

ПРОТИВООПУХОЛЕВОЕ ВОЗДЕЙСТВИЕ НА КОНТРОЛЬНЫЕ ИММУННЫЕ ТОЧКИ (PD-1/PD-L1) ПРИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЯХВалерия Владимировна Саевец^{1,2}, Анна Юрьевна Шаманова^{1,2},
Дмитрий Михайлович Ростовцев¹¹⁻³ ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины»,
Челябинск, Россия^{1,2} ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России,
Челябинск, Россия¹ lalili2013@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2572-2408>² anna-sha@bk.ru³ onco74@chelonco.ru**Аннотация**

Введение. Иммуноterapia злокачественных новообразований — динамично развивающееся направление. Обсуждаются диагностические возможности в определении биомаркеров ответа опухоли на иммунотерапию. Ведутся поиски новых диагностических «точек» ответа на основании подробных исследований канцерогенеза и клеточных биологических процессов в опухолевой и неизменной тканях. **Целью работы** является освещение одной из перспективных точек воздействия иммунотерапии злокачественных опухолей различных локализаций на современном этапе (сигнальный путь PD1/PD-L1) с учетом имеющихся возможностей применения в практической деятельности в Российской Федерации. **Материалы и методы.** Проведен анализ публикационной активности по иммунотерапии ингибиторами иммунных контрольных точек при различных злокачественных опухолях. Поиск информационных научно-исследовательских источников проведен в открытых системах E-Library, National Library of Medicine (Pubmed), Cochrane Library за последние 10 лет. Ключевые слова поиска: рак шейки матки, рак тела матки, колоректальный рак, увеальная меланома, меланома кожи. **Результаты и обсуждение.** Проанализированы успешные и перспективные в иммунотерапии злокачественных опухолей различных локализаций, в том числе на примере опыта применения ингибитора PD-1 пембролизумаба в Челябинском областном клиническом центре онкологии и ядерной медицины. Освещена информация по использованию ключевых диагностических биомаркеров для прогноза и оценки ответа опухоли на данный вариант терапии. В научной печати обсуждается прогностическая и диагностическая значимость уже внедренных в практику биомаркеров (PD-L1, MSI). Успешная иммунотерапия описана при лечении рака тела матки, рака толстой кишки, колоректальном раке. При этом результаты исследования эффективности иммунотерапии при увеальной меланоме дискуссионные. **Заключение.** Воздействие на сигнальный путь PD1/PD-L1 применением ингибиторов иммунных контрольных точек (пембролизумаб, атезолизумаб и др.) — одно из перспективных направлений в терапии ЗНО различных локализаций. Определение ряда биомаркеров иммуногистохимическим методом, методом ПЦР (рецептор PD-L1, MSI) позволяет выделить те случаи ЗНО, иммунотерапия которых может дать положительный эффект. Ведется поиск новых подходов к воздействию на сигнальные пути контрольных иммунных точек через разработки новых комбинированных препаратов. А также продолжают исследования в определении предиктивности уже используемых биомаркеров ответа на иммунотерапию.

Ключевые слова: иммунотерапия, ингибиторы контрольных иммунных точек, микросателлитная нестабильность

Для цитирования: Саевец, В. В. Противоопухолевое воздействие на контрольные иммунные точки (PD-1/PD-L1) при злокачественных новообразованиях / В. В. Саевец, А. Ю. Шаманова, Д. М. Ростовцев // Уральский медицинский журнал. – 2021. – Т. 20, № 4. – С. 78-84. – <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2021-20-4-78-84>.

@ Саевец В.В., Шаманова А.Ю., Ростовцев Д.М., 2021

ANTITUMOR EFFECT ON IMMUNE CONTROL POINTS (PD-1/PD-L1) IN MALIGNANT NEOPLASMS. LITERATURE REVIEW

V.V. Saevets¹, A.Y. Shamanova², D.M. Rostovcev³

¹⁻³ Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine, Chelyabinsk, Russia

^{1,2} South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia

¹ lalili2013@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2572-2408>

² anna-sha@bk.ru

³ onco74@chelconco.ru

Abstracts

Introduction. Immunotherapy of malignant neoplasms is a dynamically developing field. Diagnostic possibilities in determining the biomarkers of the tumor response to immunotherapy are discussed. The search for new diagnostic «points» of response is being conducted on the basis of detailed studies of carcinogenesis and cellular biological processes in tumor and unchanged tissues. **The aim of this work** is to highlight one of the promising points of influence of immunotherapy of malignant tumors of various localizations at the present stage (the PD1/PD-L1 signaling pathway), taking into account the available possibilities of application in practice in the Russian Federation. The analysis of the published activity on immunotherapy with immune checkpoint inhibitors in various malignant tumors was carried out. The search for information research sources was conducted in the open systems E-Library, National Library of Medicine (Pubmed), Cochrane Library for the last 10 years. The article analyzes the progress and prospects in the immunotherapy of malignant tumors of various localizations, including the experience of using the PD-1 inhibitor pembrolizumab in the Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine. Information on the use of key diagnostic biomarkers for the prognosis and evaluation of the tumor response to this therapy option is highlighted. The prognostic and diagnostic significance of biomarkers already implemented in practice (PD-L1, MSI) is discussed in the scientific press. Successful immunotherapy has been described in the treatment of uterine body cancer, colon cancer, and colorectal cancer. At the same time, the results of the study of the effectiveness of immunotherapy in uveal melanoma are debatable. **Conclusion.** The effect on the PD1/PD-L1 signaling pathway with the use of immune checkpoint inhibitors (pembrolizumab, atezolizumab, etc.) is one of the promising directions in the treatment of ZNO of various localizations. The determination of a number of biomarkers by immunohistochemical method, by PCR (PD-L1 receptor, MSI) allows us to identify those cases of ZNO, immunotherapy of which can give a positive effect. New approaches are being sought to influence the signaling pathways of immune control points through the development of new combined drugs. And research is also continuing to determine the predictivity of already used biomarkers of the response to immunotherapy.

