 10.1038/bjc.2017.220.

37. *Hamid O., Schmidt H., Nissan A., Ridolfi L., Aamdal S., Hansson J., Guida M., Hyams D.M., Gómez H., Bastholt L., Chasalow S.D., Berman D.* A prospective phase II trial exploring the association between tumor microenvironment biomarkers and clinical activity of ipilimumab in advanced melanoma. J Transl Med. 2011 Nov 28; 9: 204. doi: 10.1186/1479-5876-9-204.

38. *Tumeh P.C., Harview C.L., Yearley J.H., Shintaku I.P., Taylor E.J., Robert L., Chmielowski B., Spasic M., Henry G., Ciobanu V., West A.N., Carmona M., Kivork C., Seja E., Cherry G., Gutierrez A.J., Grogan T.R., Mateus C., Tomasic G., Glaspy J.A., Emerson R.O., Robins H., Pierce R.H., Elashoff D.A., Robert C., Ribas A.* PD-1 blockade induces responses by inhibiting adaptive immune resistance. Nature. 2014 Nov; 515(7528): 568–71. doi: 10.1038/nature13954.

39. *Gettinger S.N., Choi J., Mani N., Sanmamed M.F., Datar I., Sowell R., Du V.Y., Kaftan E., Goldberg S., Dong W., Zelterman D., Politi K., Kavathas P., Kaech S., Yu X., Zhao H., Schlessinger J., Lifton R., Rimm D.L., Chen L., Herbst R.S., Schalper K.A.* A dormant TIL phenotype defines non-small cell lung carcinomas sensitive to immune checkpoint blockers. Nat Commun. 2018 Aug 10; 9(1): 3196. doi: 10.1038/s41467-018-05032-8.

40. *Sade-Feldman M., Yizhak K., Bjorgaard S.L., Ray J.P., de Boer C.G., Jenkins R.W., Lieb D.J., Chen J.H., Frederick D.T., Barzily-Rokni M., Freeman S.S., Reuben A., Hoover P.J., Villani A.C., Ivanova E., Portell A., Lizotte P.H., Aref A.R., Eliane J.P., Hammond M.R., Vitzthum H., Blackmon S.M., Li B., Gopalakrishnan V., Reddy S.M., Cooper Z.A., Paweletz C.P., Barbie D.A., Stemmer-Rachamimov A., Flaherty K.T., Wargo J.A., Boland G.M., Sullivan R.J., Getz G., Hacohen N.* Defining T Cell States Associated with Response to Checkpoint Immunotherapy in Melanoma. Cell. 2018 Nov 1; 175(4): 998–1013.e20. doi: 10.1016/j.cell.2018.10.038.

41. *Ayers M., Lunceford J., Nebozhyn M., Murphy E., Loboda A., Kaufman D.R., Albright A., Cheng J.D., Kang S.P., Shankaran V., Piha-Paul S.A., Yearley J., Seiwert T.Y., Ribas A., McClanahan T.K.* IFN-γ-related mRNA profile predicts clinical response to PD-1 blockade. J Clin Invest. 2017 Aug; 127(8): 2930–40. doi: 10.1172/JCI91190.

42. *Jerby-Arnon L., Shah P., Cuoco M.S., Rodman C., Su M.J., Melms J.C., Leeson R., Kanodia A., Mei S., Lin J.R., Wang S., Rabasha B., Liu D., Zhang G., Margolais C., Ashenberg O., Ott P.A., Buchbinder E.I., Haq R.,*

Hodi F.S., Boland G.M., Sullivan R.J., Frederick D.T., Miao B., Moll T., Flaherty K.T., Herlyn M., Jenkins R.W., Thummalapalli R., Kowalczyk M.S., Cañadas I., Schilling B., Cartwright A.N.R., Luoma AM., Malu S., Hwu P., Bernatchez C., Forget M.A., Barbie D.A., Shalek A.K., Tirosh I., Sorger P.K., Wucherpfennig K., Van Allen E.M., Schadendorf D., Johnson B.E., Rotem A., Rozenblatt-Rosen O., Garraway L.A., Yoon C.H., Izar B., Regev A. A Cancer Cell Program Promotes T Cell Exclusion and Resistance to Checkpoint Blockade. Cell. 2018 Nov 1; 175(4): 984–997.e24. doi: 10.1016/j.cell.2018.09.006.

43. *Kalaora S., Lee J.S., Barnea E., Levy R., Greenberg P., Alon M., Yagel G., Bar Eli G., Oren R., Peri A., Patkar S., Bitton L., Rosenberg S.A., Lotem M., Levin Y., Admon A, Ruppin E., Samuels Y.* Immunoproteasome expression is associated with better prognosis and response to checkpoint therapies in melanoma. Nat Commun. 2020; 11(1): 896. doi: 10.1038/s41467-020-14639-9.