Keywords: immunotherapy, immune checkpoint inhibitors, microsatellite instability.

For citation: Saevets, V. V. Antitumor effect on immune control points (PD-1/PD-L1) in malignant neoplasms / V. V. Saevets, A. Y. Shamanova, D. M. Rostovcev // Ural medical journal. – 2021. – Vol. 20 (4). – P. 78-84. – <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2021-20-4-78-84>.

ВВЕДЕНИЕ

Иммунотерапия злокачественных новообразований на современном этапе — это динамично развивающееся направление в терапии опухолей. На сегодняшний день активно обсуждаются диагностические возможности в определении уже зарекомендовавших себя биомаркеров ответа опухоли на иммунотерапию, а также ведутся поиски новых диагностических «точек» ответа на основании подробных исследований канцерогенеза и клеточных биологических процессов в опухолевой и неизменной тканях.

Еще в середине прошлого века показано, что в организме происходят процессы иммунного надзора за опухолью посредством распознавания чужеродных антигенов иммунокомпетентными клетками и «уничтожения» их цитотоксическими клетками [1-2]. Чтобы предотвратить неконтролируемую активацию Т-лимфоцитов и реактивные иммунные реакции, физиологически предусмотрены «тормоза» в виде иммунных контрольных точек, таких как CTLA-4 и PD-1 на Т-лимфоцитах [3-5]. Геномные перестройки в клетках злокачественных новообразований, по-

явление опухолевых неоантигенов, а также специфические мутации в опухоли — все это ставит под угрозу способность иммунной системы распознавать или оказывать противоопухолевое воздействие [6]. Понимание того, что опухоль способна блокировать противоопухолевый иммунный ответ организма посредством сигнального пути PD-1 / PD-L1 привело к разработке ингибиторов иммунных контрольных точек (CPI, check-point inhibitors) (препаратов для блокады рецептора PD-1 или его лиганда PD-L1) [4]. Рецептор PD-1 представляет собой белок на поверхности цитотоксических Т-лимфоцитов, называемый рецептором программируемой клеточной гибели. Данный рецептор может связываться с лигандом PD-L1 (реже PD-L2) на поверхности опухолевой клетки и подавлять активацию цитотоксических лимфоцитов, «ускользая» от действия противоопухолевого иммунитета [5-10]. Понимание этих процессов легло в основу разработки подходов к иммунотерапии ЗНО с целью ингибирования иммунных контрольных точек и поддержании в активном состоянии Т-лимфоциты [6-10]. Возможная точка воздействия при данном варианте терапии — блокада взаимодействия между рецептором цито-

токсического лимфоцита PD-1 и опухолевым лигандом PD-L1 с использованием PD-1 ингибитора (ниволумаб, пембролизумаб), PD-L1 ингибитора (дурвалумаб, атезолизумаб), CTLA-4 ингибитора (тремелиумаб, ипилиумаб). Блокада данных точек приводит к активации иммунной системы в ее противоопухолевом воздействии [6-9]. Ключевой проблемой в широком внедрении иммунотерапии ЗНО остается воздействие на иммунную систему с целью коррекции серьезных побочных эффектов (аутоиммунные реакции организма и неспецифическое воспаление) [8]. Таким образом, применение препаратов-ингибиторов контрольных точек иммунитета (CPI) открывает новые перспективы в контроле и активации иммунной системы организма при различных ЗНО, а также влиянии на процессы «ускользания» опухоли от иммунного ответа организма [9]. Данные подходы в современных условиях активно применяются при лечении таких ЗНО, как рак тела матки [11-12], рак шейки матки [12-20], меланома кожи [20-26], в том числе увеальная меланома (УМ) [27-36], рак почки [37], рак мочевого пузыря [38], рак толстой кишки [10,39-40], рак легкого [41]. Определение возможности назначения иммунотерапии для лечения ЗНО определяется на основании определения диагностических биомаркеров, к которым относятся определение иммуногистохимическим методом (ИГХ) экспрессии PD-L1, а также обнаружение микросателлитной нестабильности (MSI) методом ИГХ и/или полимеразной цепной реакции (ПЦР).

Цель работы — освещение одной из перспективных точек воздействия иммунотерапии злокачественных опухолей различных локализаций на современном этапе (сигнальный путь PD1/PD-L1) с учетом имеющихся возможностей применения в практической деятельности в Российской Федерации.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен анализ публикационной активности по иммунотерапии злокачественных опухолей различных локализаций (рак шейки и тела матки, колоректальный рак, меланома (увеальная и меланома кожи)). Ключевые слова поиска: рак шейки матки, рак тела матки, колоректальный рак, увеальная меланома, меланома кожи. Освещена информация по использованию ключевых диагностических биомаркеров для прогноза и оценки ответа опухоли на данный вариант терапии. Поиск информационных научно-исследовательских источников проведен в открытых системах E-Library, National Library of Medicine (Pubmed), Cochrane Library за последние за последние 10 лет.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В отношении применения CPI ниволумаба и пембролизумаба (ингибиторы PD-1) на примерах метастатических меланом кожи авторы продемонстрировали активацию иммунной системы с противоопухолевым действием [20-26]. Был проведен ряд исследований действия ингибиторов контрольных иммунных точек при увеальной меланоме [27-36]. В работе L. A. Kottschade et al. (2016) [34] авторы показали положительный эффект от терапии пембролизумаба при УМ [34]. Ими было исследовано 10 пациентов с УМ IV стадии, получавших терапию анти-PD1. По результатам из 8 пациентов был получен 1 случай стабильного течения патологии без прогрессирования, 1 случай полного ответа и 2 частичных ответа на иммунотерапию [34].

В противоречие данной публикации A.P. Algazi et al. (2016) [33], при анализе показателей выживаемости (без прогрессирования и общей выживаемости) подтвердили, что применение CPI (пембролизумаб, ниволумаб, атезолизумаб) не дает длительной ремиссии при метастатической УМ [33]. Исследование было проведено на 58 пациентах с метастазирующей УМ при IV стадии за период 2009-2015 годы. Однако в открытой научной печати активно дискутируется вопрос о возможности применения иммунотерапии при УМ [27-36]. В 2016 году L.D. Rothermel et al. (2016) [42] определили лимфоциты с устойчивой противоопухолевой реактивностью при УМ, сравнимую с лимфоцитами при кожной меланоме [42]. Авторы исследовали ткани 16 случаев метастазов УМ (в печени) и 35 случаев меланомы кожи и сравнивали характеристики популяций опухолевых клеток и Т-лимфоцитов [42]. В работе A. Javed et al. (2020) [43] продемонстрировано, что лимфоциты при УМ стоит рассматривать с позиций противоопухолевой защиты организма вместе с натуральными киллерами в очагах метастазов УМ [43]. На сегодняшний день в практике онколога-химиотерапевта рекомендовано всем пациентам с метастатической увеальной меланомой и ожидаемой продолжительностью жизни более 3-х месяцев при отсутствии противопоказаний проводить монотерапию блокаторами PD1 или комбинацией блокаторов PD1 и CTLA4 [27].

Экспрессия PD-L1 в тканевом материале рассматривается как прогностический маркер успешности иммунотерапии [13].

Препараты CPI (анти-PD-1 и PD-L1 антитела) достаточно эффективны на примере рака шейки матки. Так, в работе Enwere E. (2017) [13] показано, что высокий процент экспрессии маркера PD-L1 коррелирует с показателями ответа на лечение препаратами CPI.

Микросателлитная нестабильность (MSI) является маркером дефицита в системе репарации неспаренных оснований (dMMR). MSI/dMMR может быть идентифицирован с помощью иммуногистохимии для обнаружения потери белков MMR и/или молекулярных тестов для выявления микросателлитных изменений. Вместе с опухолевой мутационной нагрузкой и экспрессией PD-1/PD-L1 он играет роль прогностического биомаркера для иммунотерапии [44].

Имеются рекомендации 2019 года Европейского медицинского онкологического общества (ESMO, European Society For Medical Oncology) [44] по тестированию рака на MSI для последующего назначения анти-PD-1/PD-L1-терапии. На сегодняшний день скрининговым методом выявления микросателлитной нестабильности является гистологическое исследование с иммуногистохимическим исследованием с парами белков (MLH1+PMS2, MSH2+MSH6). При отсутствии экспрессии белков PMS2 и MSH6 необходима ПЦР диагностика [44].

В работе Bonneville R. (2017) [45] были проанализированы данные всего экзоста порядка 11139 случаев ЗНО различных локализаций из Атласа генома рака (The Cancer Genome Atlas and Therapeutically Applicable Research to Generate Effective Treatments). Авторами обнаружено, что распространенность микросателлитной нестабильности (MSI) была выявлена в 39 типах опухолей [45] (рис. 1).