44. *Spassova I., Ugurel S., Terheyden P., Sucker A., Hassel J.C., Ritter C., Kubat L., Habermann D., Farahpour F., Saeedghalati M., Peiffer L., Kumar R., Schrama D., Hoffmann D., Schadendorf D., Becker J.C.* Predominance of Central Memory T Cells with High T-Cell Receptor Repertoire Diversity is Associated with Response to PD-1/PD-L1 Inhibition in Merkel Cell Carcinoma. Clin Cancer Res. 2020; 26(9): 2257–67. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-19-2244.

45. *Wind T.T., Gacesa R., Vich Vila A., de Haan J.J., Jalving M., Weersma R.K., Hospers G.A.P.* Gut microbial species and metabolic pathways associated with response to treatment with immune checkpoint inhibitors in metastatic melanoma. Melanoma Res. 2020 Jun; 30(3): 235–246. doi: 10.1097/CMR.0000000000000656.

46. *Tinsley N., Zhou C., Tan G., Rack S., Lorigan P., Blackhall F., Krebs M., Carter L., Thistlethwaite F., Graham D., Cook N.* Cumulative Antibiotic Use Significantly Decreases Efficacy of Checkpoint Inhibitors in Patients with Advanced Cancer. Oncologist. 2020 Jan; 25(1): 55–63. doi: 10.1634/theoncologist.2019-0160.

47. *Bersanelli M., Buti S., Banna G.L., De Giorgi U., Cortellini A., Rebuzzi S.E., Tiseo M., Fornarini G., Mazzoni F., Panni S., Tursi M., Marino P.D., Rossetti S., Rossi E., Tomao S., Luca E., Sorarù M., Mucciarini C., Atzori F., Torre L., Vitale M.G., Martelli V., Sepe P., Mollica V., Vaccaro V., Schinzari G., Ficorella C., Massari F., Maestri A., Sabbatini R., Sava T., Maio M.D., Verzoni E., Procopio G., Giannarelli D.* Impact of influenza syndrome and flu vaccine on survival of cancer patients during immunotherapy in the INVIDIa study. Immunotherapy. 2020 Feb; 12(2): 151–159. doi: 10.2217/imt-2019-0180.

48. *Newman J.H., Chesson C.B., Herzog N.L., Bommareddy P.K., Aspromonte S.M., Pepe R., Estupinian R., Aboelatta M.M., Buddhadev S., Tarabichi S., Lee M., Li S., Medina D.J., Giurini E.F., Gupta K.H., Guevara-Aleman G., Rossi M., Nowicki C., Abed A., Goldufsky J.W., Broucek J.R., Redondo R.E., Rotter D., Jhawar S.R., Wang S.J., Kohlhapp F.J., Kaufman H.L., Thomas P.G., Gupta V., Kuzel T.M., Reiser J., Paras J., Kane M.P., Singer E.A., Malhotra J., Denzin L.K., Sant'Angelo D.B., Rabson A.B., Lee L.Y., Lasfar A., Langenfeld J., Schenkel J.M., Fidler M.J., Ruiz E.S., Marzo A.L., Rudra J.S., Silk A.W., Zloza A.* Intratumoral injection of the seasonal flu shot converts immunologically cold tumors to hot and serves as an immunotherapy for cancer. Proc Natl Acad Sci USA. 2020; 117(2): 1119–1128. doi: 10.1073/pnas.1904022116.

Поступила/Received 24.04.2020
Принята в печать/Accepted 23.06.2020

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Янус Григорий Аркадьевич, кандидат медицинских наук, младший научный сотрудник, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код: 7502-5907. Researcher ID (WOS): E-4260-2018. Author ID (Scopus): 36011349100. ORCID: 0000-0002-9844-4536.

Иевлева Аглая Геннадьевна, кандидат медицинских наук, научный сотрудник, НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). Researcher ID (WOS): P-8305-2016. Author ID (Scopus): 6506417697. ORCID: 0000-0001-5454-5186.

Суспицын Евгений Николаевич, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник, НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код: 2362-6304. Researcher ID (WOS): P-9775-2016. Author ID (Scopus): 6603370186. ORCID: 0000-0001-9764-2090.

Тюрин Владислав Ильич, врач-лабораторный генетик, НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). Researcher ID (WOS): AAH-4623-2020. Author ID (Scopus): 56501760600. ORCID: 0000-0002-0157-5952.

Бизин Илья Валерьевич, кандидат технических наук, научный сотрудник, НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код: 5471-6185. Researcher ID (WOS): Q-7135-2017. Author ID (Scopus): 56938631000. ORCID: 0000-0002-2216-4845.

Горустович Ольга Анатольевна, кандидат медицинских наук, НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код: 7423-5368.

Ни Валерия Игоревна, лаборант-исследователь, НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). Author ID (Scopus): 57208783909.

Холматов Максим Михайлович, лаборант-исследователь, НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). Author ID (Scopus): 57203189429. ORCID: 0000-0002-4201-8124.

Лайдус Татьяна Александровна, лаборант-исследователь, НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). ORCID: 0000-0003-4988-1796.

Чуйнышена Светлана Андреевна, лаборант, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия).

Алексахина Светлана Николаевна, кандидат медицинских наук, научный сотрудник, НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код: 6898-4687. Researcher ID (WOS): B-2136-2013. Author ID (Scopus): 56003023200. ORCID: 0000-0002-2149-7728.