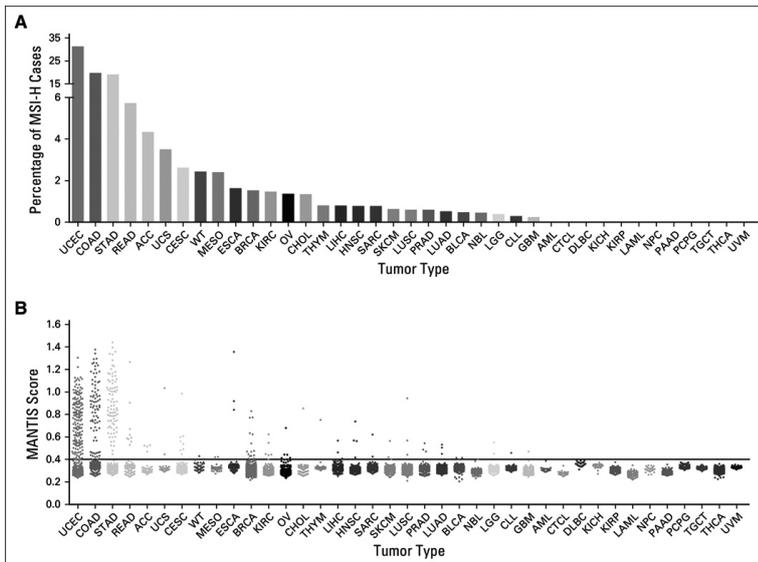


Рис. 1. Встречаемость микросателлитной нестабильности (MSI-High) при различных злокачественных новообразованиях (А — процент MSI-High; В — данные по тем же опухолям на основании информации из базы данных MANTIS (данные секвенирования следующего поколения (NGS)) [45]

В рутинной практике активно проводится определение наличия микросателлитной нестабильности и дефектов в системе репарации ДНК (dMMR) (иммуногистохимическим методом (ИГХ) и/или методом полимеразной цепной реакции (ПЦР)) как одного из важных предсказательных факторов ответа на лечение. Дефекты в системе репарации ДНК приводят к формированию неэлиминируемых микросателлитных последовательностей, наличие которых в свою очередь может приводить к формированиюNeo антигенов опухолевой клетки. Вместе с тем, что дефекты системы репарации ДНК, по мнению ряда авторов, — это одни из ступеней канцерогенеза за счет вторичного участия в механизмах клеточного обновления (пролиферации клеток и апоптоза), данная «точка приложения» диагностических методов (ИГХ, ПЦР) имеет ценность [46].

Данные M. Deshpande (2020) [46] на примере ЗНО женской репродуктивной системы свидетельствуют о том, что MSI и начальные мутации вызывают каскад дополнительных мутаций в онкорегуляторных, опухолесупрессорных и репарационных генах. Кроме того, идентификация генов, пораженных в каждом конкретном типе рака, поможет лучше понять этапы прогрессирования рака и разработать маркеры для эффективного и своевременного скрининга [46] (рис. 2).

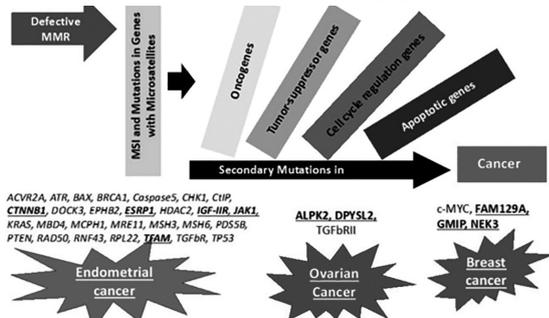


Рис. 2. Каскад мутационных изменений в генах онкогинекологических заболеваний, запускаемый дефектами системы репарации неспаренных оснований (dMMR) [46]

Как уже упоминалось, частота встречаемости микросателлитной нестабильности при ЗНО разных локализаций различная. Следует понимать, что отсутствие MSI-H достоверно не может свидетельствовать об отсутствии эффекта от применения ингибиторов контрольных точек (CPI). Например, в работе D.T. Le et al. (2015) [47] описан феномен, который требует дальнейших углубленных исследований. Так, авторы проанализировали соматические мутации, которые были предсказаны как «вредные» в генах системы репарации ДНК (MMR): MSH2, MSH6, MLH1, PMS2, среди образцов MSI-H и микросателлитностабильных опухолей (MSS) на примерах карциномы надпочечника, рака шейки матки и мезотелиомы. Авторами было выявлено, что в 28 случаях из 466 микросателлитностабильных опухолей (MSS) обнаружены мутации в перечисленных генах, кодирующих белки системы репарации неспаренных оснований (MSH2, MSH6, MLH1, PMS2) [47].

С целью анализа последних современных мировых и российских данных по иммунотерапии ЗНО в онкогинекологии нами проанализирован клинический случай применения ингибиторов контрольных иммунных точек (пембролизумаб) на базе Челябинского областного клинического центра онкологии и ядерной медицины (ЧОКЦО и ЯМ).

Пациентка С., 52 года, поступила в онкологическое отделение гинекологическое в апреле 2020 года с диагнозом «рак шейки матки, IVB стадия (T4BN1M1), угроза кровотечения». Из сопутствующей патологии: уретерогидронефроз правой почки, каликоэктазия слева, хроническая болезнь почек С36 (СКФ 31 мл/мин/1,73 м2). Наследственность по онкологической патологии не отягощена. Диагноз был морфологически верифицирован после биопсии шейки матки. Гистологическое заключение: рост инвазивной плоскоклеточной карциномы. По ИГХ-PD-L1 статус отрицательный. По данным обследования при мультиспиральной компьютерной томографии органов малого таза (МСКТ): у пациентки объемное образование шейки матки, образования яичников с вовлечением в опухолевый процесс тела матки, обоих мочеточников (с формированием двусторонней уретероэктазии), петель сигмовидной кишки и ее брыжейки, передней стенки верхнеампулярного отдела прямой кишки, метастатическое поражение лимфатических узлов таза. Признаки перитонеального канцероматоза (рис. 3).

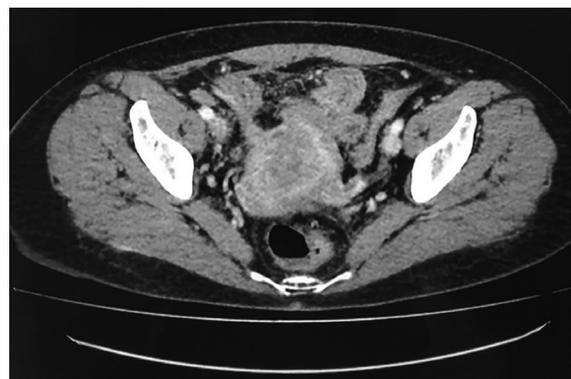


Рис. 3. Данные МСКТ органов малого таза до лечения

По данным фиброколоноскопии (ФКС) были диагностированы признаки ЗНО восходящей кишки, выполнена биопсия. По гистологическому заключению верифицирован рост злокачественного новообразования эпителиоидноклеточного состава в слизистой оболочке восходящей кишки. Морфологическая картина может соответствовать нейроэндокринной опухоли или вторичному поражению кишки. Для верификации диагноза проведено ИГХ: гистологическая картина и иммунофенотип опухоли могут соответствовать росту плоскоклеточной неороговевающей карциномы в слизистой оболочке восходящей ободочной кишки.

Таким образом, у пациентки диагностирована злокачественная опухоль шейки матки с распространением на тело матки, яичники, канцероматозом малого таза и прорастанием опухоли в восходящую кишку с формированием свищевого хода. Такое массивное распространение опухолевого процесса ограничивает онколога в выборе терапии. Единственным методом лечения, с учетом стадии опухолевого процесса, является проведение противоопухолевой лекарственной терапии, однако формирование свища является абсолютным противопоказанием к данному варианту лечения. В таких сложных клинических ситуациях первым этапом выполняется симптоматическое лечение, направленное на купирование свищевого хода с последующим проведением химиотерапии. На основании вышеизложенного пациентке было выполнено паллиативное хирургическое лечение в объеме резекции большого сальника, формирование обходного илеотрансверзоанастомоза и эмболизация ветви артерии — ileocolica. Вторым этапом проведено 7 циклов первой линии химиотерапии по схеме: паклитаксел 175 мг/м², карбоплатин АУС-6. С учетом угрозы кровотечения назначение препарата «Бевацизумаб» было противопоказано. При контрольном обследовании по МСКТ малого таза диагностировано прогрессирование опухолевого процесса с ростом опухоли в задний и передний своды влагалища, инвазией в ректосигмоидный отдел кишки и стенки тонкой кишки с вовлечением задней стенки мочевого пузыря, правых подвздошных сосудов, инфильтрацией тканей правой подвздошной области и множественные очаги в паренхиме печени (рис. 4).



Рис. 4. Данные МСКТ малого таза, брюшной полости после химиотерапии

С учетом прогрессирования процесса на фоне платиносодержащей химиотерапии единственным методом лечения для данной пациентки яв-

ляется проведение иммунотерапии, при этом PD-L1-статус в первичной опухоли был негативный. С целью поиска PD-L1-рецепторов была выполнена трепанбиопсия новых очагов опухоли в печени с последующим ИГХ-определением микросателлитной стабильности метастаза плоскоклеточной карциномы в печени.

В исследуемом тканевом образце выявлена экспрессия PD-L1, CPS = 5. Учитывая статус экспрессии PD-L1, назначена иммунотерапия препаратом пембролизумаб 200 мг в/в капельно в 1-й день; цикл лечения — 21 день. Данный препарат входит в клинические рекомендации по лечению больных с метастатическим раком шейки матки при экспрессии PD-L1 (CPS ≥ 1) [14]. На фоне лечения отмечено улучшение общего состояния пациентки, а также нормализация клинико-биохимических показателей, что косвенно указывает на положительную динамику лечения. Таким образом, иммунотерапия как перспективный вариант лечения ЗНО, остается актуальным как с точки зрения научных исследований биомаркеров успешного ответа на лечение, так и с позиций применения ингибиторов иммунных контрольных точек.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Накопление фактических данных за последнее десятилетие при исследованиях ЗНО различных локализаций продемонстрировало важность иммунной системы в распознавании и устранении трансформированных злокачественных клеток. Применение ингибиторов CPI на сегодняшний день — активно разрабатываемое направление как с точки зрения практического здравоохранения, так и с позиции научных исследований, количество которых нарастает за последние 10 лет. Несомненно, ингибиторы контрольных точек иммунитета совершили прорыв в терапии злокачественных новообразований (ЗНО): за счет неспецифичного воздействия на опухоль применение CPI возможно при большем гистогенетическом и локализационном многообразии ЗНО; эффект воздействия CPI будет наблюдаться и сохраняться вне зависимости от таких предикторов эффективного «ответа» опухоли на лечение, как гистотип ЗНО, степень злокачественности, индекс пролиферативной активности и прочие; а также возможность сохранения эффекта от применения CPI без поддерживающей терапии [6]. Несмотря на успешные результаты применения CPI ведется поиск новых терапевтических комбинаций.