Имянитов Евгений Наумович, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующий научным отделом биологии опухолевого роста, НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код: 1909-7323. Author ID (Scopus): 7003644486. ORCID: 0000-0003-4529-7891.

ВКЛАД АВТОРОВ

Янус Григорий Аркадьевич: разработка концепции научной работы, составление черновика статьи, поиск и анализ данных литературы.

Иевлева Аглая Геннадьевна: разработка концепции научной работы, составление черновика статьи, критический анализ работы и редактирование текста с внесением ценного интеллектуального содержания.

Суспицын Евгений Николаевич: поиск и анализ данных литературы.

Тюрин Владислав Ильич: поиск и анализ данных литературы.

Бизин Илья Валерьевич: поиск и анализ данных литературы.
Горустович Ольга Анатольевна: подходы к оценке иммунологического статуса организма и опухоли.
Ни Валерия Игоревна: подходы к оценке иммунологического статуса организма и опухоли
Холматов Максим Михайлович: поиск и анализ данных литературы.
Лайдус Татьяна Александровна: подходы к оценке иммунологического статуса организма и опухоли.
Чуйнышена Светлана Андреевна: подходы к оценке иммунологического статуса организма и опухоли.
Алексахина Светлана Николаевна: поиск и анализ данных литературы.
Имянитов Евгений Наумович: критический анализ работы и редактирование текста с внесением ценного интеллектуального содержания.

Финансирование

Данная работа поддержана грантом РНФ 17-75-30027. В.И. Тюрин внес вклад в работу при поддержке грантом РФФИ № 18-315-00437.

Конфликт интересов

Авторы объявляют, что у них нет конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Grigory A. Yanus, MD, PhD, St. Petersburg State Pediatric Medical University (St. Petersburg, Russia). Researcher ID (WOS): E-4260-2018. Author ID (Scopus): 36011349100. ORCID: 0000-0002-9844-4536.
Aglaya G. Ievleva, MD, PhD, Researcher, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology (St. Petersburg, Russia). Researcher ID (WOS): P-8305-2016. Author ID (Scopus): 6506417697. ORCID: 0000-0001-5454-5186.
Evgeny N. Suspitsin, MD, PhD, Senior Researcher, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology (St. Petersburg, Russia). Researcher ID (WOS): P-9775-2016. Author ID (Scopus): 6603370186. ORCID: 0000-0001-9764-2090.
Vladislav I. Tyurin, MD, Physician-Laboratory Geneticist, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology (St. Petersburg, Russia). Researcher ID (WOS): AAH-4623-2020. Author ID (Scopus): 56501760600. ORCID: 0000-0002-0157-5952.
Ilya V. Bizin, PhD, Researcher, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology (St. Petersburg, Russia). Researcher ID (WOS): Q-7135-2017. Author ID (Scopus): 56938631000. ORCID: 0000-0002-2216-4845.
Olga A. Gorustovich, MD, PhD, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology (St. Petersburg, Russia).
Valeria I. Ni, Laboratory Assistant, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology (St. Petersburg, Russia). Author ID (Scopus): 57208783909.
Maxim M. Kholmatov, Laboratory Assistant, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology (St. Petersburg, Russia). Author ID (Scopus): 57203189429. ORCID: 0000-0002-4201-8124.
Tatiana A. Laidus, Laboratory Assistant, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology (St. Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0003-4988-1796.
Svetlana A. Chuinysheva, Laboratory Assistant, St. Petersburg State Pediatric Medical University (St. Petersburg, Russia).
Svetlana N. Aleksakhina, MD, PhD, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology (St. Petersburg, Russia). Researcher ID (WOS): B-2136-2013. Author ID (Scopus:) 56003023200. ORCID: 0000-0002-2149-7728.
Evgeny N. Imyanitov, MD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Tumor Growth Biology, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology (St. Petersburg, Russia). Author ID (Scopus): 7003644486. ORCID: 0000-0003-4529-7891.

AUTHOR CONTRIBUTION

Grigory A. Yanus: literature search and data analysis.
Aglaya G. Ievleva: text editing, critical revision for the important intellectual content.
Evgeny N. Suspitsin: literature search and data analysis.
Vladislav I. Tyurin: literature search and data analysis, search and analysis of literature data.
Ilya V. Bizin: search and analysis of literature data.
Olga A. Gorustovich: search and analysis of literature data.
Valeria I. Ni: search and analysis of literature data.
Maxim M. Kholmatov: search and analysis of literature data.
Svetlana A. Chuinysheva: search and analysis of literature data.
Tatiana A. Laidus: search and analysis of literature data.
Svetlana N. Aleksakhina: search and analysis of literature data.
Evgeny N. Imyanitov: text editing, critical revision for the important intellectual content.

Funding

This study was supported by a grant from the Russian Science Foundation 17-75-30027. IN AND. V. Tyurin contributed to the study with the support of the RFBR grant No. 18-315-00437.

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.