Воздействие на сигнальный путь PD1/PD-L1 применением ингибиторов иммунных контрольных точек (пембролизумаб, атезолизумаб и др.) — одно из перспективных направлений в терапии ЗНО различных локализаций. Определение ряда биомаркеров иммуногистохимическим методом, методом ПЦР (рецептор PD-L1, MSI) позволяет выделить те случаи ЗНО, иммунотерапия которых может дать положительный эффект. Ведется поиск новых подходов к воздействию на сигнальные пути контрольных иммунных точек через разработки новых комбинированных препаратов. А также продолжают исследования в определении предиктивности уже используемых биомаркеров ответа на иммунотерапию.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Burnet M. Cancer — a biological approach: III. Viruses associated with neoplastic conditions. IV. Practical applications // *Br Med Journal.*— 1957.— 1(5023).— P. 841-847.].
2. Thomas L. Delayed hypersensitivity in health and disease. In: Cellular and humoral aspects of the hypersensitive states // *Hoeber-Harper*— 1959.— P. 529-532.
3. PD-1 blockade induces responses by inhibiting adaptive immune resistance / P.C. Tumeh, C. L. Harview, J.H Yearley, I. P.Shintaku, E.J. M. Taylor, L.Robert, B.Chmielowski, M.Spasic, G. Henry, V. Ciobanu, A. N West, M. Carmona, C.Kivork, E. Seja, G. Cherry, A. J Gutierrez, T. R Grogan, C. Mateus, G.Tomasic, J. A Glaspy, R.O. Emerson, H.Robins, R. H Pierce, D.A. Elashoff, C.Robert, A.Ribas // *Nature.*— 2014.-515 (7528).— P.568-571. doi:10.1038/nature13954.
4. Yiping Yang . Cancer immunotherapy: harnessing the immune system to battle cancer / *J. Clin. Invest.*— 2015.-125(9).— P.3335-3337. <https://doi.org/10.1172/JCI83871>.
5. The hallmarks of successful anticancer immunotherapy / L. Galluzzi, T. A. Chan, G. Kroemer, J. D. Wolchok, A. López-Soto // *Sci Transl Med.* -2018.— 10(459).— eaat7807. doi: 10.1126/scitranslmed.aat7807.
6. Abbott M., Ustoyev Y. Cancer and the Immune System: The History and Background of Immunotherapy // *Seminars in Oncology Nursing.*-2019.— 35(5).— P. 150923. DOI: 10.1016/j.soncn.2019.08.002
7. Лепик, К. В. Ингибиторы иммунных контрольных точек в терапии лимфом // *Клиническая онкогематология.* – 2018. – 11(4). – С.303-312.
8. Delivery technologies for cancer immunotherapy / R.S. Riley, C. H. June, R. Langer, M.J. Mitchell // *Nat. Rev. Drug. Discov.*— 2019.— 18(3).— P. 175-196. doi: 10.1038/s41573-018-0006-z.
9. Velcheti V., Schalper K. Basic Overview of Current Immunotherapy Approaches in Cancer / *Am. Soc. Clin. Onco. Educ. Book.*— 2016.-35.— P. 298-308. doi: 10.1200/EDBK_156572.
10. Zhang S., Kelaria J., Kerstetter J. The functional and prognostic implications of regulatory T-cells in colorectal carcinoma // *Journal Gastrointest. Oncol.* – 2015. – 6. – P.307
11. Клинические рекомендации: Рак тела матки и саркомы матки / ред. совет: Л. А. Ашрафян и др. — Общероссийский национальный союз «Ассоциация онкологов России» 2020 URL: https://old.oncology-association.ru/files/clinical-guidelines-2020/rak_tela_matki_i_sarkomy_matki.pdf (дата обращения 13.05.2021).
12. Zhang C., Yang Q. Predictive Values of Programmed Cell Death-Ligand 1 Expression for Prognosis, Clinicopathological Factors, and Response to Programmed Cell Death-1/Programmed Cell Death-Ligand 1 Inhibitors in Patients With Gynecological Cancers: A Meta-Analysis / *Front Oncol.* — 2021.-1.-10.— P. 572203. doi: 10.3389/fonc.2020.572203.
13. Expression of PD-L1 and presence of CD8-positive T cells in pre-treatment specimens of locally advanced cervical cancer / E. K.Enwere, E.N.Kornaga, M.Dean, T.A.Koulis, T.Phan, M.Kalantarian, M.Köbel, P.Ghatage, A.M. Magliocco, S. P.Lees-Miller, C. M.Doll // *Modern Pathology.* — 2017. — Т. 30. — №. 4. — С. 577. doi: 10.1038/modpathol.2016.221.
14. Клинические рекомендации: Рак шейки матки / ред. совет: Л.А. Ашрафян и др. — Общероссийский национальный союз «Ассоциация онкологов России» 2020 URL: https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2020/09/rak_shejki_matki.pdf (дата обращения 13.05.2021).
15. Tumor molecular profiling of responders and non-responders following pembrolizumab monotherapy in chemotherapy resistant advanced cervical cancer / Ngoi N. Y. L., Heong V., Lee X.W. et al. // *Gynecol. Oncol. Rep.* – 2018.-24. – P. 1–5. – Doi: 10.1016/j.gore.2018.01.009.
16. Identification of a prognostic immune signature for cervical cancer to predict survival and response to immune checkpoint inhibitors / Yang S., Wu Y., Deng Y., et al. // *Oncoimmunology.* – 2019. – 8. – e1659094.
17. RANK-RANKL Signaling in Cancer of the Uterine Cervix: A Review / van Dam P. A., Verhoeven Y., Jacobs J. et al. // *Int. J. Mol. Sci.* – 2019.-20. – P. 2183. – Doi: 10.3390/ijms20092183.
18. ENGOT-cx11/KEYNOTE-A18: A phase III, randomized, double-blind study of pembrolizumab with chemoradiotherapy in patients with high-risk locally advanced cervical cancer / Lorusso D., Colombo N., Coleman R. L. et al. // *J. Clin. Oncol.* – 2020.-38.-TPS6096. doi: 10.1200/JCO.2020.38.15_
19. PD-L1 and PD-L2 Expression in Cervical Cancer: Regulation and Biomarker Potential / J. Rotman, L. A. S. de Otter, E. S. Jordanova // *Front. Immunol.*— 2020 <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.596825>(Netherlands)
20. Targeting the PD-1 Axis with Pembrolizumab for Recurrent or Metastatic Cancer of the Uterine Cervix: A Brief Update / Y. Verhoeven, D. Quatannens, P.A. van Dam // *Int. J. Mol.*— 2021.— 22(4).— P. 1807. <https://doi.org/10.3390/ijms22041807>.
21. Safety and activity of anti-PD-L1 antibody in patients with advanced cancer / Brahmer J. R., Tykodi S. S., Chow L. Q. et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2012. – 366. – P. 2455–2465.
22. Chemokine gene signature identifies lymph node-like structures in melanoma: Potential for patient selection for immunotherapy? / Messina J. L., Fenstermacher D. A., Eschrich S. et al. // *Sci. Rep.* – 2012. – 2. – P. 765.
23. Immunotype and immunohistologic characteristics of tumor-infiltrating immune cells are associated with clinical outcome in metastatic melanoma / Erdag G., Schaefer J. T., Smolkin M. E. et al. // *Jr. Cancer Res.* – 2012. –72. – P.1070–1080.
24. Tsai K. K., Loo K., Khurana N. Clinical characteristics predictive of response to pembrolizumab in advanced melanoma. / *ASCO Meet Abstr.* – 2015.-33. – P. 9031.
25. Hamid O, Robert C, Daud A. Safety and tumor responses with lambrolizumab (antiPD-1) in melanoma / *N Engl J Med.* – 2013. – 369(2). – P. 134-144. doi:10.1056/NEJMoa1305133.
26. Differential Activity of Nivolumab, Pembrolizumab and MPDL3280A according to the Tumor Expression of Programmed Death-Ligand-1 (PD-L1): Sensitivity Analysis of Trials in Melanoma, Lung and Genitourinary Cancers / L.Carbognin, S.Pilotto, M.Milella, V.Vaccaro, M.Brunelli, A.Caliò, F. Cuppone, I. Sperduti, D.Giannarelli, M. Chilosi, V.Bronte, A.Scarpa, E.Bria, G.Tortora // *PloS One.*— 2015.-10 (6): e0130142. doi:10.1371/journal.pone.0130142.
27. Клинические рекомендации: Уvealная меланома: Общероссийский национальный союз «Ассоциация онкологов России» 2020 – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/100_1 (дата обращения 16.05.2021)
28. Kim D. W., Anderson J., Patel S.P. Immunotherapy for Uveal Melanoma / *Melanoma Manag.*— 2016.-3(2).— P. 125-135. doi: 10.2217/mmt-2015-0006.
29. Jindal V. Role of immune checkpoint inhibitors and novel immunotherapies in uveal melanoma // *Chin Clin Oncol* 2018. – 7(1). – P. 8. – doi: 10.21037/cco.2018.01.05.
30. A phase 2 study of tremelimumab in patients with advanced uveal melanoma / A. M Joshua, J.G. Monzon, C. Mihalcioiu, D.Hogg, M.Smylie, T. Cheng // *Melanoma Res.* – 2015. – 25. – P.342-7 DOI: 10.1097/CMR.0000000000000175
31. Heppt M. V., Heinzerling L., Kähler K. C. Prognostic factors and outcomes in metastatic uveal melanoma treated with programmed cell death-1 or combined PD-1/cytotoxic T-lymphocyte antigen-4 inhibitiо // *Eur J Cancer.* – 2017. – 82. – P. 56-65.
32. Anti-PD-1 antibodies in metastatic uveal melanoma: a treatment option? / C. Bender, A. Enk, R.Gutzmer, J. C Hassel // *Cancer Med* 2017. – 6. – P.1581-6. – DOI: 10.1002/cam4.887
33. Clinical outcomes in metastatic uveal melanoma treated with PD-1 and PD-L1 antibodies / A. P. Algazi , K. K. Tsai, A. N. Shoushtari, R.R. Munhoz, Z. Eroglu, J.M. Piulats, P. A Ott, D. B. Johnson, J. Hwang, A.I. Daud, J.A. Sosman, R.D. Carvajal,

- B.Chmielowski, M.A. Postow, J.S. Weber, R. J. Sullivan // Cancer 2016. – 122. – P.3344-53. – doi: 10.1002/cncr.30258.
34. The use of pembrolizumab for the treatment of metastatic uveal melanoma / L.A. Kottschade, R.R. McWilliams, S.N. Markovic, M. S. Block, J. V. Bisneto, A. Q. Pham, B. L. Esplin, R. S. Dronca // Melanoma Res 2016. – 26. – P. 300-3. – Doi: 10.1097/CMR.0000000000000242
35. Activity of anti-PD1 drugs in uveal melanoma patients / S. Piperno-Neumann, V.Servois, P.Mariani, N.Cassoux, R. Barnhill, M. J. Rodrigues // Journal of Clinical Oncology. — 2016.— 34.-15.— P. 9588.
36. Clinical activity and safety of pembrolizumab in ipilimumab pre-treated patients with uveal melanoma / I. Karydis, P.Y.Chan, M.Wheater, E. Arriola, P.W. Szlosarek, C. H. Ottensmeie // Oncoimmunology. – 2016. – 5. – Pe1143997. – Doi: 10.1080/2162402X.2016.1143997
37. Motzer R. J. Nivolumab versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma // N. Engl. Journal. Medicine. – 2015. – 373. – P-1803-1813.
38. Donin N.M. Immunotherapy in the treatment of urothelial carcinoma / Journal Urol. – 2017. – 197. – P.14-22.
39. Overman, M. J. Nivolumab in patients with metastatic DNA mismatch repair-deficient or microsatellite instability-high colorectal cancer (CheckMate 142): an open-label, multicenter, phase 2 study // Lancet Oncol. – 2017. – 18. – P.1182-1191.
40. Boland, C. R. Microsatellite instability in colorectal cancer / Gastroenterology. – 2010. – 138. – P. 2073-2087.
41. Reck, M. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer / N. Engl. J. Med. – 2016. – 375. – P.1823-1833.
42. Identification of an immunogenic subset of metastatic uveal melanoma / L.D. Rothermel, A.C. Sabesan, D.J. Stephens, S.S. Chandran, B.C. Paria, A. K. Srivastava, R.Somerville, J. R. Wunderlich, C. R. Lee, L. Xi, T. H. Pham, M.Raffeld, P. Jailwala, M. Kasoji, U.S. Kammula // Clin Cancer Res. – 2016.-22. – P.2237-49. – doi: 10.1158/1078-0432.CCR-15-2294.
43. A. Javed, M. Milhem. Role of Natural Killer Cells in Uveal Melanoma / Cancers (Basel). – 2020. – 9. – 12 (12). – P. 3694. – doi: 10.3390/cancers12123694.
44. ESMO recommendations on microsatellite instability testing for immunotherapy in cancer, and its relationship with PD-1/PD-L1 expression and tumour mutational burden: a systematic review-based approach / C.Luchini, F. Bibeau, M. J. L. Ligtenberg, N. Singh, A. Nottegar, T. Bosse, R. Miller, N. Riaz, J-Y Douillard, F. Andre, A.Scarpa // Ann Oncol. – 2019. – 1. – 30 (8). – P. 1232-1243. – doi: 10.1093/annonc/mdz116.
45. Landscape of Microsatellite Instability Across 39 Cancer Types / Bonneville R., Krook M. A., Kautto E. A. et al. // JCO Precis. Oncol. – 2017. – 1. –15. – P.0.17.00073. – doi: 10.1200/PO.17.00073..doi: 10.1200/PO.17.00073.
46. Gynecological Cancers Caused by Deficient Mismatch Repair and Microsatellite Instability / M. Deshpande, P. A Romanski, Z. Rosenwaks, J. Gerhardt // Cancers (Basel). – 2020. – 10. – 12(11). – P.3319. doi: 10.3390/cancers12113319.
47. Le D. T., Uram J. N., Wang H. PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency // N Engl J Med. – 2015. – 372(26). – P.2509-20. – doi: 10.1056/NEJMoa1500596.

Сведения об авторах

V. V. Саевец — кандидат медицинских наук
 А. Ю. Шаманова — кандидат медицинских наук
 Д. М. Ростовцев — доктор медицинских наук

Information about the authors

V. V. Saevets — MD
 A. Y. Shamanova — MD
 D. M. Rostovcev — Doctor of Science (Medicine)

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
 The authors declare no conflicts of interests.

Статья поступила в редакцию 17.05.2021; одобрена после рецензирования 24.05.2021;
 принята к публикации 24.09.2021.
 The article was submitted 17.05.2021; approved after reviewing 24.05.2021;
 accepted for publication 24.09.2021.